
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



Kraków, lipiec-grudzień 2013

Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa

[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.

Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania.....	5
Definicje wybranych pojęć stosowanych w ramach opracowania.....	8
Definicje niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	9
Kluczowe informacje z analizy klinicznej.....	10
1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej	18
2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej	18
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej	18
2.2. Metody wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych	19
2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	20
2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego	21
2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa.....	24
2.6. Selekcja informacji.....	24
2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych	25
2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej.....	27
2.9. Synteza danych	28
3. Analiza problemu decyzyjnego.....	32
3.1. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym	32
3.2. Populacja	35
3.3. Interwencja wnioskowana	36
3.4. Interwencje alternatywne – komparatory (technologie opcjonalne).....	36
3.5. Efekty zdrowotne.....	39
4. Przegląd medycznych baz danych	42
4.1. Wstęp	42
4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych	42
4.3. Charakterystyki pierwotnych badań klinicznych (RCT lub non-RCT) włączonych do analizy klinicznej.....	47
5. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w porównaniu do wybranych komparatorów - technologii opcjonalnych (szczepionki PCV13 lub szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych)	50
5.1. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej	50
5.2. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1 w populacji ogólnej	93
5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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.....	106
5.4. Podsumowanie analizy klinicznej dla szczepionki PHiD-CV w porównaniu do wybranych komparatorów – technologii opcjonalnych (szczepionki przeciw pneumokokowej PCV13 oraz szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych) w populacji ogólnej oraz w populacji ryzyka.....	159
6. Analiza kliniczna szczepionki PCV13 w populacji ogólnej oraz w populacji dzieci z grup ryzyka.....	177
6.1. Szczepionka PCV13 w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV13 w schemacie 2+1 w populacji ogólnej ...	177
6.2. Szczepionka PCV13 w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży	181

7. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13 w schemacie trzydawkowym w populacji ogólnej – porównanie pośrednie.....	185
7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej.....	187
7.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej	252
8. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w schemacie trzydawkowym w porównaniu do szczepionki PCV13 w populacji ogólnej – porównanie bezpośrednie.....	310
8.1. Szczepionka PHiD-CV w schemacie trzydawkowym w porównaniu do szczepionki PCV13 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej.....	310
9. Redukcja nosicielstwa pneumokoków w nosie i gardle.....	318
10. Badania o niższej wiarygodności	320
10.1. Wstęp	320
10.2. Podsumowanie wyników badań o niższej wiarygodności dotyczących szczepionki PHiD-CV.....	321
10.3. Podsumowanie wyników badań o niższej wiarygodności dotyczących szczepionki PCV13	323
11. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa.....	324
11.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raporty o działaniach niepożądanych	324
11.2. Inne doniesienia naukowe	327
11.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa	331
12. Opracowania (badania) wtórne.....	331
12.1. Wstęp	331
12.2. Podsumowanie wyników opracowań (badań) wtórnych.....	332
13. Dyskusja	333
14. Ograniczenia analizy klinicznej.....	371
15. Wnioski końcowe.....	376
16. Bibliografia	389
17. Spis tabel, wykresów, schematów	414
18. Aneks.....	443
18.1. Przegląd medycznych baz danych	443
18.2. Tabelaryczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej	460
18.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych	462
18.4. Charakterystyka badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy / porównania pośredniego	468
18.5. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (<i>critical appraisal</i>) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.....	477
18.6. Badania nieopublikowane	520
18.7. Analiza wyników i wniosków z badań klinicznych o niższej wiarygodności	523
18.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych.....	547
18.9. Ocena badań w skali <i>Jadad</i>	565
18.10. Ocena badań w skali NOS.....	568
18.11. Analiza wyników w skali GRADE	571
18.12. Wykresy	587
18.13. Tabele pomocnicze.....	687

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.

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
10PN-PD-DIT-002 10PN-PD-DIT-046 BST 002	Akronimy badań klinicznych z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień 2+1 lub 3+1 w populacji ogólnej.
10PN-PD-DIT-015 10PN-PD-DIT-016 BST 015	Akronimy badań klinicznych z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1 w grupie ryzyka - dzieci urodzonych przedwcześnie.
10PN-PD-DIT-034	Akronim badania klinicznego z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV w różnych schematach szczepień w grupie ryzyka - dzieci zakażonych wirusem HIV.
10PN-PD-DIT-010 10PN-PD-DIT-014 BST 010 10PN-PD-DIT-042 EXT 014	Akronimy badań klinicznych z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej, dotyczące redukcji nosicielstwa pneumokoków w nosie i gardle.
10PN-PD-DIT-005 10PN-PD-DIT-009 BST 005 10PN-PD-DIT-028 10PN-PD-DIT-032 10PN-PD-DIT-068 BST 032 10PN-PD-DIT-069 BST 032 10PN-PD-DIT-037 10PN-PD-DIT-062 BST 032 10PN-PD-DIT-058 10PN-PD-DIT-066	Akronimy badań klinicznych z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień 3+0 lub 3+1 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej.
10PN-PD-DIT-001 10PN-PD-DIT-007 BST 001 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-053 BST 036	Akronimy badań klinicznych z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień 3+0 lub 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV7 w populacji ogólnej.
113994	Akronim badania klinicznego z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień 3+0 w porównaniu do szczepionki PCV13 w populacji ogólnej.
113171 10PN-PD-DIT-029 10PN-PD-DIT-031 10PN-PD-DIT-013	Akronimy badań klinicznych z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień 2+1 lub 3+0 lub 3+1 w populacji ogólnej.
6096A1-3005 6096A1-011	Akronimy badań klinicznych z zastosowaniem szczepionki PCV13 w schemacie szczepień 3+0 lub 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV7 w populacji ogólnej.
AAP	ang. <i>American Academy of Pediatrics</i> ; Amerykańska Akademia Pediatrii
ACIP	ang. <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i> ; Amerykański Komitet Doradczy do spraw Szczepień
ADRAC	ang. <i>Adverse Drug Reactions Advisory Committee</i> ; Komitet Doradczy ds. oceny działań niepożądanych wywołanych lekami
AEFI	ang. <i>Adverse Events Following Immunisation</i> ; Działania niepożądane występujące po szczepieniu
AIDS	ang. <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> ; Zespół nabytego niedoboru odporności
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Agencja Badania Jakości Opieki Zdrowotnej
AOM	ang. <i>Acute Otitis Media</i> ; Ostre zapalenie ucha środkowego
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ATP	ang. <i>Adenosine-tri-phosphate</i> ; Adenozynotrójfosforan
ATP analysis	ang. <i>According-to-protocol analysis</i> ; Analiza zgodna z protokołem badania
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CDC	ang. <i>Center for Disease Control and Prevention</i> ; Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorób
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki <i>Cochrane</i> 'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CRM	ang. <i>Cross Reacting Material</i> ; Substancja powodująca reakcję krzyżową
DNA	ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i> ; Kwas deoksyrybonukleinowy
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych
EC	ang. <i>European Commission</i> ; Komisja Europejska
ECDC	ang. <i>European Center for Disease Prevention and Control</i> ; Europejskie Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom
ELISA	ang. <i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i> ; Test immunoenzymatyczny
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu 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
FinIP	FinIP; <i>Finnish Invasive Pneumococcal disease</i> ; Akronim badania klinicznego porównującego efektywność kliniczną i rzeczywistą szczepionki PHiD-CV ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych.
GMC	ang. <i>Geometric Mean Concentration</i> ; Średnia geometryczna stężenia przeciwciał
GMT	ang. <i>Geometric Mean Titer</i> ; Średnie geometryczna miana przeciwciał
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
HepA vaccine	ang. <i>Hepatitis A vaccine</i> ; Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A
HepB vaccine	ang. <i>Hepatitis B vaccine</i> ; Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B
Hib vaccine	ang. <i>Haemophilus influenzae type b vaccine</i> ; Szczepionka przeciw zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typu b
HIV	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> ; Ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
KOROUN	Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego
IAPCOI	ang. <i>Indian Academy of Pediatrics Committee on Immunization</i> ; Indyjska Akademia Pediatrii, Komitet ds. Szczepień
IK	Wynik (różnica) istotny klinicznie
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Sieć Rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
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

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.

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
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
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
nd	Nie dotyczy
nn	Liczba przypadków wystąpienia określonego punktu końcowego
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut dla Zdrowia i Jakości Klinicznej
NIHR HTA	ang. <i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem Ocena Technologii Medycznych
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
OM	ang. <i>Otitis Media</i> ; Zapalenie ucha środkowego
OME	ang. <i>Otitis Media Effusion</i> ; Zapalenie ucha środkowego z wysiękiem
OPA	ang. <i>Opsonophagocytosis test</i> ; Test aktywności opsonofagocytarnej
OPSI	ang. <i>Overwhelming PostSplenectomy Infection</i> ; Uogólnione zakażenie po splenektomii
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	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
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
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

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
RNA	ang. <i>Rybonucleic acid</i> ; Kwas rybonukleinowy
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
RRR	ang. <i>Relative Rate Reduction</i> ; Względna redukcja odsetka
RTG	Technika obrazowania wykorzystująca promieniowanie rentgenowskie
SAE	ang. <i>Serious Adverse Event</i> ; Ciężkie działanie niepożądane
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Konsorcjum Medyczne; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
TGA	ang. <i>Therapeutic Goods Administration of Australia</i> ; Australijska Administracja Produktów Leczniczych
TVC	ang. <i>Total Vaccinated Cohort</i> ; Populacja dzieci, które otrzymały co najmniej jedno szczepienie
URLP	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VE	ang. <i>Vaccine Efficacy</i> ; Skuteczność szczepionki
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Wighted Mean Difference</i> ; Ważona różnica średnich wartościach; "średnia ważona różnica"
WRL	Wykaz Leków Refundowanych

Definicje wybranych pojęć stosowanych w ramach opracowania

Pojęcie	Wyjaśnienie
Antygen	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.
Efektywność kliniczna (ang. <i>efficacy</i>)	Pojęcie obejmujące efektywność eksperymentalną/ kliniczną (w ramach efektywności klinicznej ocenia się skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa).
Efektywność rzeczywista (ang. <i>effectiveness</i>)	Pojęcie obejmujące efektywność rzeczywistą (w ramach efektywności rzeczywistej ocenia się skuteczność rzeczywistą oraz profil bezpieczeństwa) w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.
Odporność humoralna	Rodzaj odpowiedzi odpornościowej, w której uczestniczą przeciwciała, produkowane przez pobudzone limfocyty B, mające zdolność do swoistego rozpoznawania i łączenia się z określonym antygenem.
Makrolidy	Grupa antybiotyków o działaniu bakteriostatycznym.
Aktywność opsonofagocyta ma	Wskaźnik określający moc, z jaką przeciwciało opłaszczają dany antygen.
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 stężenia ochronnego 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.
Walentność	Cecha szczepionki: liczba różnych antygenów wchodzących w jej skład.

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.

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 [368]
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Prezentowanie 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.

Kluczowe informacje z analizy klinicznej

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

II. Analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [366], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [367] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [368].

Analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności oceniające skuteczność kliniczną i rzeczywistą/ immunogenność i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji immunoprofilaktycznych. Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne). Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne) lub *NOS* (badania obserwacyjne), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*. Na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny. Przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

III. Analizę przeprowadzono w odniesieniu do wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych): szczepionki przeciw pneumokokowej (PCV13) i szczepionek niezawierających antygenów pneumokokowych (lub placebo). W analizie uwzględniono punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej (istotne klinicznie punkty końcowe takie jak: ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową, zapalenie płuc i zapalenie ucha środkowego oraz surogaty takie jak: immunogenność szczepionek i nosicielstwo pneumokoków) i profilu bezpieczeństwa.

IV. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano łącznie 28 badań klinicznych, które zostały włączone do analizy klinicznej schematów postępowania profilaktycznego przeciw zakażeniom wywołanym przez pneumokoki [1]-[161]. Dodatkowo, odnaleziono 14 badań o niższej wiarygodności [168]-[200], 22 opracowania (badania) wtórne (opisane w 23 referencjach) [222]-[244] i 6 publikacji uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [217]-[221], [217a] oraz 16 badań nieopublikowanych [201]-[216].

V. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną/ immunogenność i profil bezpieczeństwa) szczepionki 10-walentnej Synflorix® (PHiD-CV) względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie trzydawkowym: 3+0 [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16] i 3+1 [17]-[28] (3+0/ 3+1) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III/IV o akronimie FinIP [29]-[47] bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną i rzeczywistą (skuteczność rzeczywistą/ immunogenność i profil bezpieczeństwa) szczepionki PHiD-CV względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w trzydawkowym (3+1) i dwudawkowym (2+1) schemacie szczepień w populacji ogólnej. Odnaleziono również 1 randomizowane badanie kliniczne [48]-[55], w którym porównano szczepionkę PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1 ze schematem 2+1 (ocena immunogenności i profilu bezpieczeństwa). Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie szczepionki 10-walentnej Synflorix® (PHiD-CV) względem szczepionki 13-walentnej Prevenar 13® (PCV13) w populacji ogólnej w dwudawkowym schemacie szczepień (2+1). Nie odnaleziono również żadnych badań klinicznych bezpośrednio

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.

porównujących szczepionkę PCV13 względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej w trydawkowym (3+1/ 3+0) lub dwudawkowym (2+1) schemacie szczepień. Odszukano 1 badanie [82] bezpośrednio porównujące szczepionkę PCV13 w schemacie szczepień 3+1 ze schematem 2+1 w populacji ogólnej (ocena immunogenności). Zidentyfikowano również 6 badań klinicznych [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] porównujących bezpośrednio szczepionkę PHiD-CV ze szczepionką PCV7 w populacji ogólnej w analizowanym trydawkowym (3+1/ 3+0) schemacie szczepień, które wykorzystano w porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 przez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 (odnaleziono 11 badań klinicznych [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161] bezpośrednio porównujących szczepionkę PCV13 ze szczepionką PCV7 w populacji ogólnej w analizowanym trydawkowym (3+1/ 3+0) schemacie szczepień w zakresie oceny immunogenności i profilu bezpieczeństwa. Zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne [166]-[167] umożliwiające bezpośrednie porównanie szczepionki PHiD-CV względem szczepionki PCV13 w populacji ogólnej w trydawkowym (3+0) schemacie szczepień pierwotnych (celem tego badania była ocena immunogenności i profilu bezpieczeństwa szczepionki eksperymentalnej, a szczepionki PHiD-CV i PCV13 pełniły funkcję jej komparatorów, dlatego badanie uwzględniono dodatkowo jako uzupełnienie wyników porównania pośredniego szczepionek PHiD-CV i PCV13). Nie odnaleziono żadnych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie szczepionki 10-walentnej Synflorix[®] (PHiD-CV) względem szczepionki 13-walentnej Prevenar 13[®] (PCV13) lub szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w trydawkowym schemacie szczepień u dzieci z określonych grup ryzyka. Z powyższych przyczyn w niniejszej analizie uwzględniono 2 badania [56]-[63], [64]-[68] porównujące populację dzieci z grupy ryzyka (grupa badana) z populacją ogólną dzieci (grupa kontrolna) otrzymujących szczepionkę PHiD-CV (ocena immunogenności i profilu bezpieczeństwa). Nie odnaleziono również żadnych badań klinicznych z zastosowaniem szczepionki 13-walentnej Prevenar 13[®] (PCV13) względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w trydawkowym schemacie szczepień w populacji dzieci z określonych grup ryzyka. Zidentyfikowano 1 badanie [83] porównujące populację dzieci z grupy ryzyka (grupa badana) z populacją ogólną dzieci (grupa kontrolna) otrzymujących szczepionkę PCV13 (ocena immunogenności).

VI. Szczepionka PHiD-CV w schemacie 3+0 / 3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność rzeczywista (ang. *effectiveness*) szczepionki 10-walentnej PHiD-CV, podawanej w schemacie 3+1 (trzy dawki (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w ≥ 11 . miesiącu życia), była istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **większa** od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w odniesieniu do redukcji ryzyka zachorowania na: inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną przez serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV (skuteczność szczepionki (VE) wyniosła 100%) i zapalenie płuc (skuteczność szczepionki (VE) wyniosła 25,2%) w okresie obserwacji 25 miesięcy (średnia, zakres 15-35 miesięcy). Ponadto, obserwowano trend w kierunku większej skuteczności szczepionki PHiD-CV (ale nieistotnej statystycznie $p > 0,05$) względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w redukcji ryzyka zachorowania na ostre zapalenie ucha środkowego (skuteczność szczepionki (VE) wyniosła 14%), nawrotu ostrego zapalenia ucha środkowego (skuteczność szczepionki (VE) wyniosła 5,2%) oraz wystąpienia ≥ 1 epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego wymagającego antybiotykoterapii (skuteczność szczepionki (VE) wyniosła 13,5%) [29]-[47]. **Skuteczność kliniczna** (ang. *efficacy*) szczepionki PHiD-CV, podawanej w schemacie 3+1 (trzy dawki (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w 15.-18. miesiącu życia), była istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **większa** od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w zakresie redukcji ryzyka zachorowania na pierwszy epizod: zapalenia płuc według definicji WHO o 23%, bakteryjnego zapalenia płuc o 18%, potwierdzonego radiologicznie zapalenia płuc o 10% w okresie obserwacji 33 miesięcy (średnia). Ponadto, szczepionka PHiD-CV istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **zmniejszyła ryzyko** zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną przez serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV (skuteczność szczepionki (VE) wyniosła 100%) i pierwszy epizod ostrego zapalenia ucha środkowego wywołanego przez serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV lub przez jakiegokolwiek serotyp pneumokoka (skuteczność szczepionki (VE) wyniosła 56% i 70%) lub

klinicznie potwierdzonego ostrego zapalenia ucha środkowego (skuteczność szczepionki (VE) wyniosła 19%) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w okresie obserwacji 33 miesięcy (średnia) [17]-[28].

Szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+0 (trzy dawki (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia) była istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **bardziej immunogenna** w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w odniesieniu do odsetka dzieci, który osiągnął minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$, mierzone w teście ELISA) oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 (mierzoną w teście OPA) przeciwciał skierowanych przeciw wszystkim analizowanym serotypom pneumokokowym zawartym w szczepionce PHiD-CV (1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F), jak i dodatkowym serotypom 6A. i 19A. (w ramach odporności krzyżowej). Podanie szczepionki 10-walentnej wiązało się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia ospałości, utraty apetytu i drażliwości po 3 dawkach. W przypadku pozostałych działań niepożądanych (ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, gorączka $\geq 38^\circ\text{C}$ i ciężkie działania niepożądane po 3 dawkach) szczepionka PHiD-CV była również dobrze ($p > 0,05$) tolerowana jak szczepionka niezawierająca antygenów pneumokoków (meta-analiza badań [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [29]-[47]).

Szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 (trzy dawki (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w ≥ 11 . miesiącu życia) również była istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **bardziej immunogenna** od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$) wszystkich analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom zawartym w szczepionce PHiD-CV: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. i serotypom 6A. i 19A. w ramach odporności krzyżowej). Szczepionka PHiD-CV istotnie statystycznie ($p < 0,05$) skuteczniej redukowała również nosicielstwo pneumokoków w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych. W zakresie profilu bezpieczeństwa szczepionka PHiD-CV istotnie statystycznie częściej ($p < 0,05$) wywoływała wszystkie analizowane działania niepożądane (ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, ospałość, drażliwość, gorączkę $\geq 38^\circ\text{C}$ i utratę apetytu), z wyjątkiem ciężkich działań niepożądanych ($p > 0,05$) [29]-[47].

VII. Szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność rzeczywista (ang. *effectiveness*) szczepionki PHiD-CV, podawanej w schemacie 2+1 (dwie dawki (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w ≥ 11 . miesiącu życia) w populacji ogólnej, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, była istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **większa** w zakresie redukcji ryzyka zachorowania na: inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną przez serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV (skuteczność szczepionki (VE) wyniosła 92%) oraz zapalenie płuc (skuteczność szczepionki (VE) wyniosła 27,6%) i zapalenie płuc wymagające hospitalizacji (skuteczność szczepionki (VE) wyniosła 29,5%) w okresie obserwacji 25 miesięcy (średnia, zakres 15-35 miesięcy). Dodatkowo, zaobserwowano trend w kierunku większej skuteczności szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w redukcji ryzyka zachorowania na ostre zapalenie ucha środkowego (skuteczność szczepionki (VE) wyniosła 5%), nawrotu ostrego zapalenia ucha środkowego (skuteczność szczepionki (VE) wyniosła 3,3%) wystąpienia ≥ 1 epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego wymagającego antybiotykoterapii (skuteczność szczepionki (VE) wyniosła 4,1%) [29]-[47].

Szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 2+1 była również istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **bardziej immunogenna** od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ wszystkich analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom zawartym w szczepionce PHiD-CV: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. i serotypom 6A. i 19A. w ramach odporności krzyżowej). Szczepionka PHiD-CV istotnie statystycznie ($p < 0,05$) skuteczniej redukowała również

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.

nosicielstwo pneumokoków w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych. W zakresie profilu bezpieczeństwa szczepionka PHiD-CV istotnie statystycznie częściej ($p < 0,05$) wywoływała wszystkie analizowane działania niepożądane (ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, ospałość, drażliwość, gorączkę $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i utratę apetytu po 3 dawkach), z wyjątkiem ciężkich działań niepożądanych ($p > 0,05$) [29]-[47].

VIII. Szczepionka PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1 w populacji ogólnej (porównanie bezpośrednie)

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne [29]-[47], [48]-[55] bezpośrednio porównujące szczepionkę PHiD-CV podawaną w schemacie 3+1 ze schematem 2+1 (trzy lub dwie dawki (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawka uzupełniająca) w populacji ogólnej. **Szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 jest podobnie immunogenna, jak w schemacie 2+1** w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły: minimalne stężenie ochronne $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ (meta-analiza badań [29]-[47], [48]-[55]) oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 (badanie [48]-[55]) przeciwciał przeciw serotypom pneumokokowym zawartym w szczepionce PHiD-CV, jak i dodatkowym serotypom 6A. i 19A. (w ramach odporności krzyżowej), z wyjątkiem istotnie statystycznie większego ($p < 0,05$) odsetka dzieci, który osiągnął aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypom: 5., 6B., 23F. i 19A. w schemacie 3+1. Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że szczepionka PHiD-CV w schemacie 3+1 istotnie statystycznie ($p < 0,05$) rzadziej wywołuje działania niepożądane, takie jak: ból lub zaczerwienienie w miejscu iniekcji, ospałość lub gorączkę $\geq 38^{\circ}\text{C}$ w porównaniu do schematu 2+1 (meta-analiza badań [29]-[47], [48]-[55]). Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w częstości występowania: obrzęku w miejscu iniekcji, drażliwości, utraty apetytu (meta-analiza badań [29]-[47], [48]-[55]) i ciężkich działań niepożądanych między porównywanymi schematami szczepień [29]-[47], [48]-[55].

IX. Szczepionka PHiD-CV w schemacie 3+1 (lub 3+0) w określonych grupach ryzyka (porównanie bezpośrednie)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno nierandomizowane badanie kliniczne [56]-[63], w którym wykazano, że **szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży, w porównaniu do populacji dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży**, cechuje się porównywalną immunogennością ($p > 0,05$) ocenianą w oparciu o odsetek dzieci, który osiągnął minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$) oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 wszystkich analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. i 6A. 19A. w ramach odporności krzyżowej). **Słabszą immunogenność** ($p < 0,05$) szczepionki PHiD-CV ocenianą na podstawie wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał zaobserwowano u dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 9V., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A. i w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 9V., 14., 19A., w porównaniu do populacji dzieci urodzonych o czasie. Podobnie, **słabszą immunogenność** ($p < 0,05$) szczepionki PHiD-CV ocenianą w oparciu o wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał odnotowano w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 5., 9V., 19F., 23F., 19A. i w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 19F., 23F., 19A., w porównaniu do populacji dzieci urodzonych o czasie. Ponadto, **silniejszą immunogenność** ($p < 0,05$) szczepionki PHiD-CV ocenianej w oparciu o: wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał wykazano w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom 7F. i 23F. oraz wartość średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom: 6B., 7F., 14., 18C., 6A., jak również w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom: 7F., 9V., 14., 18C., 6A., w porównaniu do populacji dzieci urodzonych o czasie.

Szczepionkę PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży, w porównaniu do populacji dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, cechuje podobnym profil bezpieczeństwa mierzony częstością występowania: gorączki $\geq 39^{\circ}\text{C}$, gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$, bólu, drażliwości, ospałości, utraty apetytu i ciężkich działań niepożądanych. Jedynie zaczerwienienie oraz obrzęk w miejscu iniekcji raportowano istotnie statystycznie rzadziej ($p < 0,05$) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży. Ponadto, w ramach przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano również jedno randomizowane badanie kliniczne [64]-[68], w którym wykazano, że **szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV** istotnie statystycznie zwiększyła ($p < 0,05$) odsetek dzieci, który osiągnął: minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$) przeciwciał: anty-1, anty-6A i anty-19A oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał: anty-1, anty-4, anty-5, anty-14, anty-18C i anty-23F, w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne). Natomiast, szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV istotnie statystycznie zmniejszyła ($p < 0,05$) odsetek dzieci, który osiągnął aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-1 i anty-19F w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1. Szczepionka PHiD-CV **nie różniła się** istotnie statystycznie ($p > 0,05$) **immunogennością** mierzoną za pomocą odsetka dzieci, który osiągnął: minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$) i aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 pozostałych analizowanych przeciwciał, w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1/ 3+0/ 2+1. Szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki są zakażone, istotnie statystycznie zwiększyła ($p < 0,05$) odsetek dzieci, który osiągnął: minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$) przeciwciał oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-19A w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki nie są zakażone, w schemacie szczepień 3+1.

W przypadku, gdy immunogenność mierzono na podstawie średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał oraz średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV okazała się bardziej immunogenna w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie szczepień pierwotnych (3+0). Porównanie immunogenności szczepionki PHiD-CV stosowanej w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV względem populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1 lub 2+1 dało zróżnicowane wyniki. Szczepionka PHiD-CV stosowana w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki zakażone) okazała się nieco bardziej immunogenna w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki niezakażone) szczepionych w schemacie 3+1.

W zakresie profilu bezpieczeństwa szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV istotnie statystycznie zmniejszyła ($p < 0,05$) ryzyko wystąpienia: bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, drażliwości, utraty apetytu lub gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne) oraz obrzęku w miejscu iniekcji lub utraty apetytu w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 2+1. Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między badanymi grupami (dzieci zakażone wirusem HIV vs dzieci niezakażone wirusem HIV) szczepionych w schemacie 3+1 w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych analizowanych w badaniu. Dzieci niezakażone wirusem HIV, których matki są zakażone, istotnie statystycznie ($p < 0,05$) rzadziej doświadczały zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki nie są zakażone, szczepionych w schemacie 3+1. Natomiast, analiza wykazała istotny statystycznie wzrost ($p < 0,05$) ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych między grupą dzieci zakażonych wirusem HIV i grupą dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schematach 3+1/ 3+0/ 2+1.

- X. Szczepionka PCV13 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w schemacie szczepień 3+1/ 2+1 w populacji ogólnej, szczepionka PCV13 w schemacie 3+1 vs szczepionka PCV13 w schemacie 2+1 w populacji ogólnej.

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.

szczepionka PCV13 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w schemacie szczepień 3+1 w populacji dzieci z określonych grup ryzyka (porównanie bezpośrednie/ pośrednie)

Podczas przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania (bezpośredniego lub pośredniego) szczepionki PCV13 względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych podawanej w schemacie szczepień 3+1 lub 2+1 w populacji ogólnej oraz szczepionki PCV13 względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych podawanej w schemacie szczepień 3+1 w populacji dzieci z określonych grup ryzyka.

Odnaleziono randomizowane badanie kliniczne [82] porównujące bezpośrednio szczepionkę PCV13 podawaną w schemacie 3+1 w porównaniu do schematu 2+1 w populacji ogólnej. Wyniki badania wskazują, że szczepionka PCV13 podana w czterech dawkach, w porównaniu do trzech dawek, była porównywalnie ($p > 0,05$) immunogenna w zakresie odsetka dzieci osiągających minimalne ($\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$) stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) w okresie 1 miesiąca obserwacji. Zatem, szczepionka PCV13 podawana w schemacie 3+1 jest równie immunogenna, jak szczepionka PCV13 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. W badaniu [82] nie uwzględniono żadnych danych z zakresu profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13.

Zidentyfikowano nierandomizowane badanie kliniczne [83] porównujące populację dzieci z grupy ryzyka (grupa badana) z populacją ogólną dzieci (grupa kontrolna) otrzymujących szczepionkę PCV13 w schemacie szczepień 3+1. Szczepionkę PCV13 podawaną w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży cechowała **słabsza immunogenność** ($p < 0,05$) w porównaniu do populacji dzieci urodzonych o czasie (w co najmniej 37. tygodniu ciąży). Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy odsetek dzieci urodzonych przedwcześnie (przed 37. tygodniem ciąży) osiągnął minimalne ($\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$) stężenie ochronne przeciwciał przeciw serotypom: 5., 6A. i 6B., dodatkowo dzieci urodzone przedwcześnie (przed 37. tygodniem ciąży) osiągnęły istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypom: 1., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 19F. i 23F., w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie (w ≥ 37 . tygodniu ciąży).

Szczepionkę PCV13 podawaną w schemacie 3+1 również cechowała nieco **słabsza immunogenność** ($p < 0,05$) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży w porównaniu do populacji dzieci urodzonych o czasie. Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami w zakresie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ($\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$) ochronne przeciwciał przeciw wszystkim analizowanym serotypom zawartym w szczepionce PCV13, ale wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie (przed 37. tygodniem ciąży) pozostały istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze w odniesieniu do 8 spośród 13 serotypów zawartych w szczepionce PCV13, w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie (w ≥ 37 . tygodniu ciąży). W badaniu [83] nie uwzględniono żadnych danych z zakresu profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13.

XI. Szczepionka PHiD-CV vs szczepionka PCV13 w populacji ogólnej lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka (porównanie bezpośrednie/ pośrednie)

Podczas przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 w schemacie 3+1 lub 2+1 w populacji ogólnej lub w schemacie 3+1 w populacji dzieci z określonych grup ryzyka. Zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne [166]-[167] umożliwiające bezpośrednie porównanie immunogenności i profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV względem szczepionki PCV13 w populacji ogólnej w schemacie szczepień pierwotnych (3+0). Jednak, celem tego badania była ocena szczepionki eksperymentalnej, a szczepionki PHiD-CV i PCV13 uwzględniono jako jej komparatory, z tego względu jego wyniki przedstawiono dodatkowo w niniejszej analizie,

jako uzupełnienie wyników porównania pośredniego. W ramach porównania pośredniego szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13, poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7, podawanych w schemacie 3+0/ 3+1 w populacji ogólnej zidentyfikowano 6 badań klinicznych [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] (5 badań klinicznych w schemacie 3+0, bez badania [91]-[93]) porównujących bezpośrednio szczepionkę PHiD-CV ze szczepionką PCV7 oraz 11 badań klinicznych [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161] bezpośrednio porównujących szczepionkę PCV13 ze szczepionką PCV7.

Szczepionka PHiD-CV jest podobnie immunogenna i bezpieczna, w porównaniu do szczepionki PCV13, podawanych w schemacie 3+1 (trzy dawki (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca i dawka uzupełniająca w 11.-18. miesiącu życia). Porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **większą immunogenność** szczepionki PHiD-CV w odniesieniu do: odsetka dzieci, który osiągnął minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PCV13) przeciwciał skierowanych przeciw serotypom 1. i 19A. (większa immunogenność szczepionki PHiD-CV w przypadku serotypu 19. jest prawdopodobnie skutkiem heterogeniczności uwzględnionych danych oraz ograniczeń metodologicznych związanych z przeprowadzeniem porównania pośredniego) oraz osiągnięcia większej średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypom: 5., 7F., 18C. i 19F., w porównaniu do szczepionki PCV13. Natomiast, porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **mniejszą immunogenność** szczepionki PHiD-CV w zakresie: odsetka dzieci, który osiągnął zakładane minimalne stężenie ochronne i aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw antygenom pneumokokowym serotypu 6A. oraz osiągnięcia mniejszej średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypom: 6B., 9V., 14., 23F., 6A., i osiągnięcia mniejszej średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał przeciw serotypom: 5., 6B., 9V., 23F., 6A. i 19A., w porównaniu do szczepionki PCV13. Obie szczepionki były **porównywalnie immunogenne** ($p > 0,05$) w odniesieniu do pozostałych analizowanych punktów końcowych. W zakresie do profilu bezpieczeństwa szczepionka PHiD-CV istotnie statystycznie ($p < 0,05$) częściej wywoływała ból w miejscu iniekcji w porównaniu do szczepionki PCV13, natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w częstości występowania zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki $\geq 38^\circ\text{C}$, utraty apetytu, drażliwości oraz ciężkich działań niepożądanych [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122], [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161]. **Podsumowując**, szczepionka PHiD-CV jest podobnie immunogenna jak szczepionka PCV13; szczepionka PHiD-CV prawdopodobnie będzie skuteczniej indukować odpowiedź odpornościową w praktyce klinicznej w odniesieniu do wspólnych antygenów odpowiadających serotypom 7F., 18C., 19F., natomiast szczepionka PCV13 w odniesieniu do dodatkowych antygenów odpowiadających serotypom 6A. i 19A. nieobecnych w szczepionce PHiD-CV oraz wspólnych antygenów serotypów 6B., 9V., 14., 23F. Nie powinno być różnic w immunogenności obydwu szczepionek w przypadku antygenów serotypu 1. i 4. W przypadku serotypu 5. odpowiedź odpornościowa była zróżnicowana w zależności od zastosowanego testu (ELISA lub OPA), zatem nie jest możliwa ocena czy obserwowana przewaga szczepionki PHiD-CV będzie występować w praktyce klinicznej.

- XII. Wyniki i wnioski autorów **badania o niższej wiarygodności** [168]-[200] potwierdzają skuteczność kliniczną/immunogenność oraz dobry profil bezpieczeństwa szczepionki przeciw pneumokokowej PHiD-CV [168], [169]-[171], [172]-[177], [178]-[179], [180]-[183], [184]-[189], [190]-[192], [193], [194], [195], [196]-[197] (oraz skuteczność kliniczną szczepionki PCV13 [198]-[199], [200]) stosowanej w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania szczepionki PCV13 w analizowanej populacji.
- XIII. Wyniki i wnioski autorów **opracowań (badań) wtórnych (meta-analiz, przeglądów systematycznych, raportów HTA)** [222]-[244] oraz **publikacji włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa** [217]-[221] są zgodne z wynikami i wnioskami niniejszej analizy i potwierdzają, że szczepionka PHiD-CV jest równie skuteczna

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.

klinicznie/ immunogenna, jak inne szczepionki przeciw pneumokokowe (PCV13 i PCV7), w zapobieganiu zakażeniom pneumokokowym, jest również bezpieczna i dobrze tolerowana przez dzieci ją otrzymujące.

- XIV. **Wnioski:** Szczepionka PHiD-CV jest istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczna/ immunogenna od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w trydawkowym i dwudawkowym schemacie szczepień (3+0/ 3+1 lub 2+1) w populacji ogólnej. Szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 2+1 lub 3+1 istotnie statystycznie skuteczniej zapobiegała zachorowaniom na inwazyjną chorobę pneumokokową i zapalenie płuc oraz zmniejszała ryzyko zachorowania na ostre zapalenie ucha środkowego. Ponadto, szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 jest podobnie immunogenna i bezpieczna, co szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 2+1. Zatem, schemat szczepień 2+1 szczepionką PHiD-CV powinien być skutecznym i wystarczającym schematem szczepienia w profilaktyce chorób pneumokokowych w populacji ogólnej. Ze względu na brak badań klinicznych nie było możliwe przeprowadzenie bezpośrednich lub pośrednich porównań szczepionki 10-walentnej (PHiD-CV, Synflorix®) ze szczepionką 13-walentną (PCV13, Prevenar 13®) w dwudawkowym schemacie szczepień, co istotnie utrudnia ocenę efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) analizowanych opcji immunoprofilaktycznych. Natomiast, przeprowadzona analiza wykazała, że szczepionka PHiD-CV jest porównywalnie immunogenna oraz bezpieczna względem szczepionki PCV13 w trydawkowym schemacie szczepień (3+0/ 3+1) w populacji ogólnej. Niniejsza analiza potwierdziła również immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki PHiD-CV stosowanej w schemacie trydawkowym w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w określonych grupach ryzyka: dzieci urodzonych przedwcześnie oraz dzieci zakażonych wirusem HIV (szczepionka PCV13 podawana w schemacie trydawkowym w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w grupie ryzyka - dzieci urodzonych przedwcześnie – również okazała się immunogenna i bezpieczna). Szczepionka PHiD-CV redukuje również trwale nosicielstwo pneumokoków w nosie i gardle u zaszczepionych dzieci. **Podsumowując, szczepionka PHiD-CV skutecznie indukuje odpowiedź odpornościową i zapobiega zakażeniom wywołanym przez serotypy pneumokoków zawarte w szczepionce u dzieci z populacji ogólnej i z określonych grup ryzyka oraz jest dobrze tolerowana, ponieważ wywołuje jedynie przemijające, zwykle łagodne, miejscowe działania niepożądane, typowe również dla innych szczepionek.**

1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej

2.1. Sposób przeprowadzenia 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® (PHiD-CV) w porównaniu do innej dostępnej, komercyjnej szczepionki przeciw pneumokokowej (Prevenar 13®; 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.

2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych”, opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [366], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0.*” z marca 2011 roku [367] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [368].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej i rzeczywistej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych (C), poszukiwanych punktów końcowych - wyników (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych odnośnie do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne (C), wyniki (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz

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.

selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),

- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonana niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników zgodnie z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzonej analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (w postaci kluczowych informacji z analizy klinicznej).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej i rzeczywistej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. Metody wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [366], w pierwszej kolejności należy zidentyfikować opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej i rzeczywistej ocenianych w opracowaniu schematów profilaktycznych, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*[®],

2.2. Metody wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych

2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

- *Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)*,
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
- *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*,
- *European Medicines Agency (EMA)*,
- *Health Canada*,
- *National Institute for Health Research (NIHR HTA)*,
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, interwencję wnioskowaną oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane*, *Embase* w dniach 15.07.-21.10.2013 roku (data ostatniego wyszukiwania: 21.10.2013). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

W pierwszej kolejności do analizy włączono pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych przeglądach systematycznych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej i rzeczywistej w analizowanych wskazaniach był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowo pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej (klinicznej, ang.

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.

efficacy) oraz efektywności praktycznej (rzeczywistej, ang. *effectiveness*).

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej i rzeczywistej ocenianych schematów profilaktycznych, przeprowadzono przegląd systematyczny w następujących bazach danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*[®],
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL),

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), przeszukano także piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych, w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane*, *Embase*, w dniach 15.07.-21.10.2013 roku (data ostatniego wyszukiwania: 21.10.2013). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. 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[®]),
- (C) komparatory/ technologie opcjonalne (ang. *comparison*) stanowią: szczepienie 13-walentną, skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokową (PCV13; Prevenar 13[®]) oraz zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (lub placebo),
- (O) punkty końcowe - wyniki (ang. *outcome*): skuteczność kliniczna i rzeczywista/ immunogenność (ryzyko wystąpienia: zapalenia ucha środkowego, zapalenia płuc, inwazyjnej choroby pneumokokowej, ryzyko wykrycia w organizmie dziecka po szczepieniu antygenów pneumokokowych obecnych w szczepionce, 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, aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie ≥ 8 mierzonej w teście OPA, wartość średniej geometrycznej stężenia przeciwciał (GMC) mierzona w teście ELISA, wartość średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnej przeciwciał (GMT) mierzona w teście OPA) oraz profil bezpieczeństwa,
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*): randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa analizowanych schematów profilaktycznych.

Schematy immunoprofilaktyki branej pod uwagę w niniejszym raporcie:

- schematy dwudawkowe w populacji ogólnej:
 - PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w schemacie szczepienia 2+1,
 - PCV13 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w schemacie szczepienia 2+1,
 - PHiD-CV vs PCV13 w schemacie szczepienia 2+1,
 - PHiD-CV w schemacie szczepienia 3+1 vs PHiD-CV w schemacie szczepienia 2+1,

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.

- PCV13 w schemacie szczepienia 3+1 vs PCV13 w schemacie szczepienia 2+1,
- schematy trydawkowe w populacji ogólnej:
 - PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w schemacie szczepienia 3+1 (dodatkowa ocena schematu szczepień pierwotnych 3+0),
 - PCV13 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w schemacie szczepienia 3+1 (dodatkowa ocena schematu szczepień pierwotnych 3+0),
 - PHiD-CV vs PCV13 w schemacie szczepienia 3+1 (dodatkowa ocena schematu szczepień pierwotnych 3+0),
- schematy trydawkowe w populacji dzieci z określonych grup ryzyka:
 - PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w schemacie szczepienia 3+1 / 3+0 (szczepienie pierwotne),
 - PCV13 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w schemacie szczepienia 3+1 / 3+0 (szczepienie pierwotne),
 - PHiD-CV vs PCV13 w schemacie szczepienia 3+1 / 3+0 (szczepienie pierwotne).

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację stanowiły dzieci z jednej z analizowanych w ramach niniejszego opracowania subpopulacji (dzieci zdrowe – od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5. roku życia, populacja ogólna; dzieci urodzone przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub urodzone z masą urodzeniową poniżej 2 500 g; dzieci z określonych grup ryzyka, rozpoczynające pełny cykl szczepień od ukończenia 6. tygodnia życia do 6. miesiąca życia),
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i rzeczywistą/ immunogenność i profil bezpieczeństwa stosowania skoniugowanej, przeciw pneumokokowej, 10-walentnej szczepionki (PHiD-CV) względem: skoniugowanej, przeciw pneumokokowej, 13-walentnej szczepionki (PCV13) lub szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (lub placebo),
- w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i rzeczywistą / immunogenność i profil bezpieczeństwa stosowania skoniugowanej, przeciw pneumokokowej, 10-walentnej szczepionki (PHiD-CV) względem: skoniugowanej, przeciw pneumokokowej 13-walentnej szczepionki (PCV13) lub szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (lub placebo), do analizy włączono badania bezpośrednio porównujące zastosowanie wymienionych wcześniej komparatorów (technologii opcjonalnych) z komparatorem wspólnym dla badań ze skoniugowaną, przeciw pneumokokową, 10-walentną szczepionką (PHiD-CV),
- w przypadku braku badań z zastosowaniem szczepionki 13-walentnej (PCV13) lub kiedy w badaniach oceniano jedynie surogaty, założono, że uwzględnione zostaną również badania z zastosowaniem skoniugowanej, przeciw pneumokokowej szczepionki 7-walentnej Prevenar®

2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego

2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa

(PCV7), która została zastąpiona przez szczepionkę PCV13 (Załącznik do niniejszej Analizy klinicznej),

- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji również badania o niższej wiarygodności,
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach z randomizacją (RCT) jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniono dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, a w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*[®].

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych, czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. Selekcja informacji

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej/

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.

klinicznej (ang. *efficacy*), jak i efektywności rzeczywistej/ praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/ wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była niezależnie przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej [REDACTED]). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy. Założono, że przy braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania szczepionki Synflorix[®] (PHiD-CV) stosowanej w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych z wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi; skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa: Prevenar 13[®] (PCV13) lub szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych), zostanie przeprowadzone porównanie pośrednie z wykorzystaniem wspólnego komparatora (technologii opcjonalnej). W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego, jak i pośredniego wyżej wymienionych opcji immunoprofilaktyki, podjęta zostanie próba przeprowadzenia porównania, rozumianego jako przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby [368]. Ponadto, założono, że w przypadku braku badań z zastosowaniem szczepionki 13-walentnej (PCV13) lub gdy w badaniach oceniano jedynie surogaty, uwzględnione zostaną również badania z zastosowaniem skoniugowanej, przeciw pneumokokowej szczepionki 7-walentnej Prevenar[®] (PCV7), która została zastąpiona przez szczepionkę PCV13 (załącznik do niniejszej analizy klinicznej).

2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje immunoprofilaktyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących np. wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostały wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (np. badania obserwacyjne). W analizie uwzględniono badania, w których analizowana interwencja wnioskowana stosowana była w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych.

Odnalezione i włączone do analiz badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowanych przez AOTM [366].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* [495] (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

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.

Skala *Jadad* umożliwia uwzględnienie w ramach oceny wiarygodności: sposób przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z badania i obserwacji. Są to podstawowe kryteria, które pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Badania obserwacyjne oceniano za pomocą kwestionariusza NOS (por. Aneks do niniejszego opracowania) [499]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę siły dowodów klinicznych w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks do niniejszego opracowania) [496], [497], [498].

Wiarygodność zewnętrzną wyników uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań) oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywność populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczność interwencji wnioskowanej, podawanej w doświadczeniach, do stosowanej w praktyce (dostępność samej interwencji wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej

Ekstrakcja danych z badań prowadzona była niezależnie przez trzech analityków (S.Ł., N.W., R.S.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując informacje z badań, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

1. Dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,

- charakterystykę interwencji (wnioskowanej oraz opcjonalnych),
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi czy badanie nie-gorszy).

2. Dane ilościowe (liczbowe):

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy oraz całkowitą liczebność grupy lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u którego wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub wartość średnią z granicami 95% przedziału ufności lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany wartości parametru pomiędzy analizowanymi grupami [466], [468], [469].

Dodatkowo, dla każdego z badań podano następujące informacje: liczba ośrodków biorących udział w badaniu, lista sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. Synteza danych

2.9.1. 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 terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego, niekorzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku [473].

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.

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.

Obliczenia statystyczne wykonano wykorzystując korektę pól zerowych, w sytuacji, gdy zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej liczba przypadków wyniosła zero lub 100% (jedynie w przypadku meta-analizy wyników badań).

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych ciągłych charakterystycznych dla danego problemu klinicznego (wartość miana aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał, wartość stężenia przeciwciał) wyniki dotyczące zastosowania porównywanych schematów profilaktycznych przedstawiano pod postacią średniej geometrycznej (GMT, ang. *Geometric Mean Titer* lub GMC, ang. *Geometric Mean Concentration*) oraz 95% przedziału ufności.

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 oraz średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla w porównywanych grupach badań wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

Ze względu na skośność rozkładu zmiennych ciągłych charakterystycznych dla danego problemu klinicznego (GMC, GMT), w ramach określenia wypadkowego efektu zastosowania ocenianej interwencji w odniesieniu do komparatora, posłużono się wartością średniej ważonej różnicy (WMD) dla zlogarytmowanych wartości średniej geometrycznej w porównywanych grupach wraz z 95% przedziałem ufności oraz ilorazem wartości średnich geometrycznych z 95% przedziałem ufności.

Transformacja logarymiczna wartości średnich geometrycznych w celu przybliżenia rozkładu zmiennej ciągłej do rozkładu naturalnego została przeprowadzona zgodnie z definicją średniej geometrycznej, która stwierdza, iż wartość eksponentjalna średniej arytmetycznej ze zlogarytmowanych wartości zmiennej jest równa średniej geometrycznej wartości tej zmiennej.

Jeżeli było to możliwe, wykonywano obliczenie dotyczące wartości RR/RB/MD/WMD 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 [463]-[472].

2.9.2. Synteza jakościowa (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 przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effect*. Wyniki meta-analizy w analizie skuteczności klinicznej przedstawiono tabelarycznie oraz w formie wykresów (*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 przeprowadzono metodą odwróconych wariancji (ang. *inverse variance method*) [473], [475], [476], [477], [478], [479], [480].

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) [487].

2.9.3. Porównanie pośrednie

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie

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.

bepośredniego porównania (ang. *head-to-head*) posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [488], [489], [490], [491], [492], [493], [494].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [488], [494] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [490], [491], [492], [493].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu *Buchera*. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C wykorzystuje się porównania bezpośrednie dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$
$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

gdzie:

$E_{A/C}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$var(E_{i/j})$ - to wariancja wypadkowej efekty klinicznego porównywanych interwencji *i* oraz *j*.

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RR, OR) uwzględniono

transformację logarymiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i,j}$; z powyższego wzoru).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. Analiza problemu decyzyjnego

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego. Bardziej szczegółowe dane dotyczące problemu zdrowotnego, jak również opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych (jeśli takie są), z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD), (rozdział 2 – Problem zdrowotny w kontekście klinicznym) opracowanej przez ██████████ [369].

3.1. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

Opis problemu zdrowotnego

Streptococcus pneumoniae to gram-dodatnia bakteria tlenowa, należąca do paciorkowców (*Streptococcae*), potocznie nazywana pneumokokiem. Jest ona szeroko rozpowszechnionym w środowisku patogenem, specyficznie zaadaptowanym do warunków panujących w ludzkiej jamie ustnej i górnych drogach oddechowych, dzięki czemu jest zdolna do kolonizacji śluzówki i może być przyczyną rozmaitych schorzeń [371], [372]. *Streptococcus pneumoniae* odpowiada zarówno za zakażenia nieinwazyjne – łagodniejsze i łatwiej poddające się terapii np. zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, odoskrzelowe zapalenie płuc oraz za zakażenia inwazyjne – groźniejsze i trudne do leczenia np. krwipochodne zapalenie płuc, posocznica, pneumokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie stawów i zapalenie otrzewnej [372], [373], [374], [375], [378], [419], [424].

Epidemiologia zakażeń pneumokokowych

Niedostępne są dokładne i aktualne dane oceniające częstość kolonizacji dróg oddechowych przez *Streptococcus pneumoniae* u dzieci w Polsce, w tym nosicielstwa szczepów opornych [390], [401], [429]. Dane epidemiologiczne dotyczące nosicielstwa zakażenia pneumokokowego znacznie się różnią w zależności od badanej populacji, wieku, pory roku, wirusowego zakażenia dróg oddechowych, pobytu w ośrodkach typu: żłobek, przedszkole czy dom dziecka, wahając się pomiędzy 0-70%. Największy odsetek obserwuje się u dzieci w wieku do 5. roku życia, u których może sięgać 22-66% [429], a nawet 80-98% (za Bernatowska 2009 [457]), 56% u dzieci do 2. roku życia i 46% u dzieci

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.

powyżej 2. roku życia po 7. roku życia obniża się do około 20% [373], [378], [389], [390], [421], [429]. Nosicielstwo dotyczy w większym stopniu dzieci korzystających z opieki przedszkoli, żłobków i domów dziecka [372], [383], [419], [420], [421], [429].

W badaniu epidemiologicznym przeprowadzonym w Polsce w latach 2003-2004 wykazano, że częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej w populacji dzieci w wieku 0-5 lat wynosi 17,6 przypadków na 100 tysięcy osobo-lat. Częstość ta jest większa w populacji dzieci młodszych do 23. miesiąca życia: 19 przypadków na 100 tysięcy osobo-lat, niż w populacji dzieci starszych 24.-59. miesiąc życia: 5,8 przypadków na 100 tysięcy osobo-lat [372], [374], [376]. Zbliżone wyniki uzyskano w latach 2008-2009, szacując, że ogólna częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej u dzieci poniżej 5. roku życia wyniosła 11,9/ 100 000, a u dzieci od 28. doby życia do 24. miesiąca życia 20,1/ 100 000. Największa zachorowalność dotyczyła dzieci między 6. a 12. miesiącem życia (29,6/ 100 000) [377]. Według danych KOROUN roczny wskaźnik zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową wyniósł 3,50/ 100 000 w grupie dzieci poniżej 2. roku życia i 2,70/ 100 000 w grupie dzieci w wieku 2-4 lat w 2011 roku, a w grupie dzieci w wieku 0-4 lat – 3,00/ 100 000 [423]. W 2010 roku ponownie stwierdzono, że największa zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową dotyczy dzieci poniżej 5. roku życia i wynosi 3,43/ 100 000 oraz dzieci poniżej 2. roku życia i wynosi 5,17/ 100 000 [426]. Dane KOROUN wskazują również, że w roku 2011 wskaźnik śmiertelności z powodu zakażenia pneumokokami wynosił około 11 przypadków na 100 000 osób w grupie dzieci poniżej 2. roku życia, podczas gdy w grupie wiekowej od 2 do 4 lat nie obserwowano w Polsce zakażeń pneumokokowych zakończonych zgonem [423].

W grupie dzieci w wieku poniżej 5 lat najpowszechniej występowały serotypy 14., 6B., 19F. i były odpowiedzialne za 52,7% przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej w latach 2006-2009 [423]. Natomiast, w roku 2010 najczęściej identyfikowanymi serotypami u dzieci w wieku poniżej 5. roku życia były serotypy: 14., 19F., 6B., 3., 23F., 9V. i odpowiadały za 73,1% wszystkich przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej w tej grupie wiekowej [426]. Serotypy pneumokoków odpowiedzialne za zgony dzieci poniżej 5. roku życia w latach 2006-2010 to: 19F. (3 zgony), 6B. (2 zgony) oraz 17F., 19A., 20., 22F., 6A., 7F. (po jednym zgonie) [422].

Uważa się jednak, że istnieje istotne (nawet wielokrotne) niedoszacowanie epidemiologiczne występowania chorób spowodowanych przez *Streptococcus pneumoniae* [373], [378], ponieważ opierają się one na wynikach posiewów krwi, a więc nie uwzględniają tych dzieci, u których nie pobrano materiału na posiew lub zrobiono to już po rozpoczęciu podawania antybiotyku, aby nie opóźnić leczenia ratującego życie. Ponadto, u znacznego odsetka pacjentów, zakażenie inwazyjne poprzedzone jest zlokalizowanym zakażeniem, np. w obrębie dróg oddechowych, które jest leczone antybiotykami [424], [426], [425], [460].

Zakażenia wywołane przez *Streptococcus pneumoniae* są jedną z głównych przyczyn absencji w pracy, hospitalizacji oraz zgonów [425], [458]. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) *Streptococcus pneumoniae* jest najczęstszą przyczyną zgonów w skali świata i jest odpowiedzialny za **476 000 (333 000 – 529 000) spośród 8,8 milionów zgonów w 2012 roku u dzieci poniżej 5. roku życia, około 5% wszystkich zgonów** [441].

W ostatnich latach coraz większym problemem staje się również oporność pneumokoków na różne grupy antybiotyków, co znacznie utrudnia leczenie chorób zakaźnych wywoływanych przez te patogeny. Problem lekooporności może nie tylko istotnie utrudniać leczenie zakażeń o tej etiologii, ale również istotnie zwiększać jego koszty [403], [423], [424], [426].

Obniżoną wrażliwość na penicylinę cechowało 30,7% izolatów *Streptococcus pneumoniae*; najwięcej szczepów należało do serotypu 14. (28,4%), 19A. (13,6%) i 23F. (11,1%). Obniżoną wrażliwość na cefotaksym, chloramfenikol, meropenem, erytromycynę, klindamycynę, tetracykliny, kotrimoksazol wykazywał 5,7%-36,7% izolatów (w zależności od antybiotyku). Wszystkie izolaty były wrażliwe na: rifampicynę i wankomycynę. Niewrażliwość na antybiotyki była szczególnie rozpowszechniona wśród szczepów izolowanych od dzieci poniżej 2. roku życia. Dodatkowo, oszacowano, że szczepionka PHiD-CV zapobiegłaby 81,5%, a szczepionka PCV13 – 98,8% zakażeń wywołanych przez pneumokoki z obniżoną wrażliwością na penicylinę [426].

Na epidemiologię zakażeń wywoływanych przez *Streptococcus pneumoniae* istotny wpływ miało wprowadzenie do programu szczepień powszechnych dzieci – skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej PCV7. Najważniejszym uzasadnieniem jej wprowadzenia było zmniejszenie częstości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej u zaszczepionych dzieci [419]. Mimo to, *Streptococcus pneumoniae* jest nadal jednym z głównych patogenów wywołujących inwazyjne choroby u dzieci na całym świecie [402].

Profilaktyka zakażeń pneumokokowych

Masowe szczepienia szczepionką PCV7 wykazały wśród zaszczepionych dzieci dramatyczny spadek zachorowalności na zakażenia wywołane przez serotypy zawarte w szczepionce i co się z tym wiąże hospitalizacji oraz leczenia ambulatoryjnego, a także wyraźny spadek nosicielstwa tych serotypów. Zaobserwowano również zmniejszenie częstości występowania pneumokoków opornych na penicylinę na rzecz pneumokoków wrażliwych na inne antybiotyki. Zmniejszyła się także transmisja szczepów, w tym opornych, na osoby nieszczepione, wśród których również zaobserwowano znamienne spadek zachorowalności na zakażenia pneumokokowe (osoby powyżej 60. roku życia, zakażeni wirusem HIV, wcześniaki i noworodki urodzone o czasie) w ramach odporności grupowej (populacyjnej) [375], [392], [403], [421], [428], [431], [432].

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.

Najbardziej zagrożone zakażeniem pneumokokowym są dzieci poniżej 2. roku życia (zwłaszcza w 6.-12. miesiącu życia) z uwagi na niedojrzały układ odpornościowy [372], [403]. Skoniugowane szczepionki przeciw pneumokokowe (PCV) są immunogenne u dzieci poniżej drugiego roku życia (w przeciwieństwie do szczepionek przeciw pneumokokowych polisacharydowych 23-walentnych (PPV-23)), których układ odpornościowy nie jest zdolny do syntezy przeciwciał przeciw antygenom niezależnym od limfocytów T, czyli przeciw antygenom polisacharydowym otoczki pneumokoków. Z tego względu polisacharydy, które są częścią otoczki najczęściej występujących serotypów *Streptococcus pneumoniae* są skoniugowane z białkiem nośnikowym, które stymuluje odporność zależną od limfocytów T, już rozwiniętą u niemowląt, a także pamięć odpornościową [370], [371], [372], [403].

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych analiz dotyczących wpływu szczepień z zastosowaniem szczepionki PCV7 na epidemiologię zakażeń *Streptococcus pneumoniae* **Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) stwierdza, że wprowadzenie skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom do programów szczepień ochronnych dzieci powinno być zadaniem priorytetowym** [383], [427]. W Polsce Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych w 2010 roku również wskazuje na konieczność pilnego wprowadzenia powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom dla wszystkich dzieci do 2. roku życia [459].

3.2. Populacja

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem szczepionkę Synflorix® stosuje się w celu czynnego uodpornienia przeciwko chorobie inwazyjnej oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat [217]. Dnia 24.10.2013 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) rozszerzył wskazanie do stosowania szczepionki Synflorix® o czynne uodpornienie przeciwko zapaleniu płuc wywołanemu przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat [217a]. Zatem, populację docelową będą stanowiły dzieci, dla których wskazana jest szczepionka Synflorix® oraz zalecana w ramach aktualnego Programu Szczepień Ochronnych na rok 2013, rozpoczynające pełny cykl szczepień od ukończenia 6. tygodnia życia do 6. miesiąca życia [379], [384]. Dodatkowo, w analizie zostaną uwzględnione następujące subpopulacje [217], [379], [384]:

- dzieci (od 2. miesiąca życia do ukończenia 12. miesiąca życia) urodzone przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub urodzone z masą urodzeniową poniżej 2 500 g - szczepione przeciw pneumokokom **w ramach obowiązkowych szczepień przeciw pneumokokowych** zgodnie z aktualnym Programem Szczepień Ochronnych,

- dzieci z określonych grup ryzyka – szczepione obecnie **w ramach obowiązkowych szczepień przeciw pneumokokowych** zgodnie z aktualnym Programem Szczepień Ochronnych:
 - dzieci od 2. miesiąca życia do ukończenia 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 cukrzyca; przewlekłe choroby płuc, w tym astma;
 - dzieci od 2. miesiąca życia do ukończenia 5. roku życia: zakażone HIV; po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych lub przed wszczepieniem lub po wszczepieniu implantu ślimakowego; po urazie lub z wadą ośrodkowego układu nerwowego, przebiegającymi z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego.

3.3. Interwencja wnioskowana

Analizowaną interwencją wnioskowaną jest zastosowanie w profilaktyce zakażeń pneumokokowych 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki, zawierającej antygeny wybranych serotypów pneumokokowych (Synflorix®). Schematy uodparniania szczepioną Synflorix powinny być zgodne z lokalnymi zaleceniami. Obecnie możliwe jest stosowanie szczepionki 10-walentnej w schemacie podawania 2+1 (pierwsza dawka może być podana w wieku 2 miesięcy, a druga dawka dwa miesiące później oraz podanie dawki uzupełniającej po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia) lub 3+1 (pierwsza dawka jest zwykle podawana w wieku 2 miesięcy, a kolejne w odstępie co najmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami; ponadto pierwsza dawka szczepienia może być podana już po ukończeniu 6 tygodni życia; zaleca się podanie dawki uzupełniającej co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce szczepienia pierwotnego, najlepiej pomiędzy 12. a 15. miesiące życia dziecka).

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej interwencji wnioskowanej – szczepionka Synflorix® (m.in.: mechanizm działania, wskazania do stosowania, dawkowanie i sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane [217], [217a]) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania.

3.4. Interwencje alternatywne – komparatory (technologie opcjonalne)

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania profilaktycznego dla ocenianej interwencji wnioskowanej (podanie szczepionki PHiD-CV) w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych, brano pod uwagę przede wszystkim stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, zarejestrowane wskazania dla produktów leczniczych, a także światowe wytyczne postępowania profilaktycznego.

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.

Za potencjalne komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Synflorix® uznano wszystkie szczepionki przeciw pneumokokowe stosowane w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych [385], [435].

Zarejestrowanymi w Polsce szczepionkami przeciw pneumokokowymi są [385] i [435]:

- szczepionka skoniugowana: szczepionka 13-walentna (Prevenar 13®) [218] (która zastąpiła szczepionkę 7-walentną (Prevenar®) [455]),
- szczepionki polisacharydowe: szczepionka 23-walentna (Pneumo 23® [386] i Pneumovax 23® [387]).

Szczepionki skoniugowane zawierają antygeny polisacharydowe sprzężone z nośnikiem białkowym i są immunogenne u dzieci od ukończenia 6. tygodnia życia [455], [218], [388]. Natomiast, szczepionki polisacharydowe zawierają jedynie oczyszczone antygeny polisacharydowe i nie są immunogenne dla dzieci poniżej 2. roku życia [386], [387], [388]. Ze względu na odmienne populacje, w których można stosować szczepionki obu typów, **jako komparator (technologia opcjonalna) dla produktu leczniczego Synflorix® uwzględniono jedynie inną skoniugowaną szczepionkę przeciw pneumokokową: Prevenar 13®** (założono jednak, że w przypadku braku badań z zastosowaniem szczepionki Prevenar 13® lub gdy w badaniach oceniano jedynie surogaty uwzględnione zostaną również badania z zastosowaniem szczepionki Prevenar®, która została zastąpiona przez szczepionkę PCV13 – załącznik do niniejszej analizy klinicznej).

W ramach niniejszej analizy oceniano skuteczność kliniczną i rzeczywistą/ immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, uzupełnionej o dodatkowe trzy antygeny (antygeny serotypów pneumokokowych 3., 6A., 19A.), aby określić czy zastosowanie szczepionki z większą liczbą zawartych antygenów przyczyni do zwiększenia odporności na szczególnie zjadliwe serotypy *Streptococcus pneumoniae*. W analizie założono, że odpowiedź odpornościowa w stosunku do serotypów wspólnych, zawartych w obu szczepionkach (PHiD-CV i PCV13): 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., będzie na podobnym poziomie. Ze względu na duży odsetek dzieci zaszczepionych PCV7 i udowodnioną skuteczność kliniczną szczepionki, WHO przyjęła kryteria immunogenności w porównaniu ze szczepionką PCV7 (odpowiedź odpornościowa nie-gorsza niż po szczepionce PCV7), jako podstawę do oceny i rejestracji nowych preparatów [217], [382], [391], [427]. Szczepionka PCV7 stała się złotym standardem immunogenności i bezpieczeństwa dla wszystkich nowych szczepionek przeciw pneumokokowych [391]. Z tego względu w przypadku braku badań z zastosowaniem szczepionki PCV13 lub gdy w badaniach oceniano jedynie surogaty, jako komparator (technologię opcjonalną) dla szczepionki PHiD-CV uwzględniono również szczepionkę PCV7 (załącznik do niniejszej analizy klinicznej). W analizie założono, że zastosowanie dodatkowych trzech antygenów w szczepionce PHiD-CV (antygeny serotypów pneumokokowych 1., 5., 7F.), w

porównaniu do szczepionki PCV7, wytworzy odporność na te dodatkowe serotypy pneumokokowe, a odporność na pozostałe serotypy (zawarte również w szczepionce PCV7) będzie na co najmniej podobnym poziomie. Należy również wspomnieć o zjawisku odporności krzyżowej między serotypami 6A. i 6B. oraz 19A. i 19F. [391], [456]. Wymienione powyżej serotypy zawarte są w szczepionce PCV13 [218], natomiast w szczepionce PHiD-CV obecne są tylko serotypy 6B. i 19F. [217]. Odporność krzyżowa wynikająca z podobieństw w budowie antygenów otoczkowych szczepów pneumokoków sprawia, że serotyp 6B. może indukować w pewnym stopniu odporność przeciw serotypowi 6A. (i odwrotnie serotyp 6A. przeciw serotypowi 6B.), podobnie jest w przypadku serotypów 19A. i 19F. [391], [456]. Z tego względu w analizie założono, że szczepionka PHiD-CV wytworzy w pewnym stopniu odporność również na te dodatkowe serotypy pneumokokowe.

W celu jednoznacznego wykazania skuteczności klinicznej i rzeczywistej/ immunogenności szczepionki PHiD-CV jako komparator (technologię opcjonalną) wybrano także zastosowanie szczepionki, która nie zawiera antygenów pneumokokowych lub placebo (które jednak uwzględniono tylko w 1 badaniu z zastosowaniem prototypowej szczepionki 11-walentnej; Załącznik do Analizy klinicznej). Takie postępowanie umożliwi wykazanie, iż badana szczepionka (interwencja wnioskowana) charakteryzuje się po zastosowaniu powstaniem pożądanej immunogenności oraz pozwoli na ocenę jej profilu bezpieczeństwa.

Na podstawie przeprowadzonych analiz dotyczących wpływu szczepień z zastosowaniem szczepionki PCV7 na epidemiologię zakażeń *Streptococcus pneumoniae*, Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zalecała wprowadzenie skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom do programów szczepień ochronnych dzieci jako zadanie priorytetowe [383]. Ponadto, Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleciła w ostatnich latach wzbogacenie składu skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom o dodatkowe typy serologiczne, których znaczenie epidemiologiczne wzrasta na całym świecie (m.in. typy 1., 3., 5., 7F., 19A.) [397]-[398]. Takimi szczepionkami są 10-walentna szczepionka Synflorix[®] oraz 13-walentna szczepionka Prevenar 13[®]. W Polsce Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych w 2010 roku również wskazuje na konieczność pilnego wprowadzenia powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom dla wszystkich dzieci do 2. roku życia [459].

Powyższy wybór komparatora (technologiej opcjonalnej): Prevenar 13[®] dla szczepionki Synflorix[®], jest uzasadniony ze względu na: istniejącą praktykę kliniczną w Polsce, światowe wytyczne praktyki klinicznej, ukierunkowane wskazanie rejestracyjne na stosowanie analizowanych preparatów w profilaktyce zakażeń pneumokokowych, wskazanie rejestracyjne do stosowania u niemowląt i dzieci, domięśniowy sposób podania, zbliżony mechanizm działania, zbieżność odnośnie do przeciwwskazań do stosowania, finansowanie produktu leczniczego Prevenar 13[®] ze środków publicznych w ramach szczepień obowiązkowych przeprowadzanych wśród dzieci z grup wysokiego ryzyka.

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.

Podsumowując, ostatecznie jako komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Synflorix® uwzględniono inną skoniugowaną szczepionkę przeciw pneumokokową: Prevenar 13® [218] (a w przypadku braku badań z zastosowaniem szczepionki Prevenar 13® lub gdy oceniano w nich tylko surogaty, postanowiono uwzględnić również badania z zastosowaniem szczepionki Prevenar® [455] – omówienie przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy klinicznej) oraz szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych (lub placebo).

Szczegółowy opis procesu wyboru komparatorów (technologii opcjonalnych) dla analizowanej interwencji wnioskowanej szczepionki Synflorix® został przedstawiony w Analizie Problemu Decyzyjnego (rozdział 5 – Komparatory – interwencje alternatywne (technologie opcjonalne)) opracowanej przez ██████████ [369].

Szczegółowe informacje dotyczące interwencji alternatywnej (technologie opcjonalnej) – szczepionka Prevenar 13®, PCV13 (m.in.: mechanizm działania, wskazania do stosowania, dawkowanie i sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

3.5. Efekty zdrowotne

Ocenianymi punktami końcowymi powinny być efekty zdrowotne istotne z klinicznego punktu widzenia.

Parametry kliniczne analizowane w niniejszej analizie obejmowały:

- skuteczność kliniczną i rzeczywistą (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 ≥ 8 mierzonej w teście OPA,
 - wartością średniej geometrycznej stężenia przeciwciał (GMC) mierzonej w teście ELISA,
 - wartością średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnej przeciwciał (GMT) mierzonej w teście OPA,
- 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, bólu lub stwardnienia w miejscu iniekcji, drażliwości, ospałości, utraty apetytu, gorączki).

Zgodnie z zaleceniami WHO, przed rejestracją i dopuszczeniem do użytku jakiejkolwiek nowej, skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom, należy porównać odpowiedź odpornościową po jej podaniu z odpowiedzią uzyskaną po szczepieniu szczepionką PCV7, opierając się na stężeniu przeciwciał swoistych dla poszczególnych typów serologicznych i odsetku zaszczepionych dzieci, które wytworzyły co najmniej minimalne stężenie ochronne, korelujące z kliniczną odpornością przeciw inwazyjnej chorobie pneumokokowej [397], [398], [399], [427].

Obecnie najbardziej wiarygodnymi metodami oceny immunogenności szczepionek są: test aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał (OPA) oraz pomiar stężenia przeciwciał indukowanych podaniem szczepionki. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) opierając się na wynikach badań klinicznych wyznaczyła minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$, jako wartość odpowiednio wysoką w celu indukowania poziomu odpowiedzi odpornościowej, zapewniającej ochronę przeciwko inwazyjnej chorobie pneumokokowej. Wiarygodniejszym sposobem oceny odpowiedzi odpornościowej, w odniesieniu do powstałych po immunizacji przeciwciał, jest ich zdolność do opłaszczania rozpoznanych antygenów (czyli siła, z jaką dane przeciwciało przyłącza się do rozpoznanego antygeny), ponieważ ochrona przed zakażeniem wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* jest głównie wynikiem fagocytozy zależnej od opsonin. Na podstawie badań przyjęto, że poziomem ochronnym jest miano aktywności opsonofagocytarnej wynoszące co najmniej 1:8. Wyniki uzyskane za pomocą obu metod są ze sobą skorelowane [397]-[400], [403], [436], [437].

Badania przeprowadzone w ostatnich latach wskazują, że istnieje słaba korelacja pomiędzy stężeniem przeciwciał mierzonym tradycyjnym testem non-22F ELISA, a stężeniem funkcjonalnych przeciwciał, głównie w osoczu osób nieszczepionych. Wynik ten jest efektem obecności krzyżowo reagujących przeciwciał naturalnych w osoczu dzieci i dorosłych, wskutek czego stężenie przeciwciał mierzonych tą metodą wzrasta. Dzięki zastosowaniu adsorpcji za pomocą heterologicznego polisacharydu 22F czułość testu ELISA wzrasta, ponieważ dochodzi do neutralizacji tych niespecyficznych, krzyżowo reagujących przeciwciał. Zaproponowane dla nowego testu 22F ELISA minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ zostało potwierdzone w wielu badaniach, jako wystarczające do wykrycia różnic pomiędzy osobami immunizowanymi, a grupą kontrolną, nieotrzymującą szczepionki [397]-[400].

W celu zwiększenia specyficzności testu rekomendowanego przez WHO w badaniach nad PH1D-CV

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.

użyto testu z preabsorbcją serotypem 22F, test 22F ELISA (test III generacji). Zgodnie z zaleceniem WHO, firma GSK, stosując test 22F ELISA, przeprowadziła badania polegające na oznaczeniu w tych samych próbkach surowic szczepionych dzieci stężenia przeciwciał przeciw polisacharydom pneumokoków za pomocą metody standardowej WHO (tradycyjny test non-22 ELISA) i testem 22F ELISA, co umożliwiło pośrednie wyznaczenie wartości progowej dla tego nowego testu poprzez odniesienie do standardowego testu WHO (tradycyjny test non-22 ELISA), czyli takiej wartości w teście III generacji (22F ELISA), która odpowiada wartości progowej 0,35 µg/mL w standardowym teście WHO (tradycyjny test non-22 ELISA). W ten sposób ustalono, że wartość progowa 0,35 µg/mL dla testu ELISA starszej generacji jest równoważna wartości 0,2 µg/mL dla testu nowej generacji, a także koresponduje z aktywnością opsonofagocytarną na poziomie $\geq 1:8$. Oba te progi odpowiadają w rzeczywistości takiej samej ilości przeciwciał poszczepiennych i dowodzą tożsamer, a nie różnej immunogenności obu szczepionek [397]-[400]. Bardziej szczegółowe informacje dotyczące metody oceny stężenia przeciwciał znajdują się w Analizie problemu decyzyjnego [369].

Na uwagę zasługuje również fakt, że uwzględnione w opracowaniu schematy immunoprofilaktyczne różnią się pod względem randomizowanych badań klinicznych i/ albo badań obserwacyjnych dotyczących ich skuteczności klinicznej i rzeczywistej w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych, tj. wystąpienia: inwazyjnej choroby pneumokokowej, zapalenia płuc, ostrego zapalenia ucha środkowego oraz innych manifestacji klinicznych zakażenia pneumokokami.

W oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w trakcie przeglądu medycznych baz danych i omówionych w ramach niniejszej analizy (lub jej załącznika), wykazano skuteczność kliniczną (ang. *efficacy*) [17]-[28] oraz skuteczność rzeczywistą (ang. *effectiveness*) [29]-[47] szczepionki PHiD-CV w odniesieniu do redukcji ryzyka zachorowania dzieci do 3. roku życia na: zapalenie płuc, inwazyjną chorobę pneumokokową oraz zapalenie ucha środkowego [17]-[28], [29]-[47]. Dotychczas brak jest wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych wskazujących, że stosowanie szczepionki PCV13 jest skuteczne klinicznie w redukcji ryzyka zachorowania na choroby wywołane przez pneumokoki (szczepionka PCV7, która została zastąpiona przez szczepionkę PCV13, posiada udokumentowaną skuteczność kliniczną w odniesieniu do redukcji ryzyka wystąpienia: inwazyjnej choroby pneumokokowej, nieinwazyjnego zapalenia płuc oraz ostrego zapalenia ucha środkowego – Załącznik do Analizy klinicznej).

Oceniono, że analizowane w ramach niniejszej analizy klinicznej punkty końcowe są przydatne do oceny efektywności klinicznej i rzeczywistej immunoprofilaktyki (analiza klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak: ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej, zapalenie płuc lub zapalenie ucha środkowego, analiza immunogenności, czyli pojawienia się minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał, aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie ≥ 8 , GMC lub GMT oraz

analiza mosicielstwa pneumokoków) i odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Jednocześnie analiza określonych efektów klinicznych (w tym profilu bezpieczeństwa analizowanych immunoprofilaktyk) umożliwi wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami.

4. Przegląd medycznych baz danych

4.1. Wstęp

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej i rzeczywistej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej [REDACTED].

4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

W trakcie przeszukiwania baz danych odnaleziono publikacje, które zostały włączone do analizy klinicznej stosowania szczepionki PHiD-CV, w porównaniu ze szczepionką PCV13 lub szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych, w odniesieniu do odpowiednich grup kontrolnych. Ostatecznie do analizy klinicznej włączono:

- dla bezpośredniego porównania szczepionki PHiD-CV względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne) lub 3+1 w populacji ogólnej – 7 randomizowanych badań klinicznych [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [17]-[28], [29]-[47],
- dla bezpośredniego porównania szczepionki PHiD-CV względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie 3+1 lub 2+1 w populacji ogólnej – 1 randomizowane badanie kliniczne [29]-[47],
- dla bezpośredniego porównania szczepionki PHiD-CV w dwóch schematach podania (3+1 vs 2+1) w populacji ogólnej – 2 randomizowane badania kliniczne [48]-[55], [29]-[47],
- dla bezpośredniego porównania szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie po 36. tygodniu ciąży - 1 nierandomizowane badanie kliniczne [56]-[63],

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.

- dla bezpośredniego porównania szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV w schemacie 3+1 lub 3+0 lub 2+1 - 1 randomizowane badanie kliniczne [64]-[68],
- dla bezpośredniego porównania szczepionki PCV13 w dwóch schematach podania (3+1 vs 2+1) w populacji ogólnej – 1 randomizowane badanie kliniczne [82],
- dla bezpośredniego porównania szczepionki PCV13 w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie po 36. tygodniu ciąży - 1 nierandomizowane badanie kliniczne [83],
- dla bezpośredniego porównania szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV7 w schemacie szczepień 3+0 (szczepienie pierwotne) i 3+1 w populacji ogólnej – 6 randomizowanych badań klinicznych [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] (publikacja [105] przedstawia wyniki dla badań [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102] dotyczące profilu bezpieczeństwa, referencje [123], [124] są opracowaniami wtórnymi dotyczącymi ww. badań),
- dla pośredniego porównania szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 w schemacie szczepień 3+0 (szczepienie pierwotne) i 3+1 w populacji ogólnej – 17 randomizowanych badań klinicznych [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] (publikacja [105] przedstawia wyniki dla badań [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102] dotyczące profilu bezpieczeństwa) vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161],
- dla bezpośredniego porównania szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 w schemacie szczepień 3+0 (szczepienie pierwotne) w populacji ogólnej – 1 randomizowane badanie kliniczne [166]-[167] (celem badania była ocena immunogenności szczepionki eksperymentalnej, a szczepionki PHiD-CV i PCV13 były jej komparatorami, z tego względu badanie uwzględniono w analizie klinicznej jako uzupełnienie porównania pośredniego między szczepionkami PHiD-CV i PCV13, ponadto wyniki badania nie zostały opublikowane w formie pełnotekstowego artykułu i dotyczą schematu 3+0 (szczepienie pierwotne), brak jest danych dla 4. dawki uzupełniającej),
- dla bezpośredniego porównania szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 podawanej wraz ze środkami przeciwgorączkowymi (profilaktycznie) względem szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 podawanej bez środków przeciwgorączkowych [69]-[81].

W trakcie przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównań (bezpośrednich lub pośrednich) szczepionki PCV13 w dwóch schematach podania (3+1 oraz 2+1) w populacji ogólnej względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (lub placebo).

Nie zidentyfikowano również odrębnych badań klinicznych odnoszących się do zastosowania szczepionki PCV13 (technologii opcjonalnej) w wyżej wymienionych subpopulacjach oraz schematach

szczepień, które mogłyby zostać wykorzystane w ramach porównania rozumianego jako przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii opcjonalnej (zgodnie z zapisem zawartym w rozporządzeniu Ministra Zdrowia [368]).

Do dodatkowej analizy profilu bezpieczeństwa włączono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – Synflorix® (PHiD-CV) [217] i Prevenar 13® (PCV13) [218] oraz decyzję Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) [217a], odnalezione na stronach Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz streszczenia EPAR (ang. *European Public Assessment Report*; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające) dla ogółu społeczeństwa [219] (PHiD-CV) i [220] (PCV13). W dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa uwzględniono również 1 opracowanie, w którym omówione zostały działania niepożądane raportowane w związku z zastosowaniem skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [221].

Zidentyfikowano również 14 badań o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej, kontynuacje badań uwzględnionych w analizie, obserwacyjne, opisowe). Jedno uwzględnione badanie dotyczyło zastosowania skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej Synflorix® w schemacie szczepień 2+1 [168], 4 badania było kontynuacjami badań uwzględnionych w analizie porównujących szczepionkę PHiD-CV ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokoków (zawierają wyniki dotyczące immunogenności i profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV podanej jako 4. dawka uzupełniająca w grupie badanej oraz dawki wyrównujące w grupie kontrolnej wcześniej szczepionej szczepionką niezawierającą antygenów pneumokoków) [169]-[171], [172]-[176] i [177], [178]-[179], 2 badania bez grupy kontrolnej z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 [180]-[183], [184]-[187] (referencje [188]-[189] dotyczą kontynuacji badań [180]-[183] i [184]-[187]), 1 badanie bez komparatora, w którym szczepionkę PHiD-CV podawano w różnych schematach szczepień w zależności od wieku dzieci przy pierwszym szczepieniu (3+1 / 2+1 / 2+0 / 1+0) [190]-[192]. W analizie uwzględniono również 4 badania obserwacyjne z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV [193], [194], [195], [196]-[197]. Zidentyfikowano również 2 badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 13-walentnej Prevenar 13®: 1 badanie obserwacyjne [198]-[199] i 1 badanie opisowe [200].

Odnaleziono również 22 opracowania (badania) wtórne (opisane w 23 referencjach) [222]-[244] (tylko przeglądy systematyczne, meta-analizy, raporty HTA lub analizy zbiorcze), w których autorzy zebrali dane dotyczące efektywności klinicznej i rzeczywistej (skuteczności klinicznej i rzeczywistej/immunogenności i profilu bezpieczeństwa) szczepionek przeciw pneumokokowych (ze szczególnym uwzględnieniem szczepionki Synflorix®) stosowanych w analizowanym wskazaniu.

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.

Przeszukano także strony rejestrów badań klinicznych, w celu odnalezienia badań nieopublikowanych (będących w toku, z trwającą rekrutacją pacjentów; wstrzymanych - których wyniki nie zostały jeszcze opublikowane), porównujących bezpośrednio szczepionkę Synflorix® z analizowanymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi: szczepionką Prevenar 13® lub szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych). Na stronach uwzględnionych rejestrów badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania) odnaleziono łącznie 16 badań klinicznych [201]-[216]. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu Synflorix® względem analizowanych komparatorów (technologii opcjonalnych) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych. Charakterystykę zidentyfikowanych badań klinicznych oraz metody ich przeprowadzenia przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

W Aneksie przedstawiono również diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (łącznie ze schematami PRISMA).

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

4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badań pierwotnych, opracowań wtórnych (badań wtórnych), dodatkowych publikacji oceniających bezpieczeństwo) stosowania skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej Synflorix® w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

Rodzaj badania	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Populacja	Zastosowane badania [nr ref.]
Randomizowane badania kliniczne – badania pierwotne	PHiD-CV schemat 3+0 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych schemat 3+0	bezpośrednie	-	Populacja ogólna – zdrowe dzieci od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5. roku życia	[1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [17]-[28], [29]-[47]
	PHiD-CV schemat 3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych schemat 3+1	bezpośrednie	-		[17]-[28], [29]-[47]
	PHiD-CV schemat 2+1 lub 3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych schemat 2+1 lub 3+1	bezpośrednie	-		[29]-[47]
	PHiD-CV schemat 3+1 vs PHiD-CV schemat 2+1	bezpośrednie	-		[48]-[55]
	PCV13 schemat 3+1 vs PCV13 schemat 2+1	bezpośrednie	-		[82]
		bezpośrednie	-		[166]-[167]
	PHiD-CV schemat 3+0 vs PCV13 schemat 3+0	pośrednie	PCV7 schemat 3+0		[84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161]
	PHiD-CV schemat 3+1 vs PCV13 schemat 3+1	pośrednie	PCV7 schemat 3+1		[84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161]
PHiD-CV schemat 3+1 podawana ze środkami przeciwgorączkowymi vs PHiD-CV schemat 3+1 podawana bez środków przeciwgorączkowych	bezpośrednie	-	[69]-[81]		
PHiD-CV schemat 3+1 vs PHiD-CV schemat 3+1 lub 3+0 lub 2+1	bezpośrednie	-	Grupy ryzyka - dzieci od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia do 5. roku życia (dzieci urodzone przed ukończeniem 36. tygodnia życia lub z masą urodzeniową poniżej 2 500g lub zakażone wirusem HIV)	[64]-[68]	
Nierandomizowane badania kliniczne - badania pierwotne	PHiD-CV schemat 3+1 vs PHiD-CV schemat 3+1	bezpośrednie	-		[56]-[63]
	PCV13 schemat 3+1 vs PCV13 schemat 3+1	bezpośrednie	-		[83]
Badania o niższej wiarygodności	PHiD-CV schemat 2+1	-	-	Populacja ogólna – zdrowe dzieci od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia do 5. roku życia	Badania bez grupy kontrolnej [168]
	PHiD-CV schemat 3+0	-	-		Badania bez grupy kontrolnej [180]-[183], [184]-[187], [188]-[189]
	PHiD-CV schemat 3+1 / 2+1 / 2+0 / 1+0	-	-		Badanie bez komparatora [190]-[192]
	PHiD-CV schemat 3+1	-	-		Kontynuacje badań [169]-[171], [172]-[176] i [177], [178]-[179]
	PHiD-CV 2+1/ 3+1	-	-		Badania obserwacyjne [193], [194], [195], [196]-[197]
	PCV13 2+1/ 3+1	-	-		Badania obserwacyjne [198]-[199]
				Badania opisowe [200]	

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.

Rodzaj badania	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Populacja	Zastosowane badania [nr ref.]
Badania nieopublikowane (w toku)	PHiD-CV	-	-	Dzieci	[201]-[216]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	PHiD-CV, PCV13, PCV7	-	-		ChPL [217], [217a], [218], EPAR [219]-[220], inne doniesienia naukowe [221]
Opracowania (badania) wtórne	PHiD-CV	-	-		Przeglądy systematyczne [223], [224], [225], [228], [229], [230], [232], [233], przeglądy systematyczne z meta-analizami [222], [231], [234], [235]-[236], meta-analizy [227], raporty HTA [237]-[240], [243], [244], analizy zbiorcze [226], [241], [242]

4.3. Charakterystyki pierwotnych badań klinicznych (RCT lub non-RCT) włączonych do analizy klinicznej

Charakterystyka badań klinicznych włączonych do niniejszej analizy znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 2. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie szczepionki przeciw pneumokokowej PHiD-CV ze szczepionką przeciw pneumokokową PCV7 lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych oraz szczepionki przeciw pneumokokowej PCV13 ze szczepionką przeciw pneumokokową PCV7 w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych.

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
Randomizowane badanie kliniczne: szczepionka PHiD-CV w schemacie 3+1 lub 2+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w schemacie 3+1 lub 2+1 w populacji ogólnej							
[29]-[47] FinIP	IIA	2009-2013	3/5	789 ośrodków w Finlandii	GSK	Superiority	Tak
Randomizowane badanie kliniczne: szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji ogólnej							
[48]-[55] 10-PN-PD-DIT-002	IIA	2006-2007	3/5	10 ośrodków w Danii, Norwegii, Szwecji i Szwecji	GSK	Non-inferiority	Tak
Randomizowane badanie kliniczne: PHiD-CV w schemacie 3+0 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokoków w schemacie 3+0 w populacji ogólnej							
[1]-[4] 10-PN-PD-DIT-005	IIA	2006	2/5	10 ośrodków w Chile	GSK	Superiority**	Tak
[5]-[7] 10-PN-PD-DIT-032	IIA	2008-2009	3/5	2 ośrodki na Mali i w Nigerii	GSK	Superiority**	Tak
[8]-[11] 10-PN-PD-DIT-037	IIA	2009	2/5	4 ośrodki w Indiach	GSK	Superiority**	Tak
[12]-[13] 10-PN-PD-DIT-058	IIA	2009-100	2/5	16 ośrodków w Japonii	GSK	Superiority**	Tak
[14]-[16] 10-PN-PD-DIT-066	IIA	2011	2/5	1 ośrodek w Wietnamie	GSK	Superiority**	Tak
Randomizowane badanie kliniczne: PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokoków w schemacie w schemacie 3+1 w populacji ogólnej							
[17]-[28] 10-PN-PD-DIT-028	IIA	2007-2010	2/5	61 ośrodków w Argentynie, Panamie i Kolumbii	GSK	Superiority**	Tak
Randomizowane badanie kliniczne: szczepionka PCV13 w schemacie 2+1 vs szczepionka PCV13 w schemacie 3+1 w populacji ogólnej							
[82] Spijkerman J., et al. 2013	IIA	2010-2011	2/5	1 ośrodek w Holandii	The Dutch Ministry of Health	Superiority	Tak
Randomizowane badanie kliniczne: PHiD-CV w schemacie 3+0/ 3+1 vs szczepionka PCV7 3+0/ 3+1 w populacji ogólnej							
[84]-[85] 10-PN-PD-DIT-001,	IIA	2005 - 2006	4/5	37 ośrodków w Finlandii, Francji i	GSK	Non-inferiority	Tak

4.3. Charakterystyki pierwotnych badań klinicznych (RCT lub non-RCT) włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
[86] NCT00307554, [89] Vesikari T., et al. 2009, [90] Vesikari T., et al. 2010, [87] 10-PN-PD-DIT-007, [88] NCT0037096, [105] Chevallier B., et al. 2009, kontynuacje (10PN-PD-DIT-041 Y1, 10PN-PD-DIT-041 Y2, NCT00624819, 10PN-PD-DIT-022, NCT00370227, Vesikari T., et al. 2010) w załączniku do analizy klinicznej.				Polsce			
[91]-[92] 10-PN-PD-DIT-003, [93] NCT00307541, Kontynuacje (10PN-PD-DIT-008, 10PN-PD-DIT-061, NCT00907777, Knuf M., et al. 2011) w załączniku do analizy klinicznej.	IIA	2005 - 2006	2/5	32 ośrodki w Niemczech	GSK	Nie podano	Tak
[94]-[95] 10-PN-PD-DIT-011, [96] NCT00334334, [97]-[98] NCT00891176, [99] 10-PN-PD-DIT-017, [100]-[101] NCT00463437, [102] Wysocki J., et al. 2009, [105] Chevallier B., et al. 2009.	IIA	2006 - 2007	2/5	65 ośrodków w Niemczech, Hiszpanii i Polsce	GSK	Non-inferiority	Tak
[103] 10-PN-PD-DIT-012, [104] Bernal N., et al. 2009, [105] Chevallier B., et al. 2009, [106] 10-PN-PD-DIT-018, [107] NCT00344318, [109] Bernal N., et al. 2011.	IIA	2006 - 2007	4/5	7 ośrodków w Polsce i na Filipinach	GSK	Nie podano	Tak
[110] 10-PN-PD-DIT-027, [111] Van Den Bergh M.R., et al. 2010, [112] Van Den Bergh M.R., et al. 2011, [113] Van Den Bergh M.R., et al. 2012, [114] Van Den Bergh M.R., et al. 2013, [115] NCT00652951.	IIA	2009 - 2010	2/5	1 ośrodek w Holandii	GSK	Non-inferiority	Tak
[116] 10PN-PD-DIT-036, [117]-[118] NCT00680914, [119] 10PN-PD-DIT-063, [120]-[121] NCT00911144, [122] Kim C.H., et al. 2011.	IIA	2008 - 2009	2/5	14 ośrodków w Korei	GSK	Non-inferiority	Tak
Randomizowane badanie kliniczne: PH1D-CV w schemacie 3+0 vs szczepionka PCV13 3+0 w populacji ogólnej							
[166] 113994 [167] NCT01204658	IIA	2010 - 2011	2/5	24 ośrodki w Czechach, Niemczech, Polsce, Szwecji	GSK	Nie podano	Tak^^^
Randomizowane badanie kliniczne: PCV13 w schemacie 3+0/ 3+1 vs szczepionka PCV7 3+0/ 3+1 w populacji ogólnej							
[125] Bryant K.A., et al. 2010, [126]-[127] NCT00205803	IIA	2004 - 2006	3/5	18 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	Wyeth Pharmaceuticals	Non-inferiority	Tak
[128] Kieninger D.M., et al. 2010, [129]-[130] NCT00366340, [131] Cooper D., et al. 2011,	IIA	2006 - 2007	5/5	56 ośrodków w Niemczech	Pfizer Inc.	Non-inferiority	Tak

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.

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena <i>Jadad</i>	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
[132] Gimenez-Sanchez F., et al. 2011							
[133] Yeh S.H., et al. 2010, [134] Bryant M., et al. 2009, [135]-[136] NCT00373958, [137] Bryant K.A., et al. 2013	IIA	2006 - 2008	5/5	38 ośrodków (nie podano w jakim kraju)	-	<i>Non-inferiority</i>	Tak
[138] Martinon-Torres F., et al. 2012, [139]-[140] NCT00474539	IIA	2007-2009	3/5	23 ośrodki w Hiszpanii	Wyeth/Pfizer	<i>Non-inferiority</i>	Tak
[141] Huang L.M., et al. 2012, [142]-[143] NCT00688870	IIA	2012^^	3/5	2 ośrodki na Tajwanie	Wyeth/Pfizer	Nie podano	Tak
[145] Grimprel E., et al. 2011	IIA	2006-2007	4/5	39 ośrodków we Francji	Wyeth/Pfizer	<i>Non-inferiority</i>	Tak
[146]-[147] NCT00444457 [148] Payton T., et al. 2013, [149] Prevenar 13 [®]	IIA	2007-2009	4/5	80 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	Wyeth/Pfizer	<i>Non-inferiority</i>	Tak
[150]-[151] NCT00452790, [152] Amdekar Y.K., et al. 2013	IIA	2007-2009	3/5	12 ośrodków w Indiach	Wyeth	Nie podano	Tak
[153] Weckx L.Y., et al. 2012, [154]-[155] NCT00676091	IIA	2008-2009	3/5	4 ośrodki w Brazylii	Wyeth	<i>Non-inferiority</i>	Tak
[156] Kim D.S., et al. 2013, [157]-[158] NCT00689351	IIA	2008-2009	4/5	6 ośrodków w Korei	Wyeth	Nie podano	Tak
[159] Diez-Domingo J., et al. 2009, [160]-[161] NCT00368966	IIA	2006-2008	3/5	41 ośrodków w Hiszpanii	Wyeth	Nie podano	Tak
Randomizowane badanie kliniczne: szczepionka PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 3+1 lub 3+0 lub 2+1 w grupie ryzyka (dzieci zakażone wirusem HIV vs dzieci niezakażone wirusem HIV)							
[64]-[68] 10PN-PD-DIT-034	IIA	2009-2011	2/5	1 ośrodek w Afryce Południowej	GSK	Nie podano	Tak^
Randomizowane badanie kliniczne: szczepionka PHiD-CV w schemacie 3+1 i środki przeciwgorączkowe vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 3+1 bez środków przeciwgorączkowych w populacji ogólnej							
[69]-[81] 10PN-PD-DIT-010	IIA	2006-2007	2/5	10 ośrodków w Czechach	GSK	Nie podano	Tak
Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena <i>NOS</i>	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
Nierandomizowane badanie kliniczne: szczepionka PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 3+1 w grupie ryzyka (dzieci urodzone przedwcześnie przed 36. tygodniem ciąży vs dzieci urodzone o czasie)							
[56]-[63] 10-PN-PD-DIT-015	IIC	2006-2008	Wiarygodne	8 ośrodków w Hiszpanii i Grecji	GSK	Nie podano	Tak
Nierandomizowane badanie kliniczne: szczepionka PCV13 w schemacie 3+1 vs szczepionka PCV13 w schemacie 3+1 w grupie ryzyka (dzieci urodzone przed czasem przed 36. tygodniem ciąży vs dzieci urodzone o czasie)							
[83] Martinon-Torres F., et al. 2013	IIC	2013^^	Wiarygodne	1 ośrodek w Hiszpanii	Pfizer Inc.	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*. ^ opublikowane w formie protokołu badania oraz doniesień konferencyjnych. ** w publikacjach nie podano informacji jakiego typu było to badanie, jednak można założyć, że badanie porównujące szczepionkę PHiD-CV ze szczepionką niezawierającą antygenów przeciw pneumokokom jest badaniem typu *superiority*. ^^ rok publikacji wyników. ^^ opublikowane w formie protokołów badania.

Szczegółowa charakterystyka analizowanych badań klinicznych wraz z charakterystyką populacji, interwencji oraz kryteriami włączenia i wykluczenia z badania znajduje się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdział 18.5.).

5. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w porównaniu do wybranych komparatorów - technologii opcjonalnych (szczepionki PCV13 lub szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych)

5.1. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej

Do analizy schematu szczepień przeciwko pneumokokom w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej włączono wyniki siedmiu randomizowanych badań klinicznych o akronimach: 10PN-PD-DIT-005 [1]-[4], 10PN-PD-DIT-032 [5]-[7], 10PN-PD-DIT-037 [8]-[11], 10PN-PD-DIT-058 [12]-[13], 10PN-PD-DIT-066 [14]-[16], 10PN-PD-DIT-028 (COMPAS) [17]-[28] i 10PN-PD-DIT-043/053 (FinIP) [29]-[47].

Analizowano następujące schematy immunoprofilaktyczne:

- stosowanie szczepionki PHiD-CV - szczepionka 10-walentna, skoniugowana, przeciw pneumokokom,
- stosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w schemacie szczepień 3+0 lub 3+1.

W zidentyfikowanych badaniach z zakresu skuteczności klinicznej i rzeczywistej analizowano klinicznie istotne punkty końcowe, takie jak: ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową, zapalenie płuc lub zapalenie ucha środkowego [17]-[28], [29]-[47] oraz immunogenność szczepionek [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [29]-[47] i nosicielstwo pneumokoków [29]-[47]. Ponadto, we wszystkich badaniach analizowano profil bezpieczeństwa zastosowanych szczepionek [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [17]-[28], [29]-[47].

5.1.1. Skuteczność kliniczna i rzeczywista szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie szczepień 3+1 / 2+1 w populacji ogólnej

Do analizy skuteczności szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (szczepionki kontrolnej) włączono dwa randomizowane badania kliniczne o akronimach: COMPAS (ang. *Clinical Otitis Media and Pneumonia Study*; 10PN-PD-DIT-028) [17]-[28] i FinIP (ang. *Finnish Invasive Pneumococcal disease*; 10PN-PD-DIT-043 (główne badanie) i 10PN-PD-DIT-053 (badanie dodatkowe)) [29]-[47]. Ze względu na różnice dotyczące metodyki badań, analizowanej populacji i schematu szczepień, nie była możliwa meta-analiza wyników badań (patrz rozdział 18.4.).

Badanie o akronimie COMPAS [17]-[28] jest randomizowanym, podwójnie zamaskowanym badaniem

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.

III fazy, w którym analizowano efektywność kliniczną (ang. *efficacy*) szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych. Szczepionkę PHiD-CV lub szczepionkę kontrolną (szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B – 3 dawki (szczepienie pierwotne) i szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A – 4. dawka (uzupełniająca)) podawano w schemacie szczepień 3+1 (trzy dawki (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w 15.-18. miesiącu życia). Celem badania było określenie skuteczności klinicznej szczepionki PHiD-CV w zapobieganiu zachorowaniom na bakteryjne zapalenie płuc wywołane przez *Streptococcus pneumoniae* lub *Haemophilus influenzae* oraz na zapalenie ucha środkowego i inwazyjną chorobę pneumokokową u dzieci poniżej 3. roku życia.

Natomiast, badanie o akronimie FinIP [29]-[47] jest randomizowanym, podwójnie zamaskowanym badaniem III/IV fazy, w którym randomizacja dotyczyła grup (ang. *clusters*) ośrodków klinicznych w odniesieniu do analizy skuteczności rzeczywistej (ang. *effectiveness*) oraz poszczególnych dzieci w odniesieniu do analizy immunogenności, nosicielstwa i profilu bezpieczeństwa. Szczepionkę PHiD-CV lub szczepionkę kontrolną (szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u dzieci poniżej 12. miesiąca życia oraz szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A u dzieci powyżej 12. miesiąca życia – 2 lub 3 dawki i dawka uzupełniająca) podawano w schemacie szczepień 3+1 (trzy dawki (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w ≤11. miesiącu życia (co najmniej 4 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki szczepień pierwotnych)) lub 2+1 (dwie dawki (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w ≤11. miesiącu życia (co najmniej 4 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki szczepień pierwotnych)) w przypadku dzieci poniżej 7. miesiąca życia oraz w ramach szczepień wyrównujących u dzieci w wieku 7-18 miesięcy. Celem badania było określenie skuteczności rzeczywistej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej PHiD-CV w zapobieganiu zachorowaniom (głównie na inwazyjną chorobę pneumokokową) wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* oraz *Haemophilus influenzae* u zaszczepionych dzieci poniżej 19. miesiąca życia oraz u osób niezaszczepionych (pośrednie korzyści). Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu jest ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej, wywołanej przez serotyp zawarty w szczepionce PHiD-CV u dzieci w wieku poniżej 7 miesięcy, które otrzymały co najmniej 1 dawkę szczepionki w schemacie 3+1 (lub 2+1 – dodatkowy punkt końcowy). Zaplanowano rejestrację 91 000 dzieci w 789 ośrodkach. Dodatkowe 5 093 dzieci zrandomizowano do badania w celu oceny powszechności nosicielstwa pneumokoków, immunogenności szczepionki i częstości występowania ostrego zapalenia ucha środkowego [29]-[47]. Dzieci (N=45 974), które otrzymały co najmniej 1 dawkę szczepionki uwzględniono w analizie ITT, 1 392 dzieci wykluczono z analizy z powodu otrzymania innej szczepionki od tej zaplanowanej (N=1 381), nieotrzymania żadnej szczepionki (N=10) lub zaginięcia dokumentacji (N=1) [42].

Badanie o akronimie COMPAS [17]-[28] opisano w oparciu o protokoły [17], [18], [22], prezentację z

konferencji naukowej [21] oraz doniesienia konferencyjne/ abstrakty/ postery [19], [20], [23]-[28]. Badanie o akronimie FinIP [29]-[47] opisano w oparciu o pełnotekstową publikację [42], doniesienia konferencyjne/ abstrakty/ postery [30]-[33], [37]-[40], [46]-[47], dane z rejestrów badań klinicznych [29], [34]-[36], [41], [43]-[44], stronę internetową dotyczącą badania [45]. Wartość dowodowa danych z doniesień konferencyjnych/ abstraktów/ posterów czy rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych.

W analizie klinicznej wzięto pod uwagę następujące parametry kliniczne z zakresu skuteczności klinicznej (ocenianej w badaniu [17]-[28]) i rzeczywistej (ocenianej w badaniu [29]-[47]):

- ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) oceniane w badaniach [17]-[28] i [29]-[47],
- ryzyko wystąpienia zapalenia płuc oceniane w badaniach [17]-[28] i [29]-[47],
- ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego (AOM) oceniane w badaniach [17]-[28] i [29]-[47].

W badaniu o akronimie COMPAS [17]-[28] wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji ATP (ang. *According To Protocol*) / PPA (ang. *Per Protocol Analysis*) zdefiniowanej jako populacja dzieci poddanych szczepieniu, dla których są dostępne dane dotyczące skuteczności klinicznej szczepionki, które przyjęły co najmniej 3 dawki szczepionki (szczepienie pierwotne) i pozostawały w kontakcie przez co najmniej 14 dni po przyjęciu 3. dawki. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano również dla populacji ITT (ang. *Intention-To-Treat*) zdefiniowanej jako populacja dzieci poddanych szczepieniu, dla których dostępne są dane dotyczące skuteczności klinicznej szczepionki od przyjęcia 1. dawki 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: co najmniej 48 miesięcy [17], [26].

W badaniu o akronimie FinIP [29]-[47], w głównym badaniu (10PN-PD-DIT-043), wyniki podano oddzielnie dla populacji dzieci, które otrzymały 1. dawkę szczepionki do ukończenia 6. miesiąca życia oraz dla populacji dzieci, które otrzymały 1. dawkę szczepionki w co najmniej 7. miesiącu życia. Natomiast, w badaniu dodatkowym (10PN-PD-DIT-053) 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. Wyniki dotyczące skuteczności rzeczywistej (ryzyko wystąpienia zapalenia płuc lub ucha środkowego) lub nosicielstwa podano dla populacji TVC (ang. *Total Vaccinated Cohort*) zdefiniowanej jako populacja zaszczepionych dzieci, dla których są dostępne dane dotyczące skuteczności rzeczywistej lub nosicielstwa. 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.

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.

Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła: 25 miesięcy (średnia; zakres: 15-35 miesięcy) w grupie dzieci do szczepionych do ukończenia 6. miesiąca życia oraz 28 miesięcy (średnia; zakres: 14-35 miesięcy) w grupie dzieci starszych szczepionych w ramach szczepień wyrównujących [42]-[44].

Szczegółowa charakterystyka analizowanych badań klinicznych wraz z charakterystyką populacji, interwencji (wnioskowanej i opcjonalnej) oraz kryteriami włączenia i wykluczenia z badania znajduje się w Aneksie (rozdział 18.5.) do niniejszego opracowania.

Ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP)

Analiza skuteczności rzeczywistej (ang. *effectiveness*)

Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu o akronimie FinIP jest ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej, wywołanej przez serotyp pneumokoka zawarty w szczepionce PHiD-CV u dzieci w wieku poniżej 7 miesięcy życia, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki w schemacie 3+1 (lub 2+1 – dodatkowy punkt końcowy) [29]-[47].

Tabela 3. Analiza skuteczności rzeczywistej szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych – liczba przypadków wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej, częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej oraz skuteczność szczepionki (VE).

Analizowany parametr kliniczny	Referencja	Liczba epizodów inwazyjnej choroby pneumokokowej		Częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej na 100 000 osobo-la t		Skuteczność szczepionki (VE)* % [CI 95%]
		Grupa badana PHiD-CV [nn]	Grupa kontrolna [nn]	Grupa badana PHiD-CV [nn]	Grupa kontrolna [nn]	
Ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej serotypem zawartym w szczepionce PHiD-CV	schemat 2+1	1	12	4,8	56,4	92 [58; 100]
	schemat 3+1	0	12	0	56,4	100 [83; 100]
	po szczepieniach pierwotnych (2+0 lub 3+0)	0	11	0	58,9	100 [91; 100]
Ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej	dzieci poniżej 7 miesięcy życia	2	14	4,7	65,7	93 [75; 99]
	dzieci w wieku 7-18 miesięcy życia	0	7	0	58,8	100 [86; 100]
Ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej (potwierdzone w oparciu o badania mikrobiologiczne oraz prawdopodobnego zakażenia)	dzieci poniżej 7 miesięcy życia	2	17	4,7	79,8	94 [77; 99]

Wartości podane w publikacjach [39], [42]. nn – przypadki inwazyjnej choroby pneumokokowej. VE oszacowano jako 1-RR (ang. *Rate Ratio*).

W publikacjach [39], [42] odnotowano 13 przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej (u dzieci, które otrzymały co najmniej 1 dawkę szczepionki), wywołanej przez serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV: 1 przypadek u dziecka szczepionego szczepionką PHiD-CV w schemacie 2+1 oraz 12 przypadków w grupach kontrolnych (szczepienia w schemacie 2+1 lub 3+1). Skuteczność szczepionki

(VE) PHiD-CV oceniono na 100% w grupie szczepionej w schemacie 3+1 oraz na 92% w grupie szczepionej w schemacie 2+1. Ponadto, skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV oceniono na 93% w odniesieniu do inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej przez jakikolwiek serotyp pneumokoka (obecny w szczepionce PHiD-CV lub nieobecny w niej) w grupie dzieci poniżej 7. miesiąca życia i na 100% w grupie dzieci w wieku 7-18 miesięcy życia. Wśród dzieci otrzymujących szczepienia wyrównujące stwierdzono 7 przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej, wywołanej przez jakikolwiek serotyp pneumokoka, wszystkie przypadki zachorowań wystąpiły w grupach kontrolnych [30], [39], [45]. Skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV oceniono na 94% w odniesieniu do przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej potwierdzonych w badaniach mikrobiologicznych lub prawdopodobnych w grupie dzieci poniżej 7. miesiąca życia [42].

W publikacji [42] zawarto informacje o 29 przypadkach inwazyjnej choroby pneumokokowej: 2 przypadki odnotowano w grupie dzieci szczepionych szczepionką PHiD-CV w schemacie 2+1, 5 przypadków w grupie kontrolnej szczepionej w schemacie 2+1 oraz 9 przypadków w grupie kontrolnej szczepionej w schemacie 3+1. Dodatkowo, wystąpiły 3 przypadki zachorowania, prawdopodobnie na inwazyjną chorobę pneumokokową (brak danych jaki serotyp pneumokoka odpowiadał za zakażenie) w grupie kontrolnej szczepionej w schemacie 3+1. Trzy przypadki zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową (wywołaną serotypami: 6B., 14., 19A.), odnotowane w grupie kontrolnej szczepionej w schemacie 3+1, nie włączono do analizy efektywności rzeczywistej z powodu błędu przy randomizacji, w konsekwencji dzieci zaszczepiono szczepionką kontrolną. Dodatkowo, wystąpiło 7 przypadków zachorowań na inwazyjną chorobę pneumokokową u dzieci starszych szczepionych w ramach szczepień wyrównujących.

Tabela 4. Analiza skuteczności rzeczywistej szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych – liczba przypadków wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej oraz serotypy pneumokoków, które ją wywołały [39], [42].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana PHiD-CV [N=42 149]		Grupa kontrolna [N=21 292]	
	Schemat 2+1 [n]	Schemat 3+1 [n]	Schemat 2+1 [n]	Schemat 3+1 [n]
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV				
4	0	0	0	0
6B	0	0	4	2*
7F	1	0	0	0
14	0	0	0	5*
18C	0	0	0	1
19F	0	0	1	0
23F	0	0	0	1
Suma	1	0	5	9*
Serotypy podobne strukturalnie do tych zawartych w szczepionce PHiD-CV				
6A	0	0	0	1
19A	0	0	0	2*
Suma	0	0	0	3*
Inne serotypy (niezawarte w szczepionce PHiD-CV)				
3	1	0	0	0
15C	0	0	0	0
Suma	1	0	0	0
Ogółem	2	0	5	12*

Wartości podane w publikacjach [39], [42]. * przypadki inwazyjnej choroby pneumokokowej niewłączone do analizy efektywności rzeczywistej (z

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.

powodu błędu dzieci zaszczepiono szczepionkami kontrolnymi).

Serotypami najczęściej wywołującymi inwazyjną chorobę pneumokokową były serotypy 6B. i 14. W grupie dzieci zaszczepionych przeciw pneumokokową szczepionką PHiD-CV odnotowano 1 przypadek zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną przez serotyp 7F. - zawarty w szczepionce oraz 1 przypadek choroby wywołany przez serotyp 3. - niezawarty w szczepionce [39], [42].

Analiza skuteczności klinicznej (ang. *efficacy*)

W badaniu o akronimie COMPAS [17]-[28] skuteczność kliniczną szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1 w zapobieganiu zachorowaniom na inwazyjną chorobę pneumokokową oceniano w ramach analizy jako drugorzędowy punkt końcowy [26]-[27].

5.1. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej

Tabela 5. Analiza skuteczności klinicznej szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła inwazyjna choroba pneumokokowa oraz skuteczność szczepionki (VE).

Analizowany parametr kliniczny		Referencja	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)*]	Grupa kontrolna [n/N (%)*]	Skuteczność szczepionki (VE)** % [CI 95%]	Wartość p*	RR/ Peto OR [95% CI]*	NNT [95% CI]*
Ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP)	IChP wywołane przez jakikolwiek serotyp pneumokoka	ATP [^]	6/ 10 211 (0,06)	17/ 10 140 (0,17)	65 [11; 86]	<0,05	RR=0,35 [0,14; 0,86]	919 [464; 5 530]
		ITT ^{^^}	7/ 11 798 (0,06)	21/ 11 799 (0,18)	67 [22; 86]	<0,05	RR=0,33 [0,15; 0,77]	843 [458; 3 016]
	IChP wywołane przez serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV	ATP [^]	0/ 10 211 (0)	16/ 10 140 (0,16)	100 [74; 100]	<0,05	Peto OR=0,13 [0,05; 0,36]	634 [391; 1 030]
		ITT ^{^^}	0/ 11 798 (0)	18/ 11 799 (0,15)	100 [77; 100]	<0,05	Peto OR=0,14 [0,05; 0,34]	656 [415; 1 037]
	IChP wywołane przez serotypy wykazujące odporność krzyżową względem serotypów zawartych w szczepionce PHiD-CV	ATP [^]	2/ 10 211 (0,02)	1/ 10 140 (0,01)	b.d.	>0,05	RR=1,99 [0,26; 15,15]	-
		ITT ^{^^}	2/ 11 798 (0,02)	1/ 11 799 (0,01)	b.d.	>0,05	RR=2,00 [0,26; 15,26]	-
	IChP wywołane przez serotypy wykazujące odporność krzyżową względem serotypów niezawartych w szczepionce PHiD-CV	ATP [^]	3/ 10 211 (0,03)	0/ 10 140 (0)	b.d.	>0,05	Peto OR=7,34 [0,76; 70,57]	-
		ITT ^{^^}	4/ 11 798 (0,03)	2/ 11 799 (0,02)	b.d.	>0,05	RR=2,00 [0,43; 9,33]	-
	brak danych dotyczących serotypu pneumokoka, który wywołał IChP	ATP [^]	1/ 10 211 (0,01)	0/ 10 140 (0)	b.d.	>0,05	Peto OR=7,34 [0,15; 369,81]	-
		ITT ^{^^}	1/ 11 798 (0,01)	0/ 11 799 (0)	b.d.	>0,05	Peto OR=7,39 [0,15; 372,42]	-

Wartości podane w publikacjach [26]-[27]. * wartości obliczone przez autorów analizy. ** VE zdefiniowano jako 1-HR (hazard względny) x 100. ^ ATP (PPA) – okres obserwacji ≤2 tygodnie od przyjęcia 3. dawki w ramach szczepień pierwotnych do ≤48. miesiąca trwania badania. ^^ ITT - okres obserwacji od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych do ≤48. miesiąca trwania badania. b.d. – brak danych. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, obliczenia przeprowadzono za pomocą Peto OR.

Skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV stosowanej w schemacie szczepień 3+1 była istotnie statystycznie (p<0,05) większa, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w odniesieniu do redukcji ryzyka zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną przez:

- **jakikolwiek serotyp pneumokoka:** skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV oszacowano w analizie ATP (PPA) na 65%, a w analizie ITT na 67%,
- **serotyp pneumokoka zawarty w szczepionce PHiD-CV:** skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV oszacowano na 100% w analizie ATP (PPA) i w analizie ITT,

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.

w okresie obserwacji ≤ 2 tygodni od przyjęcia 3. dawki w ramach szczepień pierwotnych do ≤ 48 . miesiąca trwania badania w analizie ATP i w okresie obserwacji od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych do ≤ 48 . miesiąca trwania badania w analizie ITT [26]-[27].

Powyższe wyniki potwierdziły obliczenia przeprowadzone w niniejszej analizie, które wskazują, że **ryzyko względne (RR) wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej było istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze w grupie badanej - dzieci zaszczepionych szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych**, gdy inwazyjną chorobę pneumokokową wywołał:

- jakiegokolwiek serotyp pneumokoka (o 65% w analizie ATP (PPA) i o 67% w analizie ITT),
- serotyp pneumokoka zawarty w szczepionce PHiD-CV (o 87% w analizie ATP (PPA) i o 86% w analizie ITT).

Obliczenia wykazały, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, spowoduje, że 1 dziecko na:

- 919 dzieci nie zachoruje na inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną przez jakiegokolwiek serotyp pneumokoka – analiza ATP (PPA),
- 843 dzieci nie zachoruje na inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną przez jakiegokolwiek serotyp pneumokoka – analiza ITT,
- 934 dzieci nie zachoruje na inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną przez serotyp pneumokoka zawarty w szczepionce PHiD-CV – analiza ATP (PPA),
- 656 dzieci nie zachoruje na inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną przez serotyp pneumokoka zawarty w szczepionce PHiD-CV – analiza ITT,

w okresie obserwacji od przyjęcia 3. dawki szczepień pierwotnych do co najmniej 48 miesięcy w analizie ATP (PPA) i w okresie obserwacji od przyjęcia 1. dawki szczepień pierwotnych do co najmniej 48 miesięcy w analizie ITT.

Przeprowadzone obliczenia wskazują również, że ryzyko względne (RR) wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej było porównywalne ($p > 0,05$) w grupie badanej otrzymującej szczepionkę PHiD-CV w schemacie 3+1, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych, gdy inwazyjną chorobę pneumokokową wywołał:

- serotyp pneumokoka wykazujący odporność krzyżową względem serotypów zawartych w szczepionce PHiD-CV (w analizie ATP (PPA) i w analizie ITT),
- serotyp pneumokoka wykazujący odporność krzyżową względem serotypów niezawartych w szczepionce PHiD-CV (w analizie ATP (PPA) i w analizie ITT),
- niezidentyfikowany serotyp pneumokoka (w analizie ATP (PPA) i w analizie ITT),

w analizowanych okresach obserwacji.

Częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej w populacji ITT w grupie badanej szczepionej szczepionką PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1 oszacowano na 22/ 100 000 dzieci, a w grupie kontrolnej na 66/ 100 000 dzieci w wieku do 50. miesiąca życia [26].

W sumie zidentyfikowano 28 przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej w populacji ITT w okresie obserwacji co najmniej 48 miesięcy, 21 przypadków zachorowania wystąpiło u dzieci poniżej 24 miesięcy życia. Serotypami pneumokokowymi obecnymi w szczepionce PHiD-CV najczęściej wywołującymi inwazyjną chorobę pneumokokową były serotypy: 14. (9 przypadków), 18C. (4 przypadki), 5. i 6B. (po 2 przypadki), 23F., 9N., 16F., 24F. (po 1 przypadku) [26]-[27].

Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc

Analiza skuteczności rzeczywistej (ang. *effectiveness*)

W badaniu o akronimie FinIP [29]-[47] oszacowano również skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV w schemacie 2+1 lub 3+1 w zapobieganiu zachorowaniom na zapalenie płuc (drugorzędowy punkt końcowy). Analizowano ryzyko zapalenia płuc (ogółem), czyli wszystkie zarejestrowane przypadki zapalenia płuc oraz ryzyko zapalenia płuc wymagające hospitalizacji, czyli wszystkie zarejestrowane przypadki zapalenia płuc wymagające hospitalizacji, w których zapalenie płuc było przyczyną hospitalizacji [46].

Tabela 6. Analiza skuteczności szczepionki (VE) PHiD-CV w zapobieganiu zachorowaniom na zapalenie płuc i częstość występowania zachorowań na zapalenie płuc [46].

Analizowany parametr kliniczny	Skuteczność szczepionki PHiD-CV (VE) % [CI 95%]		Częstość występowania zachorowań na 1 000 osobo-lat
	Schemat szczepień 3+1 (N – b.d.)	Schemat szczepień 2+1 (N= 15 313)	
Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc (ogółem)	25,2 [2,6; 42,6]	27,6 [5,5; 44,6]	13,2
Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wymagające hospitalizacji	24,6 [-2,2; 44,3]	29,5 [3,9; 48,3]	6,0

Wartości podane w publikacji [46]. Brak danych dla grupy otrzymującej szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych oraz jak oszacowano VE. b.d. – brak danych.

Skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV była istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większa, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w odniesieniu do redukcji ryzyka zachorowania na:

- **zapalenie płuc (ogółem):** skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV oszacowano na 25,2% w schemacie szczepień 3+1 i na 27,6% w schemacie szczepień 2+1,
- **zapalenie płuc wymagające hospitalizacji:** skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV oszacowano na 29,5% w schemacie szczepień 2+1,

w okresie obserwacji wynoszącym średnio 25 miesięcy [46].

Natomiast, skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1 była porównywalna

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.

($p > 0,05$) względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w odniesieniu do redukcji ryzyka zachorowania na zapalenie płuc wymagające hospitalizacji; oszacowano ją na 24,6% w okresie obserwacji wynoszącym średnio 25 miesięcy [46].

Częstość występowania zachorowań na zapalenie płuc (ogółem) oszacowano na 13,2/ 1 000 osobo-lat, a na zapalenie płuc wymagające hospitalizacji na 6,0/ 1 000 osobo-lat [46].

Analiza skuteczności klinicznej (ang. efficacy)

W badaniu o akronimie COMPAS [17]-[28] skuteczność kliniczną szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1 w zapobieganiu zachorowaniom na zapalenie płuc oceniano w ramach analizy jako główny punkt końcowy. W analizie wzięto pod uwagę następujące punkty końcowe:

- odsetek dzieci, u których zdiagnozowano pierwszy epizod zapalenia płuc (w oparciu o obecność pęcherzykowych zagęszczeń w obrębie płuc na zdjęciu RTG klatki piersiowej według kryteriów WHO),
- odsetek dzieci, u których zdiagnozowano pierwszy epizod bakteryjnego zapalenia płuc (obecność pęcherzykowych zagęszczeń w obrębie płuc/ wysięk opłucnowy potwierdzone radiologicznie lub brak nacieku w obrębie płuc, ale stężenie białka C-reaktywnego $\geq 40 \mu\text{g/mL}$),
- odsetek dzieci, u których zdiagnozowano pierwszy epizod, potwierdzonego radiologicznie zapalenia płuc;
- odsetek dzieci, u których stwierdzono pierwszy epizod podejrzenia zapalenia płuc, wymagający radiologicznego,

w okresie obserwacji ≥ 2 tygodni po otrzymaniu 3. dawki szczepionki w analizie PPA (ATP) lub w okresie obserwacji od otrzymania 1. dawki szczepionki w analizie ITT do 31 sierpnia 2010 (wstępne wyniki), średnio około 22-25 miesięcy.

Tabela 7. Analiza skuteczności klinicznej szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których zdiagnozowano pierwszy epizod zapalenia płuc.

Analizowany parametr kliniczny	Analiza	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Pierwszy epizod zapalenia płuc według definicji WHO	ITT	[20] [21]	223/11 875 (1,9)	289/11 863 (2,4)	<0,05	0,77 [0,65; 0,92]	180 [108; 529]
	PPA^	[21]	155/10 295 (1,5)*	206/10 201 (2,0)*	<0,05	0,75 [0,61; 0,92]	195 [114; 648]
Pierwszy epizod bakteryjnego zapalenia płuc	ITT	[20] [21]	341/11 875 (2,9)	414/11 863 (3,5)	<0,05	0,82 [0,71; 0,95]	162 [94; 581]
	PPA^	[21] [22]	240/10 295 (2,3)*	304/10 201 (3,0)*	<0,05	0,78 [0,66; 0,92]	155 [92; 478]
Pierwszy epizod potwierdzonego radiologicznie zapalenia płuc	ITT	[20] [21]	854/11 875 (7,2)	947/11 863 (8,0)	<0,05	0,90 [0,82; 0,98]	127 [69; 851]
	PPA^	[21]	625/10 295 (6,1)*	711/10 201 (7,0)*	<0,05	0,87 [0,79; 0,97]	112 [64; 448]
Pierwszy epizod	ITT	[20]	2455/11 875	2616/11 863	<0,05	0,94	73

5.1. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej

Analizowany parametr kliniczny	Analiza	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
podejrzenia zapalenia płuc		[21]	(21,0)	(22,1)		[0,89; 0,98]	[42; 299]
	PPA^	[21]	1916/10 295 (18,6)*	2019/10 201 (19,8)*	<0,05	0,94 [0,89; 0,99]	85 [45; 974]

* wartości obliczone przez autorów analizy. Analiza PPA to inaczej analiza ATP.

W badaniu o akronimie COMPAS [17]-[28] wykazano, że **zastosowanie w grupie badanej szczepionki PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych podanej w grupie kontrolnej, istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko zachorowania na:**

- pierwszy epizod zapalenia płuc według kryteriów WHO (analiza ITT i analiza PPA (ATP): $p < 0,05$),
- pierwszy epizod bakteryjnego zapalenia płuc (analiza ITT i analiza PPA (ATP): $p < 0,05$),
- pierwszy epizod potwierdzonego radiologicznie zapalenia płuc (analiza ITT i analiza PPA (ATP): $p < 0,05$),
- pierwszy epizod zapalenia płuc, którego podejrzenie, wymagało radiologicznego potwierdzenia (analiza ITT i analiza PPA (ATP): $p < 0,05$) [20], [21], [22].

Obliczono, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w grupie:

- 180 dzieci – analiza ITT lub 195 dzieci – analiza PP, spowoduje że u 1 z nich nie wystąpi pierwszy epizod zapalenia płuc według definicji WHO,
- 162 dzieci – analiza ITT lub 155 dzieci – analiza PP, spowoduje że u 1 z nich nie wystąpi pierwszy epizod bakteryjnego zapalenia płuc,
- 127 dzieci – analiza ITT lub 112 dzieci – analiza PP, spowoduje że u 1 z nich nie wystąpi pierwszy epizod potwierdzonego radiologicznie zapalenia płuc,
- 73 dzieci – analiza ITT lub 85 dzieci – analiza PP, spowoduje że u 1 z nich nie wystąpi podejrzenie pierwszego epizodu zachorowania na zapalenie płuc,

w okresie obserwacji ≥ 2 tygodni po otrzymaniu 3. dawki szczepionki w analizie PPA (ATP) lub w okresie obserwacji od otrzymania 1. dawki szczepionki w analizie ITT do 31 sierpnia 2010 (wstępne wyniki), średnio około 22-25 miesięcy [20], [21], [22].

Ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego (AOM)

Analiza skuteczności rzeczywistej (ang. *effectiveness*)

W badaniu o akronimie FinIP [29]-[47] oszacowano skuteczność rzeczywistą szczepień szczepionką PHiD-CV w schemacie 2+1 lub 3+1 w zapobieganiu zachorowaniom na ostre zapalenie ucha środkowego (drugorzędowy punkt końcowy) [42].

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.

Tabela 8. Analiza skuteczności rzeczywistej szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiło ostre zapalenie ucha środkowego oraz oraz skuteczność szczepionki (VE) [40], [42].

Analizowany parametr kliniczny			Grupa badana PHiD-CV			Grupa kontrolna (ogółem schemat szczepień 2+1 i 3+1)			Skuteczność szczepionki (VE)** % [CI 95%]	Wartość p*	RR [95% CI]*	NNT [95% CI]*
			[n/N (%)]*	Okres obserwacji [lata]^	Częstość występowania	[n/N (%)]*	Okres obserwacji [lata]^	Częstość występowania				
Ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego	schemat 2+1 (PHiD-CV)	TVC	589/ 942 (62,5)	2 041	0,63	892/ 1 329 (67,1)	3 084	0,67	5,0 [-25,8; 28,2]	<0,05	0,93 [0,87; 0,99]	22 [12; 164]
		ATP	566/ 928 (61,0)	1 797	0,61	807/ 1 252 (64,5)	2 598	0,64	4,9 [-26,2; 28,2]	>0,05	0,95 [0,89; 1,01]	-
	schemat 3+1 (PHiD-CV)	TVC	1 163/ 1 846 (63,0)	4 407	0,63	892/ 1 329 (67,1)	9 084	0,67	14,0 [-10,6; 33,3]	<0,05	0,94 [0,89; 0,99]	25 [14; 134]
		ATP	1 108/ 1 839 (60,3)	3 863	0,60	807/ 1 252 (64,5)	2 598	0,64	16,2 [-7,8; 35,0]	<0,05	0,93 [0,88; 0,99]	24 [14; 139]

Wartości podane w publikacjach [40], [42]. * wartości obliczone przez autorów analizy. ^ zsumowany okres obserwacji wyrażony w latach (ang. sum of follow-up period expressed in years). ** VE oszacowana jako 1-RR (Rate Ratio).

Skuteczność szczepionki PHiD-CV oceniano w populacji TVC w okresie obserwacji od podania pierwszej dawki szczepionki oraz dla populacji ATP w okresie obserwacji rozpoczynającym się 2 tygodnie od szczepienia. Wyniki wskazują na istnienie trendu potwierdzającego skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV w zapobieganiu zachorowaniom na ostre zapalenie ucha środkowego, widocznego w zredukowanej liczbie dzieci ze zdiagnozowanym co najmniej 1 ostrym zapaleniem ucha środkowego po szczepieniu. Trend był wyraźniej zaznaczony w grupie dzieci szczepionych w schemacie szczepień 3+1 (skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV wyniosła 14,0% w populacji TVC i 16,2% w populacji ATP) w porównaniu do schematu szczepień 2+1 (skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV wyniosła 5,0% w populacji TVC i 4,9% w populacji ATP) [40], [42].

Ponadto, obliczenia wskazują, że **ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego było istotnie statystycznie (p<0,05) mniejsze w grupie dzieci zaszczepionych szczepionką PHiD-CV, zarówno w schemacie 2+1, jak i 3+1.** W schemacie szczepień 2+1 w populacji ATP różnica między porównywanymi grupami okazała się marginalnie istotna statystycznie (p>0,05). Obliczenia wykazały, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, spowoduje, że 1 dziecko na 22 dzieci nie zachoruje na ostre zapalenie ucha środkowego (populacja TVC) w okresie obserwacji 16 miesięcy. Natomiast, zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, spowoduje, że 1 dziecko na 24 dzieci w populacji ATP lub na 25 dzieci w populacji TVC nie zachoruje na ostre zapalenie ucha środkowego w okresie obserwacji 16 miesięcy.

5.1. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej

Tabela 9. Analiza skuteczności rzeczywistej szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpił nawrót ostrego zapalenia ucha środkowego lub ≥ 1 epizod ostrego zapalenia ucha środkowego leczony antybiotykiem oraz skuteczność szczepionki (VE) [44].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana PHiD-CV			Grupa kontrolna (ogółem schemat szczepień 2+1 i 3+1)			Skuteczność szczepionki (VE)** % [CI 95%]	Wartość p*	RR [95% CI]*	NNT [95% CI]*
		[n/N (%)]*	Okres obserwacji [lata]^	Częstość występowania na 1 000 osób	[n/N (%)]*	Okres obserwacji [lata]^	Częstość występowania na 1 000 osób				
Ryzyko nawrotu epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego (poziom 1 pewności diagnozy) po podaniu 1 dawki szczepionki	schemat 2+1 (PHiD-CV)	146/ 942 (15,5)	2 041,29	71,523	191/ 1 329 (14,4)	3 083,69	61,939	3,3 [-39,0; 33,2]	>0,05	1,08 [0,88; 1,31]	-
	schemat 3+1 (PHiD-CV)	278/ 1 846 (15,1)	4 406,98	63,082				5,2 [-31,4; 31,7]	>0,05	1,05 [0,88; 1,24]	-
Ryzyko wystąpienia ≥ 1 epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego (poziom 1 pewności diagnozy) i leczenia ≥ 1 raz antybiotykiem po podaniu 1 dawki szczepionki	schemat 2+1 (PHiD-CV)	579/ 942 (61,5)	2 041,29	283,644	867/ 1 329 (65,2)	3 083,69	281,157	4,1 [-26,8; 27,5]	>0,05	0,94 [0,88; 1,004]	-
	schemat 3+1 (PHiD-CV)	1 133/ 1 846 (61,4)	4 406,98	257,092				13,5 [-11,4; 32,9]	<0,05	0,94 [0,89; 0,99]	26 [14; 219]

* wartości obliczone przez autorów analizy. Wartości podane w publikacji [44]. ^ zsumowany okres obserwacji wyrażony w latach (ang. sum of follow-up period expressed in years). ** VE oszacowana jako 1-RR (Rate Ratio)

Skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV w redukcji ryzyka wystąpienia nawrotu epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego wyniosła 5,2% w schemacie szczepień 3+1 w porównaniu do 3,3% w schemacie szczepień 2+1, natomiast, skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV w redukcji ryzyka wystąpienia ≥ 1 epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego leczonego antybiotykiem wyniosła 13,5% w schemacie szczepień 3+1 w porównaniu do 4,1% w schemacie szczepień 2+1 populacji TVC w okresie obserwacji od podania pierwszej dawki szczepionki [40], [42].

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.

Obliczenia wskazują, że **ryzyko wystąpienia ≥ 1 epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego leczonego antybiotykiem było istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze w grupie dzieci zaszczepionych szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1**. Obliczenia wykazały, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, spowoduje, że u 1 dziecka na 26 dzieci nie wystąpi ≥ 1 epizod ostrego zapalenia ucha środkowego wymagający leczenia antybiotykiem w okresie obserwacji 16 miesięcy.

Brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupą dzieci szczepionych szczepionką PHiD-CV w schemacie 2+1 w porównaniu do grupy dzieci szczepionych szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ≥ 1 epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego wymagającego leczenia antybiotykiem.

Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupą dzieci szczepionych szczepionką PHiD-CV w schemacie 2+1 lub 3+1 w porównaniu do grupy dzieci szczepionych szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nawrotu ostrego zapalenia ucha środkowego w okresie obserwacji 16 miesięcy.

Analiza skuteczności klinicznej (ang. *efficacy*)

W badaniu o akronimie COMPAS [17]-[28] oszacowano również skuteczność kliniczną szczepień szczepionką PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1 w zapobieganiu zachorowaniom na ostre zapalenie ucha środkowego (drugorzędowy punkt końcowy) [24]-[25].

5.1. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej

Tabela 10. Analiza skuteczności klinicznej szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpił pierwszy epizod ostrego zapalenia ucha środkowego oraz skuteczność szczepionki (VE).

Analizowany parametr kliniczny		Referencja	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Skuteczność szczepionki (VE)** % [CI 95%]	Wartość p	RR [95% CI]*	NNT [95% CI]*	
Ryzyko wystąpienia pierwszego epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego (AOM)	Klinicznie potwierdzone AOM	ATP^	[24] 204/ 3 010 (6,8)	239/ 2 979 (8,0)	16 [-1; 30]	0,0324* >0,05*	0,84 [0,71; 1,01]	-	
		ITT^^	[25] 254/ 3 602 (7,1)	308/ 3 612 (8,5)	19 [4; 31]	<0,05*	0,83 [0,71; 0,97]	68 [37; 419]	
	Bakteriologicznie potwierdzone AOM	ATP^	[24] 32/ 3 010 (1,0)	45/ 2 979 (1,5)	30 [b.d.]	>0,05*	0,70 [0,45; 1,10]	-	
		ITT^^	45/ 3 602 (1,3)	67/ 3 612 (1,9)	34 [b.d.]	<0,05*	0,67 [0,46; 0,98]	166 [84; 2 810]	
	AOM wywołane przez jakikolwiek serotyp pneumokoka	ATP^	[24]	12/ 3 010 (0,4)	27/ 2 979 (0,9)	56 [13; 78]	<0,05*	0,44 [0,23; 0,86]	197 [105; 951]
		ITT^^		17/ 3 602 (0,5)	38/ 3 612 (1,1)	56 [22; 75]	<0,05*	0,45 [0,26; 0,79]	173 [99; 540]
	AOM wywołane przez serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV	ATP^	[25]	6/ 3 010 (0,2)	18/ 2 979 (0,6)	67 [17; 87]	<0,05*	0,33 [0,14; 0,81]	247 [130; 1 085]
		ITT^^		7/ 3 602 (0,2)	23/ 3 612 (0,6)	70 [30; 87]	<0,05*	0,31 [0,13; 0,69]	227 [129; 642]
	AOM wywołane przez serotypy wykazujące odporność krzyżową względem serotypów zawartych w szczepionce PHiD-CV	ATP^	[24]	3/ 3 010 (0,1)	4/ 2 979 (0,1)	b.d.	>0,05*	0,74 [0,19; 2,96]	-
		ITT^^		5/ 3 602 (0,1)	7/ 3 612 (0,2)	b.d.	>0,05*	0,72 [0,24; 2,13]	-
	AOM wywołane przez serotypy niewykazujące odporności krzyżowej względem serotypów zawartych w szczepionce PHiD-CV	ATP^	[24]	3/ 3 010 (0,1)	4/ 2 979 (0,1)	26 [-232; 83]	>0,05*	0,74 [0,19; 2,96]	-
		ITT^^		[25]	6/ 3 602 (0,2)	7/ 3 612 (0,2)	15 [-154; 71]	>0,05*	0,86 [0,30; 2,44]

Wartości podane w publikacjach [24]-[25]. * wartości obliczone przez autorów analizy. ** VE zdefiniowano jako 1-HR (hazard względny) x 100. ^ ATP (PPA) – okres obserwacji ≤2 tygodnie od przyjęcia 3. dawki w ramach szczepień pierwotnych do ≤45. miesiąca trwania badania. ^^ ITT - okres obserwacji od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych do ≤45. miesiąca trwania badania. b.d. – brak danych. # wartość p podana w publikacji [24]-[25] obliczona w oparciu o test 1-stronny (brak danych jaki to był test) z różnicą istotną statystycznie przy p<0,025.

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.

Skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV stosowanej w schemacie szczepień 3+1 była istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większa, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w odniesieniu do redukcji ryzyka zachorowania na pierwszy epizod:

- **klinicznie potwierdzonego ostrego zapalenia ucha środkowego:** skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV oszacowano w analizie ITT na 19%,
- **ostrego zapalenia ucha środkowego wywołane przez jakikolwiek serotyp pneumokoka:** skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV oszacowano na 56% w analizie ATP (PPA) i w analizie ITT,
- **ostrego zapalenia ucha środkowego wywołane przez serotyp pneumokoka zawarty w szczepionce PHiD-CV:** skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV oszacowano na 67% w analizie ATP (PPA) i na 70% w analizie ITT,

w okresie obserwacji ≤ 2 tygodni od przyjęcia 3. dawki w ramach szczepień pierwotnych do ≤ 45 . miesiąca trwania badania w analizie ATP (PPA) i w okresie obserwacji od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych do ≤ 45 . miesiąca trwania badania w analizie ITT [24]-[25].

Skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV stosowanej w schemacie szczepień 3+1 była porównywalna ($p > 0,05$) względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w odniesieniu do redukcji ryzyka zachorowania na pierwszy epizod:

- klinicznie potwierdzonego ostrego zapalenia ucha środkowego: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV oszacowano w analizie ATP (PPA) na 16%,
- ostrego zapalenia ucha środkowego wywołane przez serotypy niewykazujące odporności krzyżowej względem serotypów zawartych w szczepionce PHiD-CV: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV oszacowano na 26% w analizie ATP (PPA) i na 15% w analizie ITT,

w analizowanych okresach obserwacji [24]-[25].

Powyższe wyniki potwierdziły obliczenia przeprowadzone w niniejszej analizie, które wskazują, że **ryzyko względne (RR) było istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze w grupie badanej szczepionej szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych, w przypadku wystąpienia pierwszego epizodu:**

- klinicznie potwierdzonego ostrego zapalenie ucha środkowego o 17% w analizie ITT,
- bakteriologicznie potwierdzonego ostrego zapalenie ucha środkowego o 23% w analizie ITT,
- ostrego zapalenia ucha środkowego wywołanego przez jakikolwiek serotyp pneumokoka o 56% w analizie ATP (PPA) i 55% w analizie ITT,
- ostrego zapalenia ucha środkowego wywołanego przez serotyp pneumokoka zawarty w szczepionce PHiD-CV o 67% w analizie ATP (PPA) i 69% w analizie ITT.

Obliczenia wykazały, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, spowoduje, że u 1 dziecka na:

- 68 dzieci nie wystąpi pierwszy epizod klinicznie potwierdzonego ostrego zapalenia ucha środkowego – analiza ITT,
- 166 dzieci nie wystąpi pierwszy epizod bakteriologicznie potwierdzonego ostrego zapalenia ucha środkowego – analiza ITT,
- 197 dzieci nie wystąpi pierwszy epizod ostrego zapalenia ucha środkowego wywołanego przez jakikolwiek serotyp pneumokoka – analiza ATP (PPA),
- 173 dzieci nie wystąpi pierwszy epizod ostrego zapalenia ucha środkowego wywołanego przez jakikolwiek serotyp pneumokoka – analiza ITT,
- 247 dzieci nie wystąpi pierwszy epizod ostrego zapalenia ucha środkowego wywołanego przez serotyp pneumokoka zawarty w szczepionce PHiD-CV – analiza ATP (PPA),
- 227 nie wystąpi pierwszy epizod ostrego zapalenia ucha środkowego wywołanego przez serotyp pneumokoka zawarty w szczepionce PHiD-CV – analiza ITT,

w okresie obserwacji od przyjęcia 3. dawki szczepień pierwotnych do co najmniej 45 miesięcy w analizie ATP (PPA) i w okresie obserwacji od przyjęcia 1. dawki szczepień pierwotnych do co najmniej 45 miesięcy w analizie ITT.

W grupie badanej otrzymującej szczepionkę PHiD-CV w schemacie 3+1, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych, ryzyko względne (RR) było porównywalne ($p > 0,05$) w odniesieniu do wystąpienia pierwszego epizodu:

- klinicznie potwierdzonego ostrego zapalenia ucha środkowego – analiza ATP (PPA),
- bakteriologicznie potwierdzonego ostrego zapalenia ucha środkowego – analiza ATP (PPA),
- ostrego zapalenia ucha środkowego wywołanego przez serotypy pneumokoków wykazujące odporność krzyżową względem serotypów zawartych w szczepionce PHiD-CV – analiza ATP (PPA) i ITT,
- ostrego zapalenia ucha środkowego wywołanego przez serotypy pneumokoków niewykazujące odporności krzyżowej względem serotypów zawartych w szczepionce PHiD-CV – analiza ATP (PPA) i ITT,

w analizowanych okresach obserwacji.

W sumie zidentyfikowano 637 przypadków klinicznie potwierdzonego pierwszego epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego w populacji ITT w okresie obserwacji co najmniej 45 miesięcy, co odpowiada częstości występowania 0,036 epizodu na osobo-rok w grupie kontrolnej. Zidentyfikowano również 117 przypadków bakteriologicznie potwierdzonego pierwszego epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego w populacji ITT w analizowanym okresie obserwacji, 56 przypadków spowodowały pneumokoki, a 30 przypadków wywołały pneumokoki serotypów zawartych w szczepionce PHiD-CV [24].

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.

Serotypami pneumokokowymi obecnymi w szczepionce PHiD-CV najczęściej wywołującymi pierwszy epizod ostrego zapalenia ucha środkowego były serotypy: 19F. (11 przypadków), 6B. (4 przypadki), 14. i 6A. (po 3 przypadki), 23F. i 19A. (po 2 przypadki), 4., 9V., 18C., 18B., 23A. (po 1 przypadku) [24].

5.1.2. Ryzyko nosicielstwa pneumokoków po zastosowaniu szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie szczepień 3+1 / 2+1 w populacji ogólnej

W ramach badania o akronimie FINIP [29]-[47] analizowano wpływ szczepienia na nosicielstwo pneumokoków w organizmie dziecka po zaszczepieniu [44].

Tabela 11. Analiza nosicielstwa pneumokoków po zastosowaniu szczepionki PHiD-CV (w schemacie 2+1 lub 3+1) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (w schemacie 2+1 lub 3+1) – liczba i odsetek dzieci, u których stwierdzono nosicielstwo pneumokoków [44].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna (schemat 2+1/3+1) [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Nosicielstwo jakiegokolwiek serotypu pneumokokowego						
Schemat 3+1 (PHiD-CV)	Przed szczepieniem	49/ 253 (19,4)	56/ 341 (16,4)	>0,05	1,18 [0,83; 166]	-
	1 miesiąc po 3. dawce	412/ 1 803 (22,9)	464/ 1 897 (24,5)	>0,05	0,93 [0,83; 1,05]	-
	3 miesiące po 4. dawce	512/ 1 727 (29,6)	638/ 1 814 (35,2)	<0,05	0,84 [0,77; 0,93]	19 [12; 41]
	10 miesięcy po 4. dawce	503/ 1 686 (29,8)	736/ 1 769 (41,6)	<0,05	0,72 [0,65; 0,79]	9 [7; 12]
Schemat 2+1 (PHiD-CV)	Przed szczepieniem	31/ 253 (12,3)	56/ 341 (16,4)	>0,05	0,75 [0,50; 1,12]	-
	1 miesiąc po 2. dawce	323/ 1 289 (25,1)	464/ 1 897 (24,5)	>0,05	1,02 [0,91; 1,16]	-
	3 miesiące po 3. dawce	370/ 1 227 (27,6)	638/ 1 814 (35,2)	<0,05	0,86 [0,77; 0,95]	20 [12; 62]
	10 miesięcy po 3. dawce	430/ 1 216 (35,4)	736/ 1 769 (41,6)	<0,05	0,85 [0,77; 0,93]	17 [11; 38]
Nosicielstwo serotypu pneumokokowego zawartego w szczepionce PHiD-CV						
Schemat 3+1 (PHiD-CV)	Przed szczepieniem	29/ 253 (11,5)	30/ 341 (8,8)	>0,05	1,30 [0,81; 2,10]	-
	1 miesiąc po 3. dawce	183/ 1 803 (10,1)	237/ 1 897 (12,5)	<0,05	0,81 [0,68; 0,97]	43 [23; 334]
	3 miesiące po 4. dawce	209/ 1 727 (12,1)	364/ 1 814 (20,1)	<0,05	0,61 [0,52; 0,71]	13 [10; 18]
	10 miesięcy po 4. dawce	169/ 1 686 (10,0)	404/ 1 769 (22,8)	<0,05	0,44 [0,37; 0,52]	8 [7; 10]
Schemat 2+1 (PHiD-CV)	Przed szczepieniem	18/ 253 (7,1)	30/ 341 (8,8)	>0,05	0,81 [0,46; 1,40]	-
	1 miesiąc po 2. dawce	159/ 1 289 (12,3)	237/ 1 897 (12,5)	>0,05	0,99 [0,82; 1,19]	-
	3 miesiące po 3. dawce	153/ 1 227 (12,5)	364/ 1 814 (20,1)	<0,05	0,62 [0,52; 0,74]	14 [10; 21]
	10 miesięcy po 3. dawce	176/ 1 216 (14,5)	404/ 1 769 (22,8)	<0,05	0,63 [0,54; 0,74]	12 [9; 19]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Obliczenia wykazały, że dzieci z poszczególnych grup (grupy badanej szczepionej szczepionką PHiD-CV

w schemacie 2+1 lub 3+1 vs grupy kontrolnej szczepionej szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w schemacie 2+1 lub 3+1) nie różniły się istotnie statystycznie ($p > 0,05$) w zakresie nosicielstwa pneumokoków przed pierwszym szczepieniem.

Istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) nie było również po zastosowaniu dwóch lub trzech dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki PHiD-CV u dzieci zrandomizowanych do grup szczepionych w schemacie 2+1 lub 3+1, w porównaniu do zastosowania 2 lub 3 dawek szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (szczepienie pierwotne), w odniesieniu do odsetka dzieci będących nosicielami jakichkolwiek serotypów pneumokoków oraz po zastosowaniu dwóch dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki PHiD-CV u dzieci przydzielonych do grupy szczepionej w schemacie 2+1 w odniesieniu do odsetka dzieci będących nosicielami serotypów pneumokoków obecnych w szczepionce PHiD-CV. Natomiast, **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy odsetek dzieci, które otrzymały 3 dawki (szczepienie pierwotne) szczepionki PHiD-CV z grupy szczepionej w schemacie 3+1, w porównaniu do zastosowania szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, był nosicielem serotypów pneumokoków obecnych w szczepionce PHiD-CV.** Obliczenia wykazały, że zastosowanie 3 dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, spowoduje iż 1 dziecko wśród 43 dzieci nie będzie nosicielem serotypów pneumokoków obecnych w szczepionce PHiD-CV w okresie obserwacji 1 miesiąca.

We wszystkich analizowanych grupach (w grupach badanych szczepionych szczepionką PHiD-CV w schemacie 2+1 lub 3+1 vs w grupach kontrolnych szczepionych szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w schemacie 2+1 lub 3+1) **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy odsetek dzieci, które otrzymały dawkę uzupełniającą szczepionki PHiD-CV 3 miesiące oraz 10 miesięcy po przyjęciu 2 lub 3 dawek (szczepienie pierwotne), w porównaniu do odsetka dzieci zaszczepionych szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych, był nosicielem serotypów pneumokoków obecnych w szczepionce PHiD-CV oraz jakichkolwiek serotypów pneumokoków.** Obliczenia wykazały, że zastosowanie:

- dawki uzupełniającej szczepionki PHiD-CV po 2 dawkach (szczepienie pierwotne) szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, spowoduje iż 1 dziecko na 20 dzieci nie będzie nosicielem jakichkolwiek serotypów pneumokoków, a 1 dziecko na 14 dzieci nie będzie nosicielem serotypów pneumokoków obecnych w szczepionce PHiD-CV w okresie obserwacji 3 miesięcy,
- dawki uzupełniającej szczepionki PHiD-CV po 2 dawkach (szczepienie pierwotne), zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, spowoduje 1 dziecko na 17 dzieci nie będzie nosicielem jakichkolwiek serotypów pneumokoków, a 1 dziecko na 12 dzieci nie będzie nosicielem serotypów pneumokoków obecnych w szczepionce PHiD-CV w okresie obserwacji 10 miesięcy,

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.

- dawki uzupełniającej szczepionki PHiD-CV po 3 dawkach (szczepienie pierwotne) szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, spowoduje że 1 dziecko na 19 dzieci nie będzie nosicielem jakichkolwiek serotypów pneumokoków, a 1 dziecko na 13 dzieci nie będzie nosicielem serotypów pneumokoków obecnych w szczepionce PHiD-CV w okresie obserwacji 3 miesięcy,
- dawki uzupełniającej szczepionki PHiD-CV po 3 dawkach (szczepienie pierwotne), zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, spowoduje 1 dziecko na 9 dzieci nie będzie nosicielem jakichkolwiek serotypów pneumokoków, a 1 dziecko na 8 dzieci nie będzie nosicielem serotypów pneumokoków obecnych w szczepionce PHiD-CV w okresie obserwacji 10 miesięcy.

Ocenę nosicielstwa przeprowadzono również w oparciu o wymazy pobrane z nosogardzieli nieszczepionego rodzeństwa w wieku 3-7 lat dzieci zaszczepionych w ramach badania o akronimie FinIP [29]-[47], w celu oceny korzyści pośrednich z masowych szczepień [47]. W sumie pobrano 1 445 wymazów [47].

Tabela 12. Analiza skuteczności szczepionki (VE) PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych – odsetek dzieci będących nosicielami *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* i *Staphylococcus aureus* [47].

Analizowany patogen		Grupa badana PHiD-CV [nn/N (%)]	Grupa kontrolna [nn/N (%)]	Skuteczność szczepionki (VE)** % [CI 95%]
Jakikolwiek serotyp pneumokoka	Schemat 3+1	174/ 455 (39,1)	197/ 518 (38,0)	10 [-12; 28]
	Schemat 2+1	155/ 482 (32,2)		
Serotyp pneumokoka zawarty w szczepionce PHiD-CV	Schemat 3+1	65/ 455 (14,6)	100/ 518 (19,3)	29 [6; 47]
	Schemat 2+1	69/ 482 (14,3)		
<i>Haemophilus influenzae</i>	Schemat 3+1	54/ 455 (12,2)	71/ 518 (13,7)	9 [-25; 34]
	Schemat 2+1	63/ 482 (13,1)		
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Schemat 3+1	104/ 455 (23,4)	112/ 518 (21,7)	-17 [-52; 9]
	Schemat 2+1	124/ 482 (25,7)		
<i>Staphylococcus aureus</i>	Schemat 3+1	160/ 455 (36,0)	175/ 518 (33,8)	-5 [-40; 21]
	Schemat 2+1	158/ 482 (32,8)		

Wartości podane w publikacji [47]. nn – liczba pozytywnych wymazów na nosicielstwo analizowanych patogenów. N – liczba dzieci. % - odsetek nosicieli analizowanych patogenów. ** VE oszacowano jako 1-OR.

Skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV stosowanej w schemacie szczepień 3+1 lub 2+1 była istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większa, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w odniesieniu do redukcji nosicielstwa serotypów pneumokoków zawartych w szczepionce PHiD-CV. Skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV oszacowano na 29% w okresie obserwacji 25 miesięcy (średnia) [47].

Natomiast, nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) w różnic w skuteczności szczepionki (VE) PHiD-CV stosowanej w schemacie szczepień 3+1 lub 2+1, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w odniesieniu do redukcji nosicielstwa: jakiegokolwiek

serotypu pneumokoka oraz *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* w okresie obserwacji 25 miesięcy (średnia) [47].

W przypadku badania o akronimie COMPAS [17]-[28] brak opublikowanych danych dotyczących nosicielstwa pneumokoków.

5.1.3. Immunogenność szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej

Do analizy immunogenności szczepionki przeciw pneumokokowej PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, włączono wyniki pięciu randomizowanych badań klinicznych o akronimach: 10PN-PD-DIT-005 [1]-[4], 10PN-PD-DIT-032 [5]-[7], 10PN-PD-DIT-037 [8]-[11], 10PN-PD-DIT-058 [12]-[13], FinIP (badanie dodatkowe 10PN-PD-DIT-053) [29]-[47].

Ze względu na podobną: metodykę badań, charakterystykę populacji, schemat szczepień (w odniesieniu do schematu 3+0; szczepienie pierwotne), analizowane punkty końcowe, okres obserwacji i ocenę w skali *Jadad*, możliwa jest meta-analiza wyników badań klinicznych o akronimach: 10PN-PD-DIT-005 [1]-[4], 10PN-PD-DIT-032 [5]-[7], 10PN-PD-DIT-037 [8]-[11], 10PN-PD-DIT-058 [12]-[13], FinIP [29]-[47] (patrz Aneks rozdział 18.4.).

Ponadto, wyniki kontynuacji badań klinicznych o akronimach: 10PN-PD-DIT-005 [1]-[4], 10PN-PD-DIT-032 [5]-[7], 10PN-PD-DIT-037 [8]-[11], 10PN-PD-DIT-058 [12]-[13] uwzględniono w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności, ze względu na brak możliwości porównania grupy badanej z grupą kontrolną. Wynika to z faktu, że w wymienionych powyżej badaniach w grupie badanej podano dzieciom 4. dawkę (uzupełniającą) szczepionki PHiD-CV, natomiast w grupie kontrolnej szczepionkę PHiD-CV podawano dzieciom w ramach szczepień wyrównujących (dzieci te wcześniej szczepiono szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych).

Porównanie immunogenności szczepionki PHiD-CV względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie szczepień 3+1 wykonywanych w trzech dawkach (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w ≤ 11 . miesiącu życia (co najmniej 4 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki szczepień pierwotnych) lub w schemacie szczepień 2+1 wykonywanych w dwóch dawkach (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w ≤ 11 . miesiącu życia (co najmniej 4 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki szczepień pierwotnych) możliwe było jedynie w badaniu o akronimie FinIP (badanie dodatkowe 10PN-PD-DIT-053) [29]-[47].

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej 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

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.

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 [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [29]-[47].

Szczegółowa charakterystyka analizowanych badań klinicznych wraz z charakterystyką populacji, interwencji (wnioskowanej i opcjonalnej) oraz kryteriami włączenia i wykluczenia z badania znajduje się w Aneksie (rozdział 18.5.) do niniejszego opracowania.

5.1.3.1. Immunogenność szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Do analizy immunogenności szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień wykonywanych w trzech dawkach (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, włączono wyniki pięciu randomizowanych badań klinicznych o akronimach: 10PN-PD-DIT-005 [1]-[4], 10PN-PD-DIT-032 [5]-[7], 10PN-PD-DIT-037 [8]-[11], 10PN-PD-DIT-058 [12]-[13], FinIP (badanie dodatkowe 10PN-PD-DIT-053) [29]-[47].

Ze względu na podobne metody przeprowadzenia badań, podobną populację oraz te same analizowane punkty końcowe możliwe było wykonanie meta-analizy danych dla badań [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [29]-[47]. Przeprowadzone meta-analizy dotyczyły:

- odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne (to znaczy $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$) stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA dla poszczególnych antygenów po 3. dawce (szczepienie pierwotne) szczepionki; meta-analiza badań [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [29]-[47],
- odsetka dzieci, które osiągnęły pożądaną aktywność opsonofagocytarną (określającej siłę opłaszczania antygeny przez przeciwciała) mierzoną w teście OPA poszczególnych przeciwciał w mianie ≥ 8 po 3. dawce (szczepienie pierwotne) szczepionki; meta-analiza badań [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13].

W analizie uwzględniono wszystkie serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV (serotypy: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) oraz 2 serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV – serotypy krzyżowo reagujące 6A. i 19A.

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

Do analizy punktu końcowego włączono wyniki z pięciu randomizowanych badań klinicznych [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [29]-[47] uwzględnionych w referencjach [1], [2], [4]; [5], [6]; [8], [10],

5.1. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej

[11]; [12]; [44].

Tabela 13. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (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.).

Analizowane przeciwciała	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p*	RB/Peto OR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Anty-1	[1][2][4]	117/ 117 (100)	3/ 107 (2,8)	<0,05	30,73 [12,57; 103,94]	2 [2; 2]
	[5][6]	217/ 217 (100)	2/ 108 (1,9)	<0,05	43,50 [15,34; 195,89]	2 [2; 2]
	[8][10][11]	228/ 229 (99,6)	2/ 116 (1,7)	<0,05	57,75 [16,40; 210,01]	2 [2; 2]
	[12]	231/ 231 (100)	2/ 119 (1,7)	<0,05	47,90 [16,85; 215,93]	2 [2; 2]
	[44]	208/ 208 (100)	6/ 121 (5,0)	<0,05	18,72 [9,59; 43,52]	2 [2; 2]
	Meta-analiza [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12]; [44] (RB)					
	Suma	1 001/ 1 002 (99,9)	15/ 571 (2,6)	<0,0001	34,13 [21,27; 54,77]	2 [2; 2]
Anty-4	[1][2][4]	116/ 117 (99,1)	1/ 103 (1,0)	<0,05	102,12 [18,72; 577,84]	2 [2; 2]
	[5][6]	217/ 217 (100)	3/ 112 (2,7)	<0,05	37,33 [13,16; 109,03]	2 [2; 2]
	[8][10][11]	225/ 229 (98,3)	10/ 116 (8,6)	<0,05	11,40 [6,49; 20,69]	2 [2; 2]
	[12]	231/ 231 (100)	0/ 120 (0)	<0,05	Peto OR=84,08 [52,85; 133,77]	1 [1; 2]
	[44]	207/ 208 (99,5)	0/ 122 (0)	<0,05	Peto OR=69,66 [43,91; 110,52]	2 [2; 2]
	Meta-analiza [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12]; [44] (Peto OR)					
	Suma	996/ 1 002 (99,4)	14/ 573 (2,4)	<0,0001	68,88 [55,53; 85,44]	2 [2; 2]
Anty-5	[1][2][4]	117/ 117 (100)	4/ 106 (3,8)	<0,05	23,68 [10,70; 67,42]	2 [2; 2]
	[5][6]	217/ 217 (100)	4/ 109 (3,7)	<0,05	24,39 [11,01; 69,47]	2 [2; 2]
	[8][10][11]	226/ 229 (98,7)	10/ 116 (8,6)	<0,05	11,45 [6,52; 20,78]	2 [2; 2]
	[12]	231/ 231 (100)	4/ 119 (3,4)	<0,05	26,61 [11,99; 75,90]	2 [2; 2]
	[44]	208/ 208 (100)	2/ 121 (1,7)	<0,05	48,68 [17,12; 219,52]	2 [2; 2]
	Meta-analiza [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12]; [44] (RB)					
	Suma	999/ 1 002 (99,7)	24/ 571 (4,2)	<0,0001	21,84 [15,00; 31,78]	2 [2; 2]
Anty-6B	[1][2][4]	109/ 117 (93,2)	5/ 109 (4,6)	<0,05	20,31 [9,04; 47,23]	2 [2; 2]
	[5][6]	178/ 217 (82,0)	2/ 112 (1,8)	<0,05	45,94 [13,05; 167,23]	2 [2; 2]
	[8][10][11]	178/ 229 (77,7)	9/ 116 (7,8)	<0,05	10,02 [5,49; 18,86]	2 [2; 2]
	[12]	214/ 231 (92,6)	2/ 121 (1,7)	<0,05	56,05 [15,89; 203,93]	2 [2; 2]
	[44]	165/ 208 (79,5)	3/ 122 (2,5)	<0,05	32,26 [11,34; 94,64]	2 [2; 2]
	Meta-analiza [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12]; [44] (RB)					
	Suma	844/ 1 002 (84,2)	21/ 580 (3,6)	<0,0001	24,08 [11,83; 49,03]	2 [2; 2]
Anty-7F	[1][2][4]	117/ 117 (100)	6/ 110 (5,5)	<0,05	17,00 [8,74; 39,46]	2 [2; 2]
	[5][6]	216/ 217 (99,5)	2/ 110 (1,8)	<0,05	54,75 [15,58; 199,07]	2 [2; 2]
	[8][10][11]	228/ 229 (99,6)	16/ 116 (13,8)	<0,05	7,22 [4,69; 11,48]	2 [2; 2]
	[12]	231/ 231 (100)	1/ 120 (0,8)	<0,05	80,49 [21,84; 677,63]	2 [2; 2]
	[44]	209/ 209 (100)	5/ 120 (4,2)	<0,05	21,95 [10,63; 55,65]	2 [2; 2]
	Meta-analiza [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12]; [44] (RB)					
	Suma	1 001/ 1 003 (99,8)	30/ 576 (5,2)	<0,0001	22,10 [8,93; 54,74]	2 [2; 2]
Anty-9V	[1][2][4]	116/ 117 (99,1)	6/ 111 (5,4)	<0,05	18,34 [8,78; 39,65]	2 [2; 2]
	[5][6]	211/ 217 (97,2)	11/ 112 (9,8)	<0,05	9,90 [5,81; 17,45]	2 [2; 2]
	[8][10][11]	227 / 229 (99,1)	21/ 116 (18,1)	<0,05	5,48 [3,80; 8,16]	2 [2; 2]
	[12]	230/ 231 (99,6)	0/ 119 (0)	<0,05	Peto OR=81,99 [51,49; 130,56]	2 [2; 2]
	[44]	207/ 208 (99,5)	2/ 122 (1,6)	<0,05	60,71 [17,22; 220,80]	2 [2; 2]

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.

Analizowane przeciwciała	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p*	RB/Peto OR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
	Meta-analiza [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12]; [44] (Peto OR)					
	Suma	991/ 1 002 (98,9)	40/ 580 (6,9)	<0,0001	59,33 [47,76; 73,68]	2 [2; 2]
Anty-14	[1][2][4]	117/ 117 (100)	26/ 111 (23,4)	<0,05	4,21 [3,10; 6,03]	2 [2; 2]
	[5][6]	215/ 217 (99,1)	40/ 112 (35,7)	<0,05	2,77 [2,20; 3,61]	2 [2; 2]
	[8][10][11]	229/ 229 (100)	66/ 116 (56,9)	<0,05	1,76 [1,52; 2,09]	3 [2; 3]
	[12]	231/ 231 (100)	22/ 120 (18,3)	<0,05	5,37 [3,81; 8,03]	2 [2; 2]
	[44]	209/ 209 (100)	22/ 121 (18,2)	<0,05	5,41 [3,84; 8,09]	2 [2; 2]
		Meta-analiza [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12]; [44] (RB)				
	Suma	1 001/ 1 003 (99,8)	176/ 580 (30,3)	<0,0001	3,54 [2,08; 6,02]	2 [2; 2]
Anty-18C	[1][2][4]	116/ 117 (99,1)	4/ 105 (3,8)	<0,05	26,03 [10,56; 66,49]	2 [2; 2]
	[5][6]	216/ 217 (99,5)	4/ 112 (3,6)	<0,05	27,87 [11,28; 71,23]	2 [2; 2]
	[8][10][11]	227/ 229 (99,1)	20/ 116 (17,2)	<0,05	5,75 [3,94; 8,66]	2 [2; 2]
	[12]	231/ 231 (100)	4/ 121 (3,3)	<0,05	27,05 [12,18; 77,18]	2 [2; 2]
	[44]	207/ 209 (99,0)	3/ 121 (2,5)	<0,05	39,95 [14,07; 116,98]	2 [2; 2]
		Meta-analiza [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12]; [44] (RB)				
	Suma	997/ 1 003 (99,4)	35/ 575 (6,1)	<0,0001	15,77 [11,50; 21,62]	2 [2; 2]
Anty-19F	[1][2][4]	117/ 117 (100)	17/ 109 (15,6)	<0,05	6,26 [4,22; 9,99]	2 [2; 2]
	[5][6]	214/ 217 (98,6)	25/ 111 (22,5)	<0,05	4,38 [3,17; 6,26]	2 [2; 2]
	[8][10][11]	227/ 229 (99,1)	40/ 116 (34,5)	<0,05	2,87 [2,28; 3,75]	2 [2; 2]
	[12]	228/ 229 (99,6)	14/ 118 (11,9)	<0,05	8,39 [5,26; 13,83]	2 [2; 2]
	[44]	206/ 209 (98,6)	16/ 122 (13,1)	<0,05	7,52 [4,87; 11,97]	2 [2; 2]
		Meta-analiza [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12]; [44] (RB)				
	Suma	992/ 1 002 (99,0)	112/ 576 (19,4)	<0,0001	5,35 [3,42; 8,35]	2 [2; 2]
Anty-23F	[1][2][4]	110/ 117 (94,0)	4/ 107 (3,7)	<0,05	25,15 [10,18; 64,32]	2 [2; 2]
	[5][6]	190/ 217 (87,6)	3/ 112 (2,7)	<0,05	32,69 [11,54; 95,77]	2 [2; 2]
	[8][10][11]	205/ 229 (89,5)	12/ 116 (10,3)	<0,05	8,65 [5,19; 14,90]	2 [2; 2]
	[12]	219/ 231 (94,8)	4/ 119 (3,4)	<0,05	28,20 [11,38; 72,14]	2 [2; 2]
	[44]	175/ 208 (84,1)	2/ 121 (1,7)	<0,05	50,90 [14,42; 185,32]	2 [2; 2]
		Meta-analiza [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12]; [44] (RB)				
	Suma	899/ 1 002 (89,7)	25/ 575 (4,3)	<0,0001	22,66 [10,71; 7,94]	2 [2; 2]

* 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).

Przeprowadzona meta-analiza wykazała, że **szczepionka PHiD-CV jest istotnie statystycznie bardziej immunogenna od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w zakresie indukcji produkcji minimalnego stężenia ochronnego ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) wszystkich analizowanych przeciwciał:**

- anty-1 ($p < 0,0001$; *Cochran Q*=3,52; *df*=4; $p=0,47$),
- anty-4 ($p < 0,0001$; *Cochran Q*=2,59; *df*=4; $p=0,63$),
- anty-5 ($p < 0,0001$; *Cochran Q*=6,47; *df*=4; $p=0,17$),
- anty-6B ($p < 0,0001$; *Cochran Q*=9,88; *df*=4; $p=0,04$),
- anty-7F ($p < 0,0001$; *Cochran Q*=22,11; *df*=4; $p=0,0002$),
- anty-9V ($p < 0,0001$; *Cochran Q*=3,99; *df*=4; $p=0,41$),
- anty-14 ($p < 0,0001$; *Cochran Q*=75,15; *df*=4; $p < 0,0001$),

5.1. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej

- anty-18C ($p < 0,0001$; *Cochran* $Q=30,98$; $df=4$; $p < 0,0001$),
- anty-19F ($p < 0,0001$; *Cochran* $Q=27,74$; $df=4$; $p < 0,0001$),
- anty-23F ($p < 0,0001$; *Cochran* $Q=12,77$; $df=4$; $p=0,01$),

w 1 miesiąc po podaniu 3. dawki (szczepienie pierwotne) szczepionki. Jest to konsekwencja braku antygenów pneumokokowych w szczepionce kontrolnej. Parametr NNT wyniósł 2 co oznacza, że podanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, spowoduje że 1 dziecko na 2 dzieci osiągnie minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) przeciw antygenom serotypów pneumokoków zawartych w szczepionce: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., po przyjęciu 3. dawki (szczepienie pierwotne) szczepionki w okresie obserwacji 1 miesiąca od ostatniego szczepienia.

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 przeciwciał

Do analizy punktu końcowego włączono wyniki z czterech randomizowanych badań klinicznych [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], uwzględnionych w referencjach [1], [2], [4]; [5], [6]; [8], [10], [11]; [12].

Tabela 14. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (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 [n/N (%)]	Wartość p*	RB/Peto OR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Opsono-1	[1][2][4]	37/ 49 (75,5)	2/ 55 (3,6)	<0,05	20,77 [6,06; 75,84]	2 [2; 2]
	[5][6]	92/ 105 (87,6)	3/ 56 (5,4)	<0,05	16,36 [5,98; 47,75]	2 [2; 2]
	[8][10][11]	105/ 116 (90,5)	3/ 57 (5,3)	<0,05	17,20 [6,29; 50,19]	2 [2; 2]
	[12]	221/ 223 (99,1)	9/ 115 (7,8)	<0,05	12,66 [6,97; 23,76]	2 [2; 2]
	Meta-analiza [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12] (RB)					
	Suma	455/ 493 (92,3)	17/ 283 (6,0)	<0,0001	14,89 [9,38; 23,57]	2 [2; 2]
Opsono-4	[1][2][4]	48/ 48 (100)	1/ 54 (1,9)	<0,05	36,29 [10,13; 302,10]	2 [2; 2]
	[5][6]	105/ 105 (100)	3/ 55 (5,5)	<0,05	15,92 [6,70; 53,16]	2 [2; 2]
	[8][10][11]	114/ 116 (98,3)	24/ 55 (43,6)	<0,05	2,25 [1,73; 3,13]	2 [2; 3]
	[12]	220/ 221 (99,5)	2/ 115 (1,7)	<0,05	57,24 [16,27; 208,16]	2 [2; 2]
	Meta-analiza [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12] (RB)					
	Suma	487/ 490 (99,4)	30/ 279 (10,8)	0,03	15,87 [1,25; 201,04]	2 [2; 2]
Opsono-5	[1][2][4]	47/ 49 (95,9)	1/ 53 (1,9)	<0,05	50,84 [9,64; 287,49]	2 [2; 2]
	[5][6]	100/ 105 (95,2)	2/ 56 (3,6)	<0,05	26,67 [7,85; 96,75]	2 [2; 2]
	[8][10][11]	111/ 116 (95,7)	2/ 56 (3,6)	<0,05	26,79 [7,89; 97,20]	2 [2; 2]
	[12]	223/ 224 (99,6)	3/ 115 (2,6)	<0,05	38,16 [13,47; 111,72]	2 [2; 2]
	Meta-analiza [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12] (RB)					
	Suma	481/ 494 (97,4)	8/ 280 (2,9)	<0,0001	33,42 [16,92; 66,04]	2 [2; 2]
Opsono-6B	[1][2][4]	47/ 49 (95,9)	4/ 49 (8,2)	<0,05	11,75 [4,99; 29,83]	2 [2; 2]
	[5][6]	88/ 103 (85,4)	5/ 54 (9,3)	<0,05	9,23 [4,27; 21,32]	2 [2; 2]
	[8][10][11]	98/ 116 (84,5)	5/ 54 (9,3)	<0,05	9,12 [4,22; 21,08]	2 [2; 2]
	[12]	213/ 222 (95,9)	7/ 116 (6,0)	<0,05	15,90 [8,04; 32,50]	2 [2; 2]
	Meta-analiza [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12] (RB)					
	Suma	446/ 490 (91,0)	21/ 273 (7,7)	<0,0001	11,89 [7,86; 17,98]	2 [2; 2]

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.

Analizowane przeciwciała	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p*	RB/Peto OR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Opsono-7F	[1][2][4]	48/ 48 (100)	18/ 33 (54,5)	<0,05	1,82 [1,41; 2,61]	3 [2; 4]
	[5][6]	105/ 105 (100)	21/ 49 (42,9)	<0,05	2,31 [1,75; 3,32]	2 [2; 3]
	[8][10][11]	116/ 116 (100)	35/ 53 (66,0)	<0,05	1,51 [1,29; 1,89]	3 [3; 5]
	[12]	216/ 216 (100)	64/ 108 (28,7)	<0,05	1,69 [1,47; 2,00]	3 [2; 4]
	Meta-analiza [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12] (RB)					
	Suma	485/ 485 (100)	138/ 243 (56,8)	<0,0001	1,76 [1,57; 1,96]	3 [3; 3]
Opsono-9V	[1][2][4]	49/ 49 (100)	6/ 49 (12,2)	<0,05	7,62 [4,08; 17,27]	2 [2; 2]
	[5][6]	103/ 105 (98,1)	13/ 54 (24,1)	<0,05	4,07 [2,65; 6,70]	2 [2; 2]
	[8][10][11]	113/ 115 (98,3)	9/ 56 (16,1)	<0,05	6,11 [3,53; 11,31]	2 [2; 2]
	[12]	219/ 219 (100)	7/ 108 (6,5)	<0,05	14,50 [7,81; 31,43]	2 [2; 2]
	Meta-analiza [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12] (RB)					
	Suma	484/ 488 (99,2)	35/ 267 (13,1)	<0,0001	7,00 [3,99; 12,27]	2 [2; 2]
Opsono-14	[1][2][4]	47/ 49 (95,9)	7/ 44 (15,9)	<0,05	6,03 [3,25; 12,13]	2 [2; 2]
	[5][6]	100/ 104 (96,2)	13/ 53 (24,5)	<0,05	3,92 [2,55; 6,45]	2 [2; 2]
	[8][10][11]	110/ 115 (95,7)	14/ 56 (25,0)	<0,05	3,83 [2,53; 6,17]	2 [2; 2]
	[12]	217/ 217 (100)	13/ 103 (12,6)	<0,05	7,69 [4,89; 13,26]	2 [2; 2]
	Meta-analiza [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12] (RB)					
	Suma	474/ 485 (97,7)	47/ 256 (18,4)	<0,0001	5,26 [4,07; 6,81]	2 [2; 2]
Opsono-18C	[1][2][4]	46/ 47 (97,9)	1/ 32 (3,1)	<0,05	31,32 [6,21; 176,79]	2 [2; 2]
	[5][6]	103/ 105 (98,1)	2/ 56 (3,6)	<0,05	27,47 [8,09; 99,62]	2 [2; 2]
	[8][10][11]	113/ 115 (98,3)	2/ 55 (3,6)	<0,05	27,02 [7,97; 97,99]	2 [2; 2]
	[12]	207/ 217 (95,4)	5/ 108 (4,6)	<0,05	20,60 [9,18; 47,87]	2 [2; 2]
	Meta-analiza [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12] (RB)					
	Suma	469/ 484 (96,9)	10/ 251 (4,0)	<0,0001	24,25 [13,22; 44,49]	2 [2; 2]
Opsono-19F	[1][2][4]	46/ 47 (97,9)	0/ 30 (0)	<0,05	Peto OR=55,50 [21,95; 140,38]	2 [2; 2]
	[5][6]	101/ 105 (96,2)	2/ 56 (3,6)	<0,05	26,93 [7,93; 97,70]	2 [2; 2]
	[8][10][11]	114/ 116 (98,3)	7/ 56 (12,5)	<0,05	7,86 [4,16; 15,88]	2 [2; 2]
	[12]	214/ 219 (97,7)	4/ 115 (3,5)	<0,05	28,09 [11,36; 71,82]	2 [2; 2]
	Meta-analiza [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12] (Peto OR)					
	Suma	475/ 487 (97,5)	13/ 257 (5,1)	<0,0001	59,40 [43,22; 81,63]	2 [2; 2]
Opsono-23F	[1][2][4]	47/ 49 (95,9)	7/ 51 (13,7)	<0,05	6,99 [3,72; 14,11]	2 [2; 2]
	[5][6]	97/ 104 (93,3)	5/ 53 (9,4)	<0,05	9,89 [4,60; 22,80]	2 [2; 2]
	[8][10][11]	113/ 116 (97,4)	9/ 54 (16,7)	<0,05	5,84 [3,39; 10,80]	2 [2; 2]
	[12]	210/ 218 (96,3)	9/ 107 (3,9)	<0,05	11,45 [6,33; 21,47]	2 [2; 2]
	Meta-analiza [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12] (RB)					
	Suma	467/ 487 (95,9)	30/ 265 (1,1)	<0,0001	8,55 [6,08; 12,03]	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).

Meta-analiza wykazała, że **szczepionka PHiD-CV jest istotnie statystycznie bardziej immunogenna od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w zakresie aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 wszystkich analizowanych przeciwciał:**

- anty-1 ($p < 0,0001$; *Cochran Q* = 0,58; *df* = 4; $p = 0,90$),
- anty-4 ($p = 0,03$; *Cochran Q* = 85,56; *df* = 4; $p < 0,0001$),
- anty-5 ($p < 0,0001$; *Cochran Q* = 0,44; *df* = 4; $p = 0,93$),
- anty-6B ($p < 0,0001$; *Cochran Q* = 1,36; *df* = 4; $p = 0,71$),

5.1. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej

- anty-7F ($p < 0,0001$; *Cochran* $Q=5,44$; $df=4$; $p=0,14$),
- anty-9V ($p < 0,0001$; *Cochran* $Q=10,13$; $df=4$; $p=0,02$),
- anty-14 ($p < 0,0001$; *Cochran* $Q=5,75$; $df=4$; $p=0,12$),
- anty-18C ($p < 0,0001$; *Cochran* $Q=0,26$; $df=4$; $p=0,97$),
- anty-19F ($p < 0,0001$; *Cochran* $Q=0,15$; $df=4$; $p=0,98$),
- anty-23F ($p < 0,0001$; *Cochran* $Q=2,84$; $df=4$; $p=0,42$),

w 1 miesiąc po podaniu 3. dawki (szczepienie pierwotne) szczepionki. Jest to związane z nieobecnością antygenów pneumokokowych w szczepionce kontrolnej. Obliczenia wykazały, że podanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, spowoduje, że 1 dziecko na:

- 2 dzieci osiągnie zakładaną aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw antygenom serotypów: 1., 4., 5., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. pneumokoków,
- 3 dzieci osiągnie zakładaną aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw antygenowi serotypu 7F. pneumokoków,

po podaniu 3. dawki (szczepienie pierwotne) szczepionki w okresie obserwacji 1 miesiąca od ostatniego szczepienia.

Odpowiedź odpornościowa w odniesieniu do serotypów 6A. i 19A. w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia szczepionką PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokoków w populacji ogólnej

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki dotyczące immunogenności szczepionki PHiD-CV oraz szczepionki niezawierającej antygenów pneumokoków podawanych w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia, ocenianej za pomocą odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$) przeciwciał mierzone w teście ELISA oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał mierzoną w teście OPA w stosunku do serotypów 6A. i 19A.

Do analizy surogatu włączono wyniki z pięciu randomizowanych badań klinicznych [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [29]-[47] uwzględnionych w referencjach [1], [2], [4]; [5], [6]; [8], [10], [11]; [12]; [44].

Tabela 15. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 6A. i 19A.).

Analizowane przeciwciała	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p*	RB/Peto OR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Anty-6A	[1][2][4]	27*/ 54 (50,0)	2*/ 53 (3,8)	<0,05	13,25 [3,80; 49,02]	3 [2; 4]

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.

Analizowane przeciwciała	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p*	RB/Peto OR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*	
	[5][6]	56/ 217 (25,8)	8/ 108 (7,4)	<0,05	3,48 [1,78; 7,02]	6 [4; 10]	
	[8][10][11]	95/ 229 (41,5)	12/ 115 (10,4)	<0,05	3,98 [2,33; 6,97]	4 [3; 5]	
	[12]	161/ 230 (70,0)	0/ 121 (0)	<0,05	Peto OR=16,63 [10,70; 25,85]	2 [2; 2]	
	[44]	80/ 208 (38,5)	4/ 120 (3,3)	<0,05	11,54 [4,58; 29,90]	3 [3; 4]	
	Meta-analiza [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12]; [44] (Peto OR)						
	Suma	419/ 938 (44,7)	26/ 517 (5,0)	<0,0001	7,03 [5,54; 8,92]	3 [3; 3]	
Anty-19A	[1][2][4]	46*/ 53 (86,8)	2*/ 55 (3,6)	<0,05	23,87 [7,01; 86,61]	2 [2; 2]	
	[5][6]	95/ 217 (43,8)	15/ 108 (13,9)	<0,05	3,15 [1,97; 5,20]	4 [3; 6]	
	[8][10][11]	146/ 229 (63,8)	21/ 116 (18,1)	<0,05	3,52 [2,41; 5,30]	3 [2; 3]	
	[12]	177/ 231 (76,6)	5/ 121 (4,1)	<0,05	18,54 [8,20; 43,21]	2 [2; 2]	
	[44]	86/ 208 (41,3)	15/ 120 (12,5)	<0,05	3,31 [2,05; 5,49]	4 [3; 6]	
	Meta-analiza [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12]; [44] (RB)						
Suma	550/ 938 (58,6)	58/ 520 (11,2)	<0,0001	5,81 [2,98; 11,32]	3 [2; 3]		

* 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).

Meta-analiza wykazała, że **istotnie statystycznie większy dosetek dzieci szczepionych szczepionką PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, osiągnął minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 6A.** ($p < 0,0001$; *Cochran Q* = 26,89; $df = 4$; $p < 0,0001$) i **19A.** ($p < 0,0001$; *Cochran Q* = 23,95; $df = 4$; $p < 0,0001$) w okresie 1 miesiąca po podaniu 3. dawki szczepionki (szczepienie pierwotne). Obliczenia wskazują, że podanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, spowoduje, że 1 dziecko na 3 dzieci osiągnie minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi serotypu 6A. lub 19A. pneumokoków po podaniu 3. dawki (szczepienie pierwotne) szczepionki w okresie obserwacji 1 miesiąca od ostatniego szczepienia.

Do analizy surogatu włączono wyniki z czterech randomizowanych badań klinicznych [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], uwzględnionych w referencjach [1], [2], [4]; [5], [6]; [8], [10], [11]; [12].

Tabela 16. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły miano aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 6A. i 19A.).

Analizowane przeciwciała	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p*	RB/Peto OR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Opsono-6A	[1][2][4]	29*/ 41 (70,7)	4*/ 51 (7,8)	<0,05	9,02 [3,72; 23,26]	2 [2; 3]
	[5][6]	31/ 101 (30,7)	6/ 56 (10,7)	<0,05	2,86 [1,34; 6,43]	6 [4; 15]
	[8][10][11]	54/ 110 (49,1)	7/ 57 (12,3)	<0,05	4,00 [2,05; 8,26]	3 [3; 5]
	[12]	175/ 206 (85,0)	6/ 106 (5,7)	<0,05	15,01 [7,18; 32,49]	2 [2; 2]
	Meta-analiza [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12] (RB)					
Suma	289/ 458 (63,1)	23/ 270 (8,5)	<0,0001	6,21 [2,81; 13,68]	2 [2; 3]	
Opsono-19A	[1][2][4]	12*/ 45 (26,7)	1*/ 55 (1,8)	<0,05	14,67 [2,61; 86,38]	5 [3; 8]

5.1. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej

Analizowane przeciwciała	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p*	RB/Peto OR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
	[5][6]	39/ 105 (37,1)	3/ 56 (5,4)	<0,05	6,93 [2,46; 20,68]	4 [3; 6]
	[8][10][11]	35/ 109 (32,1)	0/ 57 (0)	<0,05	Peto OR=6,81 [3,11; 14,90]	4 [3; 5]
	[12]	131/ 213 (61,5)	5/ 115 (4,3)	<0,05	14,15 [6,25; 33,06]	2 [2; 3]
Meta-analiza [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12] (Peto OR)						
	Suma	217/ 472 (46,0)	9/ 283 (3,2)	<0,0001	8,24 [5,90; 11,51]	3 [3; 3]

* 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).

Przeprowadzona meta-analiza wykazała, że **istotnie statystycznie większy odsetek dzieci szczepionych szczepionką PHiD-CV osiągnął aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypom: 6A.** ($p < 0,0001$; *Cochran Q* = 11,39; *df* = 4; $p = 0,001$) i **19A.** ($p < 0,0001$; *Cochran Q* = 2,85; *df* = 4; $p = 0,42$) w okresie obserwacji wynoszącym 1 miesiąc po podaniu 3. dawki (szczepienie pierwotne) szczepionki, **w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.** Obliczono, że podanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w grupie:

- 3 dzieci spowoduje, że 1 z nich osiągnie aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi serotypu 6A. pneumokoków,
 - 2 dzieci spowoduje, że 1 z nich osiągnie aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi serotypu 19A. pneumokoków,
- po podaniu 3. dawki (szczepienie pierwotne) szczepionki w okresie obserwacji 1 miesiąca od ostatniego szczepienia.

5.1.3.2. Immunogenność szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie 3+1 w populacji ogólnej

W ramach badania o akronimie FinIP [29]-[47] analizowano immunogenność szczepionki PHiD-CV względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie szczepień 3+1 wykonywanych w trzech dawkach (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w ≤ 11 . miesiącu życia (co najmniej 4 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki szczepień pierwotnych). Oceniano odsetek dzieci, który osiągnął minimalne ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) stężenie ochronnego przeciwciał [44].

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.

Tabela 17. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [44].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV					
Anty-1	189/ 189 (100)	2/ 119 (1,7)	<0,05	47,87 [16,84; 215,83]	2 [2; 2]
Anty-4	189/ 189 (100)	3/ 116 (2,6)	<0,05	33,34 [13,61; 112,90]	2 [2; 2]
Anty-5	188/ 189 (99,5)	8/ 120 (6,7)	<0,05	14,92 [7,89; 29,12]	2 [2; 2]
Anty-6B	179/ 189 (94,7)	1/ 120 (0,8)	<0,05	113,65 [20,72; 643,29]	2 [2; 2]
Anty-7F	189/ 189 (100)	8/ 120 (6,7)	<0,05	14,20 [7,91; 29,19]	2 [2; 2]
Anty-9V	189/ 189 (100)	1/ 119 (0,8)	<0,05	79,79 [21,65; 671,66]	2 [2; 2]
Anty-14	189/ 189 (100)	11/ 118 (9,3)	<0,05	10,32 [6,26; 18,87]	2 [2; 2]
Anty-18C	187/ 189 (98,9)	2/ 119 (1,7)	<0,05	58,87 [16,71; 214,12]	2 [2; 2]
Anty-19F	189/ 189 (100)	12/ 116 (10,3)	<0,05	9,34 [5,79; 16,58]	2 [2; 2]
Anty-23F	179/ 189 (94,7)	6/ 119 (5,0)	<0,05	18,78 [8,96; 40,66]	2 [2; 2]
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)					
Anty-6A	145/ 189 (76,7)	3/ 120 (2,5)	<0,05	30,69 [10,79; 90,07]	2 [2; 2]
Anty-19A	158/ 188 (84,0)	8/ 117 (6,8)	<0,05	12,23 [6,45; 23,91]	2 [2; 2]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Szczepionka PHiD-CV stosowana w schemacie szczepień 3+1 okazała się istotnie statystycznie bardziej ($p < 0,05$) immunogenna od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, co mierzono w oparciu o odsetek dzieci osiągających minimalne ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał. Obliczono, że zastosowanie 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, spowoduje, że 1 dziecko na 2 dzieci osiągnie minimalne stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał w okresie obserwacji wynoszącym 1 miesiąc.

5.1.3.3. Immunogenność szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie 2+1 w populacji ogólnej

W ramach badania o akronimie FinIP [29]-[47] analizowano immunogenność szczepionki PHiD-CV względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie szczepień 2+1 wykonywanych w dwóch dawkach (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w ≤ 11 . miesiącu życia (co najmniej 4 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki szczepień pierwotnych). Oceniano odsetek dzieci, który osiągnął minimalne ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) stężenie ochronnego przeciwciał [44].

Tabela 18. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [44].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV					
Anty-1	193/ 193 (100)	4/ 127 (3,1)	<0,05	28,37 [12,76; 80,99]	2 [2; 2]
Anty-4	193/ 193 (100)	5/ 125 (4,0)	<0,05	22,85 [11,05; 57,98]	2 [2; 2]
Anty-5	193/ 193 (100)	16/ 128 (12,5)	<0,05	7,80 [5,16; 12,72]	2 [2; 2]

5.1. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej

Analizowane przeciwciała	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Anty-6B	187/ 193 (96,9)	5/ 127 (3,9)	<0,05	24,61 [10,90; 57,24]	2 [2; 2]
Anty-7F	193/ 193 (100)	6/ 129 (4,7)	<0,05	19,95 [10,20; 46,42]	2 [2; 2]
Anty-9V	193/ 193 (100)	3/ 127 (2,4)	<0,05	36,48 [14,85; 123,66]	2 [2; 2]
Anty-14	192/ 193 (99,5)	16/ 120 (13,3)	<0,05	7,46 [4,84; 11,88]	2 [2; 2]
Anty-18C	193/ 193 (100)	2/ 124 (1,6)	<0,05	49,87 [17,53; 224,93]	2 [2; 2]
Anty-19F	182/ 193 (99,5)	11/ 124 (8,9)	<0,05	10,63 [6,20; 18,78]	2 [2; 2]
Anty-23F	188/ 193 (97,4)	3/ 123 (2,4)	<0,05	39,94 [14,06; 116,97]	2 [2; 2]
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)					
Anty-6A	150/ 193 (77,7)	5/ 125 (4,0)	<0,05	19,43 [8,58; 45,31]	2 [2; 2]
Anty-19A	167/ 193 (86,5)	5/ 125 (4,0)	<0,05	21,63 [9,57; 50,37]	2 [2; 2]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Szczepionka PHiD-CV stosowana w schemacie szczepień 2+1 okazała się istotnie statystycznie bardziej ($p < 0,05$) immunogenna od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, co mierzono na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał. Obliczono, że zastosowanie 3. dawki (uzupełniającej) szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, spowoduje, że 1 dziecko na 2 dzieci osiągnie minimalne stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał w okresie obserwacji wynoszącym 1 miesiąc.

5.1.4. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej

Do analizy profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, uwzględniono wyniki siedmiu randomizowanych badań klinicznych o akronimach: 10PN-PD-DIT-005 [1]-[4], 10PN-PD-DIT-032 [5]-[7], 10PN-PD-DIT-037 [8]-[11], 10PN-PD-DIT-058 [12]-[13], 10PN-PD-DIT-066 [14]-[16], 10PN-PD-DIT-028 (COMPAS) [17]-[28] i FinIP (10PN-PD-DIT-053) [29]-[47].

Ze względu na podobną: metodykę badań, charakterystykę populacji, schemat szczepień (w odniesieniu do schematu 3+0; szczepienie pierwotne), analizowane punkty końcowe, okres obserwacji i ocenę w skali *Jadad*, możliwa jest meta-analiza wyników badań klinicznych o akronimach: 10PN-PD-DIT-005 [1]-[4], 10PN-PD-DIT-032 [5]-[7], 10PN-PD-DIT-037 [8]-[11], 10PN-PD-DIT-058 [12]-[13], 10PN-PD-DIT-066 [14]-[16], FinIP (10PN-PD-DIT-053) [29]-[47] (patrz Aneks rozdział 18.4.).

Wyniki badania 10PN-PD-DIT-028 (COMPAS) [17]-[28] analizowano oddzielnie ze względu na zastosowany schemat szczepień 3+1. Podobnie, wyniki badania o akronimie FinIP (10PN-PD-DIT-053) [29]- [47] w schemacie szczepień 3+1 i 2+1 analizowano oddzielnie. Ze względu na różnice dotyczące metodyki badań, analizowanej populacji i schematu szczepień, nie była możliwa meta-analiza wyników obu badań (patrz rozdział 18.4.).

Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa podano dla populacji TVC (ang. *Total Vaccinated Cohort*)

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.

zdefiniowanej jako populacja dzieci, z których każde przyjęło co najmniej jedną dawkę szczepionki. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła: 31 dni w badaniu o akronimie 10PN-PD-DIT-066 [14]-[16].

W przypadku pozostałych badań definicje analizowanych populacji oraz mediany okresu obserwacji opisano we wcześniejszych rozdziałach (rozdziały 5.1.1. i 5.1.3.), w których analizowane wyniki dotyczące skuteczności klinicznej lub immunogenności.

Szczegółowa charakterystyka analizowanych badań klinicznych wraz z charakterystyką populacji, interwencji (wnioskowanej i opcjonalnej) oraz kryteriami włączenia i wykluczenia z badania znajduje się w Aneksie (rozdział 18.5.) do niniejszego opracowania.

5.1.4.1. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie szczepień 3+0 w populacji ogólnej

Do analizy schematu szczepień przeciwko pneumokokom wykonywanych w trzech dawkach (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, włączono wyniki pięciu randomizowanych badań klinicznych o akronimach: 10PN-PD-DIT-005 [1]-[4], 10PN-PD-DIT-032 [5]-[7], 10PN-PD-DIT-037 [8]-[11], 10PN-PD-DIT-058 [12]-[13], 10PN-PD-DIT-066 [14]-[16] i FnIP [29]-[45], uwzględnionych w referencjach [2]; [5]; [8], [10]; [12]; [14], [16]; [44].

Ze względu na podobne metody przeprowadzenia badań, podobną populację oraz te same analizowane punkty końcowe możliwe było wykonanie meta-analizy danych dla badań [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [29]-[47]. Przeprowadzone meta-analizy dotyczyły profilu bezpieczeństwa analizowanej immunoprofilaktyki w zakresie ryzyka wystąpienia:

- ciężkich działań niepożądanych po 3 dawkach szczepionki; meta-analiza badań [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16],
- miejscowych i uogólnionych działań niepożądanych: bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki, drażliwości lub utraty apetytu po 3 dawkach szczepionki; meta-analiza badań [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [29]-[47].

Do analizy punktu końcowego włączono wyniki z sześciu randomizowanych badań klinicznych [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [29]-[47] uwzględnionych w referencjach [2] (w referencjach [1], [4] przedstawiono jedynie liczbę przypadków wystąpienia określonego działania niepożądanego w odniesieniu do liczby wykonanych szczepień; w pozostałych uwzględnionych w analizie badaniach

przedstawiono liczbę dzieci, u których wystąpiło dane działanie niepożądane); [5] (w referencji [6] przedstawiono wyniki dla populacji ATP, a w pozostałych uwzględnionych w analizie badaniach przedstawiono dane dla wszystkich dzieci, które przynajmniej raz szczepiono - populacji TVC); [8], [10]; [12]; [14], [16]; [44].

Ryzyko wystąpienia miejscowych i uogólnionych działań niepożądanych

Okres obserwacji wyniósł 4 dni po każdym szczepieniu w badaniach opisanych w referencjach [2]; [5]; [8], [10]; [14], [16]; [44] i 8 dni po każdym szczepieniu w badaniu opisanym w referencji [12].

Tabela 19. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (3 dawki) (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły określone działania niepożądane); okres obserwacji – 4-8 dni po każdym szczepieniu.

Działanie niepożądane	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Ból w miejscu iniekcji	[2]	80/ 119 (67,2)	69/ 121 (57,0)	>0,05	1,18 [0,97; 1,45]	-
	[5]	234/ 239 (97,9)	112/ 118 (94,9)	>0,05	1,03 [0,99; 1,10]	-
	[8][10]	209/ 238 (87,8)	105/ 119 (88,2)	>0,05	1,00 [0,92; 1,09]	-
	[12]	120/ 237 (50,6)	42/ 123 (34,1)	<0,05	1,48 [1,14; 1,97]	7 [4; 18]
	[14][16]	139/ 197 (69,5)	45/ 99 (45,5)	<0,05	1,55 [1,25; 1,99]	4 [3; 8]
	[44]	1 163/ 1 846 (63,0)	253/ 1 067 (23,7)	<0,05	2,66 [2,38; 2,98]	3 [3; 3]
	Meta-analiza [2]; [5]; [8][10]; [12]; [14][16]; [44]					
Suma	1 945/ 2 876 (67,6)	626/ 1 647 (38,0)	0,24	1,39 [0,80; 2,44]	-	
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	[2]	66/ 119 (55,5)	62/ 121 (51,2)	>0,05	1,08 [0,85; 1,38]	-
	[5]	57/ 239 (23,8)	30/ 118 (25,4)	>0,05	0,94 [0,65; 1,38]	-
	[8][10]	128/ 238 (53,8)	76/ 119 (63,9)	>0,05	0,84 [0,71; 1,01]	-
	[12]	221/ 237 (93,2)	107/ 123 (87,0)	<0,05	1,07 [1,001; 1,17]	16 [8; 2110]
	[14][16]	90/ 197 (45,7)	29/ 99 (29,3)	<0,05	1,56 [1,12; 2,22]	7 [4; 22]
	[44]	1 414/ 1 846 (76,6)	479/ 1 067 (44,9)	<0,05	1,71 [1,59; 1,83]	4 [3; 4]
	Meta-analiza [2]; [5]; [8][10]; [12]; [14][16]; [44]					
Suma	1 976/ 2 876 (68,7)	781/ 1 647 (47,4)	0,30	1,16 [0,87; 1,55]	-	
Obrzęk w miejscu iniekcji	[2]	56/ 119 (47,1)	53/ 121 (43,8)	>0,05	1,07 [0,81; 1,42]	-
	[5]	173/ 239 (72,4)	83/ 118 (70,3)	>0,05	1,03 [0,90; 1,20]	-
	[8][10]	166/ 238 (69,7)	83/ 119 (69,7)	>0,05	1,00 [0,87; 1,17]	-
	[12]	188/ 237 (79,3)	90/ 123 (73,2)	>0,05	1,08 [0,96; 1,24]	-
	[14][16]	80/ 197 (40,6)	21/ 99 (21,2)	<0,05	1,91 [1,29; 2,93]	6 [4; 13]
	[44]	1 098/ 1 846 (59,5)	259/ 1 067 (24,3)	<0,05	2,45 [2,19; 2,75]	3 [3; 4]
	Meta-analiza [2]; [5]; [8][10]; [12]; [14][16]; [44]					
Suma	1 731/ 2 876 (60,2)	589/ 1 647 (35,8)	0,18	1,33 [0,88; 2,00]	-	
Osłabość	[2]	92/ 119 (77,3)	72/ 121 (59,5)	<0,05	1,30 [1,09; 1,56]	6 [4; 17]
	[5]	24/ 239 (10,0)	12/ 118 (10,2)	>0,05	0,99 [0,52; 1,90]	-
	[8][10]	73/ 238 (30,7)	34/ 119 (28,6)	>0,05	1,07 [0,77; 1,52]	-
	[12]	110/ 237 (46,4)	50/ 123 (40,7)	>0,05	1,14 [0,89; 1,48]	-
	[14][16]	95/ 197 (48,2)	26/ 99 (26,3)	<0,05	1,84 [1,30; 2,66]	5 [4; 10]
	[44]	1 395/ 1 846 (75,6)	658/ 1 067 (61,7)	<0,05	1,23 [1,16; 1,29]	8 [6; 10]
	Meta-analiza [2]; [5]; [8][10]; [12]; [14][16]; [44]					
Suma	1 789/ 2 876 (62,2)	852/ 1 647 (51,7)	<0,0001	1,23 [1,17; 1,30]	10 [8; 14]	
Gorączka ≥38°C	[2]^	75/ 119 (63,0)	60/ 121 (49,60)	<0,05	1,27 [1,02; 1,60]	8 [4; 117]
	[5]^	207/ 239 (86,6)	105/ 118 (89,0)	>0,05	0,97 [0,90; 1,07]	-

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.

Działanie niepożądane	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*	
	[8][10]^	182/ 238 (76,5)	85/ 119 (71,4)	>0,05	1,07 [0,94; 1,24]	-	
	[12]^	110/ 237 (46,4)	49/ 123 (39,8)	>0,05	1,17 [0,91; 1,52]	-	
	[14][16]^	172/ 197 (87,3)	50/ 99 (50,5)	<0,05	1,73 [1,44; 2,15]	3 [3; 4]	
	[44]^	819/ 1 846 (44,4)	240/ 1 067 (22,5)	<0,05	1,97 [1,75; 2,23]	5 [4; 6]	
	Meta-analiza [2]; [5]; [8][10]; [12]; [14][16]; [44]						
	Suma	1 565/ 2 876 (54,4)	589/ 1 647 (35,8)	0,11	1,32 [0,94; 1,85]	-	
Drażliwość	[2]	103/ 119 (86,6)	96/ 121 (79,3)	>0,05	1,09 [0,97; 1,23]	-	
	[5]	192/ 239 (80,3)	88/ 118 (74,6)	>0,05	1,08 [0,96; 1,23]	-	
	[8][10]	178/ 238 (74,8)	88/ 119 (73,9)	>0,05	1,01 [0,89; 1,16]	-	
	[12]	152/ 237 (64,1)	70/ 123 (56,9)	>0,05	1,13 [0,95; 1,36]	-	
	[14][16]	169/ 197 (85,8)	63/ 99 (63,6)	<0,05	1,35 [1,17; 1,61]	5 [4; 9]	
	[44]	1 697/ 1 846 (91,9)	861/ 1 067 (80,7)	<0,05	1,14 [1,10; 1,18]	9 [8; 12]	
	Meta-analiza [2]; [5]; [8][10]; [12]; [14][16]; [44]						
Suma	2 491/ 2 876 (86,6)	1 266/ 1 647 (76,9)	<0,0001	1,13 [1,10; 1,17]	11 [9; 14]		
Utrata apetytu	[2]	65/ 119 (54,6)	57/ 121 (47,1)	>0,05	1,16 [0,90; 1,49]	-	
	[5]	37/ 239 (15,5)	15/ 118 (12,7)	>0,05	1,22 [0,71; 2,13]	-	
	[8][10]	96/ 238 (40,3)	49/ 119 (41,2)	>0,05	0,98 [0,76; 1,29]	-	
	[12]	61/ 237 (25,7)	24/ 123 (19,5)	>0,05	1,32 [0,88; 2,02]	-	
	[14][16]	141/ 197 (71,6)	50/ 99 (50,5)	<0,05	1,42 [1,16; 1,78]	5 [4; 11]	
	[44]	858/ 1 846 (46,5)	409/ 1 067 (38,3)	<0,05	1,21 [1,11; 1,33]	13 [9; 23]	
	Meta-analiza [2]; [5]; [8][10]; [12]; [14][16]; [44]						
Suma	1 258/ 2 876 (43,7)	604/ 1 647 (36,7)	<0,0001	1,21 [1,12; 1,30]	15 [10; 25]		

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ temperaturę mierzone rektalnie, ^^ temperaturę mierzone pod pachą, dane dla ≥37,5°C.

W zakresie profilu bezpieczeństwa przeprowadzona meta-analiza **nie wykazała istotnych statystycznie różnic** pomiędzy analizowanymi grupami (grupą badaną otrzymującą szczepionkę PHiD-CV oraz grupą kontrolną otrzymującą szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokoków) w odniesieniu do częstości występowania następujących działań niepożądanych:

- bólu w miejscu iniekcji (p=0,24; *Cochran Q*=791,92; df=5; p<0,0001),
- zaczerwienienia w miejscu iniekcji (p=0,30; *Cochran Q*=126,83; df=5; p<0,0001),
- obrzęku w miejscu iniekcji (p=0,18; *Cochran Q*=199,39; df=5; p<0,0001),
- gorączki (p=0,11; *Cochran Q*=162,06; df=5; p<0,0001),

po podaniu 3 dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki.

Szczepionka PHiD-CV istotnie statystycznie częściej względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych wywoływała:

- ospałość (p<0,0001; *Cochran Q*=6,51; df=5; p=0,26),
- drażliwość (p<0,0001; *Cochran Q*=8,69; df=5; p=0,12),
- utratę apetytu (p<0,0001; *Cochran Q*=4,82; df=5; p=0,44),

po podaniu 3 dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki. Obliczenia wykazały, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych spowoduje, że

5.1. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej

u 1 dziecka na:

- 10 dzieci wystąpi ospałość,
- 11 dzieci wystąpi drażliwość,
- 15 dzieci wystąpi utrata apetytu,

po podaniu 3 dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki w okresie obserwacji 4-8 dni po każdym szczepieniu.

Obserwowane działania niepożądane są jednak typowe dla różnego rodzaju szczepionek. Ponadto, są to w dużej mierze miejscowe działania niepożądane, które ustępują stosunkowo szybko po wykonaniu szczepienia.

Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych

Ciężkie działania niepożądane raportowano w fazie aktywnej badań (podawania szczepień pierwotnych). W badaniach [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16] okres obserwacji wyniósł 3 miesiące, a w badaniu [1]-[4] - okres obserwacji wyniósł 5 miesięcy.

Tabela 20. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (3 dawki) (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 [n/N (%)]	Wartość p*	RR/ Peto OR [CI 95%]*	NNH/NTT [CI 95%]
Ciężkie działania niepożądane	[2]	8/ 119 (6,7)	8/ 121 (6,6)	>0,05	1,02 [0,41; 2,54]	-
	[5]	5/ 239 (2,1)	0/ 118 (0)	>0,05	Peto OR=4,53 [0,70; 29,51]	-
	[8][10]	5/ 240 (2,1)	1/ 120 (0,8)	>0,05	2,50 [0,39; 16,07]	-
	[12]	9/ 237 (3,8)	7/ 123 (5,7)	>0,05	0,67 [0,26; 1,70]	-
	[14]	9/ 199 (4,5)	6/ 99 (6,1)	>0,05	0,75 [0,29; 1,97]	-
	Suma	36/ 1 034 (3,5)	22/ 581 (3,8)	0,96	1,01 [0,59; 1,75]	-

* 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).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy (p=0,96) w częstości występowania ciężkich działań niepożądanych w grupie badanej szczepionej szczepionką PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych po podaniu 3 dawek (szczepienie pierwotne) w okresie obserwacji 3-5 miesięcy (Cochran Q=4,26, df=4, p=0,37).

5.1.4.2. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

Do analizy schematu szczepień 3+1 przeciwko pneumokokom wykonywanych z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów 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.

włączono wyniki badania o akronimie FinIP [29]-[47] oraz badania o akronimie COMPAS [17]-[28]. Ze względu na różnice dotyczące metodyki badań, analizowanej populacji, schematu szczepień i okresu obserwacji, nie była możliwa meta-analiza wyników badań (patrz rozdział 18.4.). W badaniu o akronimie FinIP [29]-[47] szczepionki podawano w trzech dawkach (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w ≤11. miesiącu życia (co najmniej 4 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki szczepień pierwotnych), a w badaniu o akronimie COMPAS [17]-[28] szczepionki podawano w trzech dawkach (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w 15.-18. miesiącu życia.

Tabela 21. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (4 dawki) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane w okresie obserwacji 18 miesięcy od przyjęcia 1. dawki szczepionki oraz określone działania niepożądane w okresie obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [n (%)] [44].

Działanie niepożądane	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Ciężkie działania niepożądane	163/ 1 849 (8,8)	77/ 1 069 (7,2)	>0,05	1,22 [0,94; 1,59]	-
Ból w miejscu iniekcji	888/ 1 758 (50,5)	250/ 1 024 (24,4)	<0,05	2,07 [1,84; 2,33]	4 [4; 5]
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	913/ 1 758 (51,9)	345/ 1 024 (33,7)	<0,05	1,54 [1,40; 1,70]	6 [5; 7]
Obrzęk w miejscu iniekcji	716/ 1 758 (40,7)	229/ 1 024 (22,4)	<0,05	1,82 [1,61; 2,07]	6 [5; 7]
Gorączka ≥38°C	391/ 1 757 (22,3)	142/ 1 024 (13,9)	<0,05	1,60 [1,35; 1,92]	12 [9; 19]
Drażliwość	1 124/ 1 757 (64,0)	491/ 1 024 (47,9)	<0,05	1,33 [1,24; 1,44]	7 [6; 9]
Utrata apetytu	549/ 1 757 (31,1)	260/ 1 024 (25,4)	<0,05	1,23 [1,09; 1,40]	18 [11; 43]
Ospałość	721/ 1 757 (41,0)	307/ 1 024 (30,0)	<0,05	1,37 [1,23; 1,53]	10 [7; 14]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ($p>0,05$) w ryzyku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w grupie badanej szczepionej szczepionką PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, po podaniu 4 dawek w okresie obserwacji 18 miesięcy od przyjęcia 1. dawki szczepionki.

Szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie szczepień 3+1, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, istotnie statystycznie ($p<0,05$) częściej wywoływała: ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, gorączkę co najmniej 38°C, drażliwość, utratę apetytu lub ospałość. Obliczenia wykazały, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, spowoduje, że u 1 dziecka na:

- 4 dzieci wystąpi ból w miejscu iniekcji,
- 6 dzieci wystąpi zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji,
- 12 dzieci wystąpi gorączka ≥38°C,
- 7 dzieci wystąpi drażliwość,
- 18 dzieci wystąpi utrata apetytu,
- 10 dzieci wystąpi ospałość,

5.1. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej

w okresie obserwacji wynoszącym 4 dni od podania 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki.

Tabela 22. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane (ogółem) i poszczególne rodzaje ciężkich działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 33 miesiące (średnia) od przyjęcia 1. dawki szczepionki [28].

Działanie niepożądane	Grupa badana PHiD-CV [n (%)] N=11 798	Grupa kontrolna [n (%)] N=11 799	Wartość p	RR/ Peto OR [CI 95%]	NNT/NNH [CI 95%]*
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)	2 534 (21,5)	2 668 (22,6)	>0,05 [^] >0,05*	0,95 [0,90; 1,00] [^] 0,95 [0,91; 1,00]*	-
Ciężkie działania niepożądane związane z zastosowaną szczepionką	0 (0)	1 (0)	>0,05*	Peto OR=0,14 [0,003; 6,821]	-
Ciężkie działania niepożądane prowadzące do zgonu	19 (0,16)	26 (0,22)	>0,05*	0,73 [0,41; 1,31]	-
Nieżyt żołądka i jelit	553 (4,7)	497 (4,2)	>0,05*	1,11 [0,99; 1,25]	-
Zapalenie płuc	478 (4,1)	557 (4,7)	<0,05*	0,86 [0,76; 0,97]	NNH=150 [84; 681]
Zapalenie oskrzelików	473 (4,0)	518 (4,4)	>0,05*	0,91 [0,81; 1,03]	-
Odwodnienie	463 (3,9)	438 (3,7)	>0,05*	1,06 [0,93; 1,20]	-
Przełom astmatyczny	192 (1,6)	210 (1,8)	>0,05*	0,91 [0,75; 1,11]	-
Niedrożność oskrzeli	127 (1,1)	141 (1,2)	>0,05*	0,90 [0,71; 1,14]	-
Zapalenie oskrzeli	124 (1,1)	129 (1,1)	>0,05*	0,96 [0,75; 1,23]	-
Drgawki gorączkowe	95 (0,8)	135 (1,1)	<0,05*	0,70 [0,54; 0,91]	NNT=296 [169; 1 125]

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] wartości podane w publikacji [28]. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, obliczenia przeprowadzono za pomocą Peto OR.

W grupie badanej szczepionej szczepionką PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych, u istotnie statystycznie ($p < 0,05$):

- **mniejszego** odsetka dzieci wystąpiły drgawki gorączkowe,
- **większego** odsetka dzieci wystąpiło zapalenie płuc.

Obliczenia wykazały, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, spowoduje, że u 1 dziecka na:

- 296 dzieci nie wystąpią drgawki gorączkowe,
- 150 dzieci wystąpi zapalenie płuc,

w okresie obserwacji 33 miesięcy (średnia) od przyjęcia 1. dawki szczepionki.

W grupie badanej szczepionej szczepionką PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych, ryzyko wystąpienia poszczególnych ciężkich działań niepożądanych było podobne ($p > 0,05$) w odniesieniu do: ciężkich działań niepożądanych (ogółem), ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkich działań niepożądanych prowadzących do zgonu oraz nieżyty żołądka i jelit, zapalenia oskrzelików, odwodnienia, przełomu astmatycznego, niedrożności oskrzeli, zapalenia oskrzeli, w okresie obserwacji 33 miesięcy (średnia) od przyjęcia 1. dawki szczepień pierwotnych.

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.

5.1.4.3. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie szczepień 2+1 w populacji ogólnej

Do analizy schematu szczepień przeciwko pneumokokom wykonywanych w dwóch dawkach (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawki uzupełniającej w ≤11. miesiącu życia (co najmniej 4 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki szczepień pierwotnych) z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, włączono wyniki badania o akronimie FinIP [29]-[47].

Tabela 23. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (3 dawki) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane w okresie obserwacji 18 miesięcy od przyjęcia 1. dawki szczepionki oraz określone działania niepożądane w okresie obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [n (%)] [44].

Działanie niepożądane	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Ciężkie działania niepożądane	96/1 316 (7,3)	74/859 (8,6)	>0,05	0,85 [0,63; 1,13]	-
Ból w miejscu iniekcji	710/1 258 (56,4)	171/827 (20,7)	<0,05	2,73 [2,37; 3,15]	3 [3; 4]
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	702/1 258 (55,8)	238/827 (28,8)	<0,05	1,94 [1,73; 2,19]	4 [4; 5]
Obrzęk w miejscu iniekcji	586/1 258 (46,6)	118/827 (14,3)	<0,05	3,26 [2,74; 3,90]	4 [3; 4]
Gorączka ≥38°C	333/1 257 (26,5)	120/827 (14,5)	<0,05	1,83 [1,51; 2,21]	9 [7; 12]
Drażliwość	816/1 257 (64,9)	410/827 (49,6)	<0,05	1,31 [1,21; 1,42]	7 [6; 10]
Utrata apetytu	411/1 257 (32,7)	186/827 (22,5)	<0,05	1,45 [1,25; 1,69]	10 [8; 16]
Ospałość	561/1 257 (44,6)	243/827 (29,4)	<0,05	1,52 [1,35; 1,72]	7 [6; 10]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) w ryzyku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w grupie badanej szczepionej szczepionką PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, po podaniu 3 dawek w okresie obserwacji 18 miesięcy od przyjęcia 1. dawki szczepionki.

Szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie szczepień 2+1, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, istotnie statystycznie ($p < 0,05$) częściej wywoływała: ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, gorączkę co najmniej 38°C, drażliwość, utratę apetytu lub ospałość. Obliczenia wykazały, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych spowoduje, że u 1 dziecka na:

- 3 dzieci wystąpi ból w miejscu iniekcji,
- 4 dzieci wystąpi zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji,
- 9 dzieci wystąpi gorączka ≥38°C,
- 7 dzieci wystąpi drażliwość lub ospałość,
- 10 dzieci wystąpi utrata apetytu,

w okresie obserwacji wynoszącym 4 dni od podania 3. dawki (uzupełniającej) szczepionki.

5.1.5. Podsumowanie analizy klinicznej dla szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej

Klinicznie istotne punkty końcowe, takie jak: ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową, zapalenie płuc lub ostre zapalenie ucha środkowego, analizowano w 2 randomizowanych badaniach o akronimach COMPAS [17]-[28] i FinIP [29]-[47]. Ze względu na różnice w metodyce badań nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników. W badaniu o akronimie FinIP [29]-[47] analizowano skuteczność rzeczywistą (ang. *effectiveness*), a w badaniu o akronimie COMPAS analizowano skuteczność kliniczną (ang. *efficacy*) [17]-[28].

Ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową

W zakresie redukcji ryzyka zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową, **skuteczność rzeczywista** szczepionki PHiD-CV była **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większa** od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych. Skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV oceniono na 100% w grupie szczepionej w schemacie 3+1 oraz na 92% w grupie szczepionej w schemacie 2+1 w badaniu o akronimie FinIP w okresie obserwacji 25 miesięcy (średnia) [29]-[47]. Ponadto, skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV oceniono na 93% w odniesieniu do redukcji ryzyka zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną przez jakikolwiek serotyp pneumokoka (obecny w szczepionce PHiD-CV lub nieobecny w niej) w grupie dzieci poniżej 7. miesiąca życia i na 100% w grupie dzieci w wieku 7-18 miesięcy życia [30], [39], [45]. Skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV oceniono na 94% w odniesieniu do przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej potwierdzonych w badaniach mikrobiologicznych lub prawdopodobnych w grupie dzieci poniżej 7. miesiąca życia [45].

W badaniu o akronimie COMPAS [17]-[28] szczepionka PHiD-CV również okazała się **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **bardziej skuteczna klinicznie** od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w zakresie redukcji ryzyka zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową. Skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV stosowanej w schemacie szczepień 3+1, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w odniesieniu do redukcji ryzyka zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną: przez jakikolwiek serotyp pneumokoka oszacowano na 65% w analizie ATP (PPA) i 67% w analizie ITT, a przez serotyp pneumokoka zawarty w szczepionce PHiD-CV na 100% w analizie ATP (PPA) i w analizie ITT w okresie obserwacji ≤ 2 tygodni od przyjęcia 3. dawki w ramach szczepień pierwotnych do ≤ 48 . miesiąca trwania badania w analizie ATP (PPA) i w okresie obserwacji od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych do ≤ 48 . miesiąca trwania badania w analizie ITT [26]-[27]. Powyższe wyniki potwierdziły obliczenia ryzyka względnego (RR) wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej przeprowadzone w niniejszej analizie.

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.

Dodatkowe obliczenia wykazały, że ryzyko względne (RR) wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej było porównywalne ($p > 0,05$) w analizowanych grupach, gdy inwazyjną chorobę pneumokokową wywołał: serotyp pneumokoka wykazujący odporność krzyżową względem serotypów zawartych w szczepionce PHiD-CV, serotyp pneumokoka wykazujący odporność krzyżową względem serotypów niezawartych w szczepionce PHiD-CV, niezidentyfikowany serotyp pneumokoka (w analizie ATP (PPA) i w analizie ITT).

Częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej w populacji ITT w grupie badanej szczepionej szczepionką PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1 oszacowano na 22/ 100 000 dzieci, a w grupie kontrolnej na 66/ 100 000 dzieci w wieku do 50. miesiąca życia [26].

Ryzyko zachorowania na zapalenie płuc

Skuteczność rzeczywista szczepionki PHiD-CV była **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większa** od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w badaniu o akronimie FinIP [29]-[47] w zakresie redukcji ryzyka zachorowania na zapalenie płuc. Skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, okazała się **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większa** w zakresie redukcji ryzyka zachorowania: na zapalenie płuc (ogółem) oszacowano na 25,2% w schemacie szczepień 3+1 i na 27,6% w schemacie szczepień 2+1, a na zapalenie płuc wymagające hospitalizacji na 29,5% w schemacie szczepień 2+1 w okresie obserwacji wynoszącym średnio 25 miesięcy (średnia). Natomiast, skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1 była porównywalna ($p > 0,05$) względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w odniesieniu do redukcji ryzyka zachorowania na zapalenie płuc wymagające hospitalizacji; oszacowano ją na 24,6% w okresie obserwacji wynoszącym średnio 25 miesięcy [46]. Ponadto, częstość występowania zachorowań na zapalenie płuc (ogółem) oszacowano na 13,2/ 1 000 osobo-lat, a na zapalenie płuc wymagające hospitalizacji na 6,0/ 1 000 osobo-lat [46].

W badaniu o akronimie COMPAS [17]-[28] również wykazano, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w schemacie szczepień 3+1 **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zmniejszyło** ryzyko zachorowania na: pierwszy epizod zapalenia płuc według kryteriów WHO, pierwszy epizod bakteryjnego zapalenia płuc, pierwszy epizod potwierdzonego radiologicznie zapalenia płuc, pierwszy epizod zapalenia płuc, którego podejrzenie, wymagało radiologicznego potwierdzenia w okresie obserwacji 22-25 miesięcy [20], [21], [22]. Powyższe wyniki potwierdzają **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większą skuteczność kliniczną** szczepionki PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w schemacie szczepień 3+1.

Ryzyko zachorowania na ostre zapalenie ucha środkowego

Ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego było **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejsze** w grupie dzieci zaszczepionych szczepionką PHiD-CV, zarówno w schemacie 2+1, jak i 3+1 (skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV oszacowano na 5,0% i 14,0%). Podobnie, ryzyko wystąpienia ≥ 1 epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego leczonego antybiotykiem było **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejsze** w grupie dzieci zaszczepionych szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 (skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV oszacowano na 13,5,0%). Powyższe wyniki potwierdzają **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większą skuteczność rzeczywistą** szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych [40], [44], [45] w badaniu o akronimie FinIP [29]-[47]. Natomiast, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) między grupą dzieci szczepionych szczepionką PHiD-CV w schemacie 2+1 (skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV oszacowano na 4,1%) w porównaniu do grupy dzieci szczepionych szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ≥ 1 epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego wymagającego leczenia antybiotykiem. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupą dzieci szczepionych szczepionką PHiD-CV w schemacie 2+1 lub 3+1 (skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV oszacowano na 3,3% i 5,2%) w porównaniu do grupy dzieci szczepionych szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nawrotu ostrego zapalenia ucha środkowego w okresie obserwacji 16 miesięcy [40], [44], [45].

W badaniu o akronimie COMPAS [17]-[28] **skuteczność kliniczna** szczepionki PHiD-CV stosowanej w schemacie szczepień 3+1 była **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większa** od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w odniesieniu do redukcji ryzyka zachorowania na ostre zapalenie ucha środkowego. Skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV w zakresie redukcji ryzyka zachorowania na pierwszy epizod: klinicznie potwierdzonego ostrego zapalenia ucha środkowego oszacowano na 19% (w analizie ITT), ostrego zapalenia ucha środkowego wywołane przez jakikolwiek serotyp pneumokoka na 56% (analiza ATP (PPA) i analiza ITT), ostrego zapalenia ucha środkowego wywołane przez serotyp pneumokoka zawarty w szczepionce PHiD-CV na 67% w analizie ATP (PPA) i na 70% w analizie ITT, w okresie obserwacji ≤ 2 tygodni od przyjęcia 3. dawki w ramach szczepień pierwotnych do ≤ 45 . miesiąca trwania badania w analizie ATP (PPA) i w okresie obserwacji od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych do ≤ 45 . miesiąca trwania badania w analizie ITT [24]-[25]. Powyższe wyniki potwierdziły obliczenia ryzyka względnego (RR) przeprowadzone w niniejszej analizie. Dodatkowo, obliczenia wykazały, że ryzyko względne (RR) było **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejsze** w grupie szczepionej szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1, w porównaniu do grupy otrzymującej szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych, w przypadku wystąpienia pierwszego epizodu bakteriologicznie potwierdzonego ostrego zapalenie ucha środkowego o 23% w analizie ITT.

Natomiast, skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV stosowanej w schemacie szczepień 3+1 była

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.

porównywalna ($p > 0,05$) względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w odniesieniu do redukcji ryzyka zachorowania na pierwszy epizod: klinicznie potwierdzonego ostrego zapalenia ucha środkowego oszacowano na 16% (analiza ATP (PPA)) i ostrego zapalenia ucha środkowego wywołane przez serotypy niewykazujące odporności krzyżowej względem serotypów zawartych w szczepionce PHiD-CV oszacowano na 26% w analizie ATP (PPA) i na 15% w analizie ITT, w analizowanych okresach obserwacji [24]-[25]. Powyższe wyniki potwierdziły obliczenia ryzyka względnego (RR) przeprowadzone w niniejszej analizie.

Analizę wpływu szczepień na ryzyko nosicielstwa pneumokoków przeprowadzono w badaniu o akronimie FinIP [29]-[47]. Skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV stosowanej w schemacie szczepień 3+1 lub 2+1 była **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większa**, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w odniesieniu do redukcji nosicielstwa serotypów pneumokoków zawartych w szczepionce PHiD-CV; oszacowano ją na 29% w okresie obserwacji 25 miesięcy (średnia) [47]. Powyższe wyniki potwierdziły obliczenia ryzyka względnego (RR) przeprowadzone w niniejszej analizie. Dzieci z poszczególnych grup (grupy badanej szczepionej szczepionką PHiD-CV w schemacie 2+1 lub 3+1 vs grupy kontrolnej szczepionej szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w schemacie 2+1 lub 3+1) nie różniły się istotnie statystycznie ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka nosicielstwa pneumokoków po zastosowaniu dwóch lub trzech dawek szczepionki. We wszystkich analizowanych grupach **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszy** odsetek dzieci, które otrzymały dawkę uzupełniającą szczepionki PHiD-CV 3 miesiące oraz 10 miesięcy po przyjęciu 2 lub 3 podstawowych dawek, w porównaniu do odsetka dzieci zaszczepionych szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych, był nosicielem serotypów pneumokoków obecnych w szczepionce PHiD-CV oraz jakichkolwiek serotypów pneumokoków [44].

Natomiast, nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) w różnic w skuteczności szczepionki (VE) PHiD-CV stosowanej w schemacie szczepień 3+1 lub 2+1, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w odniesieniu do redukcji nosicielstwa: jakiegokolwiek serotypu pneumokoka oraz *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* w okresie obserwacji 25 miesięcy (średnia) [47].

Immunogenność szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych analizowano w 5 randomizowanych badaniach [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13] i [29]-[47]. Ze względu na podobną metodykę badań przeprowadzono meta-analizę wyników w schemacie szczepień 3+0 (szczepienie pierwotne). Natomiast, w schematach 2+1 i 3+1 dostępne były wyniki badania o akronimie FinIP [29]-[47].

Wyniki wykazały, że szczepionkę PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów

pneumokokowych, cechowała **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większa immunogenność** mierzona w teście ELISA jako minimalne ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał (skierowanych przeciw serotypom pneumokokowym: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. oraz 6A. i 19A.) w schemacie szczepień 3+0 (szczepienie pierwotne) [1], [2], [4]; [5], [6]; [8], [10], [11]; [12]; [44], oraz w schemacie 3+1 [44] i 2+1 [44]. Szczepionka PHiD-CV okazała się również **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **bardziej immunogenna**, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w zakresie aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 mierzonej w teście OPA wszystkich analizowanych przeciwciał (skierowanych przeciw serotypom pneumokokowym: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. oraz 6A. i 19A.) w schemacie szczepień 3+0 (szczepienie pierwotne) [1], [2], [4]; [5], [6]; [8], [10], [11]; [12].

Profil bezpieczeństwa analizowano w 6 randomizowanych badaniach [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16] i FinIP [29]-[47]. Ze względu na podobną metodykę badań przeprowadzono meta-analizę wyników w schemacie szczepień 3+0 (szczepienie pierwotne). Natomiast, w schematach 2+1 i 3+1 dostępne były wyniki badania o akronimie FinIP [29]-[47] oraz badania o akronimie COMPAS [17]-[28] w schemacie 3+1.

W zakresie profilu bezpieczeństwa szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne) okazała się **porównywalnie** ($p > 0,05$) **bezpieczna i dobrze tolerowana**, co szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji oraz gorączki. Natomiast, szczepionka PHiD-CV stosowana w schemacie szczepień 3+0 (szczepienie pierwotne) wywoływała **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **więcej** działań niepożądanych, takich jak: ospałość, drażliwość lub utrata apetytu, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w okresie obserwacji 4-8 dni od każdego szczepienia [2]; [5]; [8], [10]; [12]; [14], [16]; [44].

Szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie szczepień 3+1 lub 2+1, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **częściej wywoływała**: ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, gorączkę co najmniej 38°C , drażliwość, utratę apetytu lub ospałość w okresie obserwacji 4 dni od każdego szczepienia [44].

Ponadto, szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne) okazała się **porównywalnie** ($p > 0,05$) **bezpieczna i dobrze tolerowana**, co szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w okresie obserwacji 3-5 miesięcy [2]; [5]; [8], [10]; [12]; [14], [16]. Podobny wynik uzyskano w przypadku schematu szczepień 2+1 lub 3+1 w okresie obserwacji 18 miesięcy [44] oraz schematu szczepień 3+1 w okresie obserwacji 33 miesięcy [28].

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.

Podsumowując, szczepionkę PHiD-CV cechuje skuteczność kliniczna i rzeczywista w zakresie zapobiegania inwazyjnej chorobie pneumokokowej, zapaleniu płuc oraz zapaleniu ucha środkowego. Szczepionka PHiD-CV jest również immunogenna, ponieważ indukuje produkcję funkcjonalnych przeciwciał, oraz redukuje nosicielstwo pneumokoków. W zakresie profilu bezpieczeństwa szczepionka PHiD-CV wywołuje więcej działań niepożądanych od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, jednak są to przemijające i typowe dla szczepionek działania niepożądane.

5.2. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1 w populacji ogólnej

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne [48]-[55] dotyczące szczepionki PHiD-CV stosowanej przeciwko pneumokokom i podawanej w dwóch różnych schematach:

- schemat 2+1 – szczepionka podawana w 2., 4. i 11. miesiącu życia,
- schemat 3+1 – szczepionka podawana w 2., 3., 4. i 11. miesiącu życia.

Zidentyfikowano również randomizowane badanie o akronimie FinIP [29]-[47], opisane w rozdziale 5.1., w którym porównywano szczepionkę PHiD-CV podawaną w schematach szczepień 2+1 lub 3+1 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych również podawaną w schematach 2+1 lub 3+1. W niniejszym rozdziale uwzględniono wyniki porównania szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie 2+1 ze schematem 3+1.

Do analizy powyższych dwóch schematów szczepień przeciwko pneumokokom włączono wyniki badania o akronimie FinIP [29]-[47] opisane w rozdziale 5.1. oraz wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego o akronimie 10PN-PD-DIT-002 [48]-[51]. Ze względu na podobną: metodykę badań, charakterystykę populacji, schemat szczepień, analizowane punkty końcowe, okres obserwacji i ocenę w skali *Jadad* (patrz Aneks rozdział 18.4.), możliwa jest meta-analiza wyników dla:

- odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne ($\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$) stężenie ochronne przeciwciał; meta-analiza badań [48]-[51], [29]-[47],
- profilu bezpieczeństwa; meta-analiza badań [48]-[51], [29]-[47].

W kontynuacji badania o akronimie 10PN-PD-DIT-046 BST: 002 [52]-[55] przedstawiono wyniki dotyczące podania dodatkowej dawki szczepionki PHiD-CV w wieku 36-46 miesięcy życia w celu oceny pamięci odpornościowej, wytworzonej w trakcie wcześniejszych szczepień. W badaniu przedstawiono

również wyniki uzyskane przez grupę dzieci wcześniej nieszczepionych, a które w kontynuacji badania o akronimie 10PN-PD-DIT-046 BST: 002 [52]-[55] otrzymały 2 dawki szczepionki PHiD-CV w 36-46 oraz w 38-48 miesiącu życia. Wyniki te nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie, ponieważ nie odpowiadały jej założeniom, które nie dotyczy efektywności klinicznej szczepień wyrównujących oraz nie odpowiadały analizowanym schematom szczepień (dodatkowa dawka). Badanie [48]-[55] przedstawiono w protokołach [48]-[49], [52], w pełnotekstowych artykułach [50], [53], w doniesieniu konferencyjnym [55] oraz w rejestrze badań klinicznych [51]. Wartość dowodowa doniesień konferencyjnych/ abstraktów/ posterów, czy danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, dlatego oparto się głównie na danych z publikacji pełnotekstowych lub protokołach badań zawierających wyniki.

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 [48]-[55]. Skrócona charakterystyka badania o akronimie FinIP [29]-[47] znajduje się w rozdziale 5.1.

5.2.1. Immunogenność szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie 2+1 w populacji ogólnej

W analizie klinicznej wzięto pod uwagę następujące parametry kliniczne z zakresu immunogenności:

- odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne ($\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$) stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA,
- odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (określającej siłę oplaszczania antygeny przez przeciwciało) mierzoną w teście OPA.

5.2.1.1. Immunogenność szczepionki PHiD-CV po 3. dawce (szczepienie pierwotne) podawanej w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PHiD-CV po 2. dawce (szczepienie pierwotne) podawanej w schemacie 2+1 w populacji ogólnej

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

Do analizy surogatu włączono wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych [29]-[47], [48]-[55], opisanych w referencjach [48]-[50], [44].

Tabela 24. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PHiD-CV (2 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.).

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.

Analizowane przeciwciała	Badanie	Grupa badana PHiD-CV 3 dawki [n/N (%)]	Grupa kontrolna PHiD-CV 2 dawki [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV						
Anty-1	[48]-[50]	149/ 151 (98,7)	149/ 153 (97,4)	>0,05	1,01 [0,98; 1,06]	-
	[44]	208/ 208 (100)	201/ 205 (98,0)	>0,05	1,02 [0,995; 1,05]	-
	Suma	357/ 359 (99,4)	350/ 358 (97,8)	0,09	1,02 [0,997; 1,04]	-
Meta-analiza [48]-[50]; [44]						
Anty-4	[48]-[50]	152/ 153 (99,3)	150/ 153 (98,0)	>0,05	1,01 [0,98; 1,05]	-
	[44]	207/ 208 (99,5)	202/ 204 (99,0)	>0,05	1,01 [0,98; 1,03]	-
	Suma	359/ 361 (99,4)	352/ 357 (98,6)	0,25	1,01 [0,99; 1,02]	-
Meta-analiza [48]-[50]; [44]						
Anty-5	[48]-[50]	149/ 149 (100)	146/ 152 (96,1)	<0,05	1,04 [1,005; 1,09]	26 [12; 73]
	[44]	208/ 208 (100)	201/ 204 (98,5)	>0,05	1,01 [0,99; 1,04]	-
	Suma	357/ 357 (100)	347/ 356 (97,5)	0,02	1,03 [1,004; 1,05]	40 [22; 75]
Meta-analiza [48]-[50]; [44]						
Anty-6B	[48]-[50]	94/ 149 (63,1)	83/ 149 (55,7)	>0,05	1,13 [0,94; 1,37]	-
	[44]	165/ 208 (79,5)	136/ 205 (66,3)	<0,05	1,20 [1,06; 1,35]	8 [5; 23]
	Suma	259/ 357 (72,5)	219/ 354 (61,9)	0,003	1,17 [1,06; 1,30]	10 [6; 27]
Meta-analiza [48]-[50]; [44]						
Anty-7F	[48]-[50]	151/ 152 (99,3)	148/ 153 (96,7)	>0,05	1,03 [0,99; 1,07]	-
	[44]	209/ 209 (100)	202/ 205 (98,5)	>0,05	1,01 [0,99; 1,04]	-
	Suma	360/ 361 (99,7)	350/ 358 (97,8)	0,04	1,02 [1,001; 1,04]	52 [25; 235]
Meta-analiza [48]-[50]; [44]						
Anty-9V	[48]-[50]	152/ 153 (99,3)	142/ 152 (93,4)	<0,05	1,06 [1,02; 1,13]	17 [9; 47]
	[44]	207/ 208 (99,5)	201/ 205 (98,0)	>0,05	1,01 [0,99; 1,05]	-
	Suma	359/ 361 (99,4)	343/ 357 (96,1)	0,19	1,04 [0,98; 1,09]	-
Meta-analiza [48]-[50]; [44]						
Anty-14	[48]-[50]	152/ 152 (100)	146/ 152 (96,1)	<0,05	1,04 [1,01; 1,09]	26 [12; 71]
	[44]	209/ 209 (100)	202/ 205 (98,5)	>0,05	1,01 [0,99; 1,04]	-
	Suma	361/ 361 (100)	348/ 357 (97,5)	0,02	1,03 [1,004; 1,05]	40 [22; 76]
Meta-analiza [48]-[50]; [44]						
Anty-18C	[48]-[50]	152/ 153 (99,3)	146/ 152 (96,1)	>0,05	1,03 [0,999; 1,08]	-
	[44]	207/ 209 (99,0)	203/ 205 (99,0)	>0,05	1,00 [0,97; 1,03]	-
	Suma	359/ 362 (99,2)	349/ 361 (96,7)	0,43	1,01 [0,98; 1,05]	-
Meta-analiza [48]-[50]; [44]						
Anty-19F	[48]-[50]	146/ 152 (96,1)	141/ 152 (92,8)	>0,05	1,04 [0,98; 1,10]	-
	[44]	206/ 209 (98,6)	200/ 205 (97,6)	>0,05	1,01 [0,98; 1,05]	-
	Suma	352/ 361 (97,5)	341/ 357 (95,5)	0,15	1,02 [0,99; 1,05]	-
Meta-analiza [48]-[50]; [44]						
Anty-23F	[48]-[50]	118/ 152 (77,6)	106/ 153 (69,3)	>0,05	1,12 [0,98; 1,29]	-
	[44]	175/ 208 (84,1)	158/ 205 (77,1)	>0,05	1,09 [0,99; 1,21]	-
	Suma	293/ 360 (81,4)	264/ 358 (73,7)	0,01	1,10 [1,02; 1,19]	14 [8; 65]
Meta-analiza [48]-[50]; [44]						
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)						
Anty-6A	[48]-[50]	35/ 146 (24,0)	30/ 150 (20,0)	>0,05	1,20 [0,78; 1,84]	-
	[44]	80/ 208 (38,5)	57/ 203 (28,1)	<0,05	1,37 [1,04; 1,81]	10 [6; 80]
	Suma	115/ 354 (32,5)	87/ 353 (24,6)	0,02	1,31 [1,04; 1,66]	13 [7; 85]
Meta-analiza [48]-[50]; [44]						
Anty-19A	[48]-[50]	80/ 150 (53,3)	64/ 150 (42,7)	>0,05	1,25 [0,99; 1,59]	-
	[44]	86/ 208 (41,3)	86/ 204 (42,2)	>0,05	0,98 [0,78; 1,23]	-
	Suma	166/ 358 (46,4)	150/ 354 (42,4)	0,28	1,10 [0,93; 1,29]	-
Meta-analiza [48]-[50]; [44]						

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie szczepień 3+0 (szczepienie pierwotne) okazała się **porównywalnie** ($p > 0,05$) **immunogenna** co szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie szczepień 2+0 (szczepienie pierwotne) w zakresie indukcji produkcji przeciwciał:

- anty-1 ($p = 0,09$; *Cochran Q* = 0,12; *df* = 1; $p = 0,73$),
- anty-4 ($p = 0,25$; *Cochran Q* = 0,30; *df* = 1; $p = 0,59$),
- anty-9 ($p = 0,19$; *Cochran Q* = 4,62; *df* = 1; $p = 0,03$),

- anty-18C ($p=0,43$; *Cochran* $Q=3,31$; $df=1$; $p=0,07$),
- anty-19F ($p=0,15$; *Cochran* $Q=0,81$; $df=1$; $p=0,37$),
- anty-19A ($p=0,28$; *Cochran* $Q=2,08$; $df=1$; $p=0,15$).

Zatem, w obu porównywanych schematach szczepień pierwotnych podobny odsetek dzieci osiągał zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał.

Natomiast, **szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie szczepień 3+0 (szczepienie pierwotne) okazała się istotnie statystycznie ($p<0,05$) bardziej immunogenna od szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie szczepień 2+0 (szczepienie pierwotne) w zakresie indukcji produkcji przeciwciał:**

- anty-5 ($p=0,02$; *Cochran* $Q=1,85$; $df=1$; $p=0,17$),
- anty-6B ($p=0,003$; *Cochran* $Q=0,23$; $df=1$; $p=0,63$),
- anty-7F ($p=0,04$; *Cochran* $Q=0,44$; $df=1$; $p=0,51$),
- anty-14 ($p=0,02$; *Cochran* $Q=1,89$; $df=1$; $p=0,17$),
- anty-23F ($p=0,01$; *Cochran* $Q=0,10$; $df=1$; $p=0,75$),
- anty-6A ($p=0,02$; *Cochran* $Q=0,26$; $df=1$; $p=0,61$).

Obliczono, że zastosowanie w ramach szczepień pierwotnych trzech dawek szczepionki PHiD-CV, zamiast dwóch dawek, spowoduje, że 1 dziecko na:

- 40 dzieci osiągnie minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-5 i anty-14,
- 10 dzieci osiągnie minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-6B,
- 52 dzieci osiągnie minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-7F,
- 14 dzieci osiągnie minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-23F,
- 13 dzieci osiągnie minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-6A,

w okresie obserwacji 1 miesiąca po podaniu ostatniej dawki szczepionki.

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 analizowanych przeciwciał

Do analizy surogatu włączono wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego [48]-[55], opisane w referencjach [48]-[50].

Tabela 25. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PHiD-CV (2 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [48]-[50].

Analizowane miano przeciwciała	Grupa badana PHiD-CV 3 dawki [n/N (%)]	Grupa kontrolna PHiD-CV 2 dawki [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV					
Opsono-1	83/ 132 (62,9)	79/ 130 (60,8)	>0,05	1,03 [0,85; 1,26]	-
Opsono-4	131/ 132 (99,2)	134/ 134 (100)	>0,05	0,99 [0,96; 1,03]	-
Opsono-5	118/ 130 (90,8)	109/ 132 (82,6)	>0,05	1,10 [0,999; 1,22]	-
Opsono-6B	112/ 126 (88,9)	93/ 125 (74,4)	<0,05	1,19 [1,06; 1,36]	7 [5; 20]
Opsono-7F	129/ 131 (98,5)	115/ 127 (90,6)	<0,05	1,09 [1,03; 1,17]	13 [7; 37]
Opsono-9V	132/ 132 (100)	134/ 134 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0,00]	-
Opsono-14	131/ 131 (100)	130/ 132 (98,5)	>0,05	1,02 [0,98; 1,05]	-

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.

Analizowane miano przeciwciała	Grupa badana PHiD-CV 3 dawki [n/N (%)]	Grupa kontrolna PHiD-CV 2 dawki [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Opsono-18C	126/ 131 (96,2)	111/ 134 (82,8)	<0,05	1,16 [1,07; 1,28]	8 [5; 16]
Opsono-19F	120/ 128 (93,8)	114/ 131 (87,0)	>0,05	1,08 [0,99; 1,18]	-
Opsono-23F	126/ 129 (97,7)	113/ 131 (86,3)	<0,05	1,13 [1,06; 1,23]	9 [6; 20]
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)					
Opsono-6A	69/ 121 (57,0)	51/ 128 (39,8)	<0,05	1,43 [1,10; 1,87]	6 [4; 22]
Opsono-19A	46/ 130 (35,4)	17/ 133 (12,8)	<0,05	2,77 [1,70; 4,58]	5 [4; 8]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Zastosowanie w grupie badanej trzech dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki PHiD-CV, zamiast dwóch dawek (szczepienie pierwotne) w grupie kontrolnej, istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększyło odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał: anty-6B, anty-7F, anty-18C, anty-23F, anty-6A, anty-19A [48]-[50]. Przeprowadzone obliczenia wskazują, że zastosowanie w ramach szczepień pierwotnych trzech dawek szczepionki PHiD-CV, zamiast dwóch dawek, spowoduje, że 1 dziecko na:

- 7 dzieci osiągnie aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-6B,
- 13 dzieci osiągnie aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-7F,
- 8 dzieci osiągnie aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-18C,
- 9 dzieci osiągnie aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-19F,
- 6 dzieci osiągnie aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-6A,
- 5 dzieci osiągnie aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-19A,

w okresie obserwacji 1 miesiąca po ostatnim szczepieniu.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie do immunogenności szczepionki PHiD-CV mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał: anty-1, anty-4, anty-5, anty-9V, anty-14, anty-19F [48]-[50].

5.2.1.2. Immunogenność szczepionki PHiD-CV po 4. dawce (uzupełniającej) podawanej w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PHiD-CV po 3. dawce (uzupełniającej) podawanej w schemacie 2+1 w populacji ogólnej

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

Do analizy surogatu włączono wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych [29]-[47], [48]-[55], opisanych w referencjach [48]-[50], [44].

Tabela 26. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PHiD-CV (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.).

5.2. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1 w populacji ogólnej

Analizowane przeciwciała	Badanie	Grupa badana PHiD-CV 4 dawki [n/N (%)]	Grupa kontrolna PHiD-CV 3 dawki [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV						
Anty-1	[48]-[50]	147/147 (100)	155/156 (99,4)	>0,05	1,01 [0,97; 1,03]	-
	[44]	189/189 (100)	193/193 (100)	>0,05	1,00 [0,98; 1,02]^	-
	Suma	336/336 (100)	348/349 (99,7)	0,64	1,00 [0,99; 1,01]	-
Anty-4	[48]-[50]	147/147 (100)	155/155 (100)	>0,05	1,00 [0,97; 1,03]^	-
	[44]	189/189 (100)	193/193 (100)	>0,05	1,00 [0,98; 1,02]^	-
	Suma	336/336 (100)	348/348 (100)	0,99	1,00 [0,996; 1,004]	-
Anty-5	[48]-[50]	147/147 (100)	155/155 (100)	>0,05	1,00 [0,97; 1,03]^	-
	[44]	188/189 (99,5)	193/193 (100)	>0,05	0,99 [0,97; 1,02]	-
	Suma	335/336 (99,7)	348/348 (100)	0,62	1,00 [0,99; 1,01]	-
Anty-6B	[48]-[50]	142/147 (96,6)	138/156 (88,5)	<0,05	1,09 [1,03; 1,18]	13 [7; 43]
	[44]	179/189 (94,7)	187/193 (96,9)	>0,05	0,98 [0,93; 1,02]	-
	Suma	321/336 (95,5)	325/349 (93,1)	0,60	1,03 [0,92; 1,15]	-
Anty-7F	[48]-[50]	147/147 (100)	156/156 (100)	>0,05	1,00 [0,97; 1,03]^	-
	[44]	189/189 (100)	193/193 (100)	>0,05	1,00 [0,98; 1,02]^	-
	Suma	336/336 (100)	349/349 (100)	0,99	1,00 [0,996; 1,004]	-
Anty-9V	[48]-[50]	147/147 (100)	155/156 (99,4)	>0,05	1,01 [0,97; 1,03]	-
	[44]	188/188 (100)	193/193 (100)	>0,05	1,00 [0,98; 1,02]^	-
	Suma	335/335 (100)	348/349 (99,7)	0,64	1,00 [0,99; 1,01]	-
Anty-14	[48]-[50]	145/147 (98,6)	155/156 (99,4)	>0,05	0,99 [0,96; 1,02]	-
	[44]	189/189 (100)	192/193 (99,5)	>0,05	1,01 [0,98; 1,03]	-
	Suma	334/336 (99,4)	347/349 (99,4)	0,97	1,00 [0,98; 1,02]	-
Anty-18C	[48]-[50]	146/147 (99,3)	156/156 (100)	>0,05	0,99 [0,97; 1,02]	-
	[44]	187/189 (98,9)	193/193 (100)	>0,05	0,99 [0,96; 1,01]	-
	Suma	333/336 (99,1)	349/349 (100)	0,30	0,99 [0,97; 1,01]	-
Anty-19F	[48]-[50]	144/147 (98,0)	150/156 (96,2)	>0,05	1,02 [0,97; 1,07]	-
	[44]	189/189 (100)	192/193 (99,5)	>0,05	1,01 [0,98; 1,03]	-
	Suma	333/336 (99,1)	342/349 (98,0)	0,29	1,01 [0,99; 1,03]	-
Anty-23F	[48]-[50]	141/147 (95,9)	148/154 (96,1)	>0,05	1,00 [0,95; 1,05]	-
	[44]	179/189 (94,7)	188/193 (97,4)	>0,05	0,97 [0,93; 1,01]	-
	Suma	320/336 (95,2)	336/347 (96,8)	0,29	0,98 [0,95; 1,01]	-
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)						
Anty-6A	[48]-[50]	107/147 (72,8)	98/154 (63,6)	>0,05	1,14 [0,98; 1,34]	-
	[44]	145/189 (76,7)	150/193 (77,7)	>0,05	0,99 [0,88; 1,10]	-
	Suma	252/336 (75,0)	248/347 (71,5)	0,30	1,05 [0,96; 1,15]	-
Anty-19A	[48]-[50]	122/147 (83,0)	127/156 (81,4)	>0,05	1,02 [0,92; 1,14]	-
	[44]	158/188 (84,0)	167/193 (86,5)	>0,05	0,97 [0,89; 1,06]	-
	Suma	280/335 (83,6)	294/349 (84,2)	0,81	0,99 [0,93; 1,06]	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty zerowej.

Szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie szczepień 3+1 okazała się **porównywalnie** ($p > 0,05$) **immunogenna** względem szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie szczepień 2+1 w zakresie indukcji produkcji wszystkich analizowanych przeciwciał:

- anty-1 ($p=0,64$; *Cochran Q*=1,54; *df*=1; $p=0,22$),
- anty-4 ($p=0,99$; *Cochran Q*=0,00004; *df*=1; $p=0,99$),
- anty-5 ($p=0,62$; *Cochran Q*=1,11; *df*=1; $p=0,29$),
- anty-6B ($p=0,60$; *Cochran Q*=8,65; *df*=1; $p=0,03$),

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.

- anty-7F (p=0,99; Cochran Q=0,0001; df=1; p=0,99),
- anty-9V (p=0,64; Cochran Q=1,53; df=1; p=0,22),
- anty-14 (p=0,97; Cochran Q=0,90; df=1; p=0,34),
- anty-18C (p=0,30; Cochran Q=0,08; df=1; p=0,78),
- anty-19F (p=0,29; Cochran Q=0,78; df=1; p=0,38),
- anty-23F (p=0,29; Cochran Q=0,70; df=1; p=0,40),
- anty-6A (p=0,30; Cochran Q=2,39; df=1; p=0,12),
- anty-19A (p=0,81; Cochran Q=0,51; df=1; p=0,48).

Zatem, podobny odsetek dzieci osiągał zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał w obu porównywanych schematach szczepień w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia dawki uzupełniającej.

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 analizowanych przeciwciał

Do analizy surogatu włączono wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego [48]-[55] opisane w referencjach [48]-[50].

Tabela 27. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PHiD-CV (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [48]-[50].

Analizowane miano przeciwciała	Grupa badana PHiD-CV 4 dawki [n/N (%)]	Grupa kontrolna PHiD-CV 3 dawki [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV					
Opsono-1	98/ 126 (77,8)	106/ 131 (80,9)	>0,05	0,96 [0,94; 1,09]	-
Opsono-4	100/ 101 (99,0)	121/ 125 (96,8)	>0,05	1,02 [0,97; 1,08]	-
Opsono-5	118/ 121 (97,5)	116/ 133 (87,2)	<0,05	1,12 [1,05; 1,22]	10 [6; 25]
Opsono-6B	93/ 103 (90,3)	107/ 132 (81,1)	<0,05	1,11 [1,001; 1,24]	11 [6; 2525]
Opsono-7F	109/ 109 (100)	128/ 128 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0,00]	-
Opsono-9V	109/ 109 (100)	129/ 129 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0,00]	-
Opsono-14	101/ 101 (100)	107/ 107 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0,00]	-
Opsono-18C	128/ 130 (98,5)	133/ 136 (97,8)	>0,05	1,01 [0,96; 1,05]	-
Opsono-19F	124/ 129 (96,1)	126/ 131 (96,2)	>0,05	1,00 [0,94; 1,06]	-
Opsono-23F	119/ 121 (98,3)	124/ 134 (92,5)	<0,05	1,06 [1,01; 1,14]	18 [9; 140]
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)					
Opsono-6A	72/ 105 (68,6)	60/ 105 (57,1)	>0,05	1,20 [0,97; 1,49]	-
Opsono-19A	54/ 116 (46,6)	29/ 119 (24,4)	<0,05	1,91 [1,33; 2,78]	5 [3; 10]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W referencyjnym badaniu klinicznym [48]-[55] wykazano, że zastosowanie w grupie badanej czterech dawek szczepionki PHiD-CV, zamiast trzech dawek w grupie kontrolnej, **istotnie statystycznie** (p<0,05) **zwiększało odsetek dzieci, które osiągały aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał: anty-5, anty-6B, anty-23F, anty-19A** [48]-[50]. Obliczenia wskazują, że zastosowanie czterech dawek szczepionki PHiD-CV, zamiast trzech dawek, spowoduje, że 1 dziecko na:

- 10 dzieci osiągnie aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-5,

5.2. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1 w populacji ogólnej

- 11 dzieci osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-6B,
- 18 dzieci osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-23F,
- 5 dzieci osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-19A, w okresie obserwacji 1 miesiąca po przyjęciu dawki uzupełniającej.

Ponadto, stwierdzono **brak istotnych statystycznie różnic** ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności szczepionki PHiD-CV, podawanej w schemacie szczepień 3+1 w porównaniu do schematu 2+1, mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał: anty-1, anty-4, anty-7F, anty-9V, anty-14, anty-18C, anty-19F, anty-6A [48]-[50].

5.2.2. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie szczepień 3+1 w porównaniu do szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie szczepień 2+1 w populacji ogólnej

Do analizy profilu bezpieczeństwa włączono wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych [48]-[55], [29]-[47], opisanych w referencjach [48]-[49], [44]. Analizowano ryzyko wystąpienia:

- ciężkich działań niepożądanych po szczepieniu pierwotnym oraz po dawce uzupełniającej w badaniu [49] i po dawce uzupełniającej w badaniu [44],
- określonych działań niepożądanych: bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$, ospałości, drażliwości, utraty apetytu po szczepieniu pierwotnym oraz po dawce uzupełniającej; meta-analiza badań [48]-[49], [44].

5.2.2.1. Profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu trzech dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki PHiD-CV w porównaniu do dwóch dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki PHiD-CV

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono w referencjach [49], [44].

Tabela 28. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PHiD-CV (2 dawki) – wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych po zaszczepieniu – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły określone działania niepożądane; okres obserwacji – 4 dni po każdym szczepieniu [n (%)].

Analizowane działania niepożądane	Badanie	Grupa badana PHiD-CV 3 dawki [n/N (%)]	Grupa kontrolna PHiD-CV 2 dawki [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*	
Ból w miejscu iniekcji	[49]	110/ 176 (62,5)	92/ 175 (52,6)	>0,05	1,19 [0,99; 1,43]	-	
	[44]	1 163/ 1 846 (63,0)	790/ 1 303 (60,6)	>0,05	1,04 [0,98; 1,10]	-	
	Meta-analiza [49], [44]		Suma	1 273/ 2 022 (63,0)	882/ 1 478 (59,7)	0,06	1,05 [0,998; 1,11]
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	[49]	135/ 176 (76,7)	137/ 175 (78,3)	>0,05	0,98 [0,87; 1,10]	-	
	[44]	1 414/ 1 846 (76,6)	923/ 1 303 (70,8)	<0,05	1,08 [1,04; 1,13]	18 [12; 38]	
	Meta-analiza [49], [44]						

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.

Analizowane działania niepożądane	Badanie	Grupa badana PHiD-CV 3 dawki [n/N (%)]	Grupa kontrolna PHiD-CV 2 dawki [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
	Suma	1 549/ 2 022 (76,6)	1 060/ 1 478 (71,7)	0,001	1,07 [1,03; 1,11]	21 [13; 52]
Obrzęk w miejscu iniekcji	[49]	105/ 176 (59,7)	111/ 175 (63,4)	>0,05	0,94 [0,80; 1,11]	-
	[44]	1 098/ 1 846 (59,5)	707/ 1 303 (54,3)	<0,05	1,10 [1,03; 1,17]	20 [12; 59]
	Meta-analiza [49], [44]					
	Suma	1 203/ 2 022 (59,5)	818/ 1 478 (55,3)	0,63	1,04 [0,90; 1,20]	-
Gorączka $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	[49]	116/ 176 (65,9)	108/ 175 (61,7)	>0,05	1,07 [0,91; 1,25]	-
	[44]	819/ 1 846 (44,4)	521/ 1 303 (40,0)	<0,05	1,11 [1,02; 1,21]	23 [13; 115]
	Meta-analiza [49], [44]					
	Suma	935/ 2 022 (46,2)	629/ 1 478 (42,6)	0,01	1,10 [1,02; 1,19]	28 [15; 287]
Drażliwość	[49]	158/ 176 (89,8)	149/ 175 (85,1)	>0,05	1,05 [0,97; 1,15]	-
	[44]	1 697/ 1 846 (91,9)	1 118/ 1 303 (85,8)	<0,05	1,07 [1,04; 1,10]	17 [12; 26]
	Meta-analiza [49], [44]					
	Suma	1 855/ 2 022 (91,7)	1 267/ 1 478 (85,7)	<0,0001	1,07 [1,04; 1,10]	17 [13; 26]
Utrata apetytu	[49]	88/ 176 (50,0)	81/ 175 (46,3)	>0,05	1,08 [0,87; 1,34]	-
	[44]	858/ 1 846 (46,5)	521/ 1 303 (40,0)	<0,05	1,16 [1,07; 1,26]	16 [11; 34]
	Meta-analiza [49], [44]					
	Suma	946/ 2 022 (46,8)	602/ 1 478 (40,7)	0,0003	1,15 [1,07; 1,25]	17 [11; 37]
Ospałość	[49]	130/ 176 (73,9)	130/ 175 (74,3)	>0,05	0,99 [0,88; 1,13]	-
	[44]	1 395/ 1 846 (75,6)	909/ 1 303 (69,8)	<0,05	1,08 [1,04; 1,13]	18 [12; 38]
	Meta-analiza [49], [44]					
	Suma	1 525/ 2 022 (75,4)	1 039/ 1 478 (70,3)	0,0008	1,07 [1,03; 1,12]	20 [13; 47]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Zastosowanie trzech dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki PHiD-CV w grupie badanej, w porównaniu do dwóch dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki PHiD-CV w grupie kontrolnej, wiązało się z **istotnie statystycznie większym** ($p < 0,05$) **ryzykiem** wystąpienia po szczepieniu:

- zacerwienia w miejscu iniekcji ($p = 0,001$; *Cochran* $Q = 2,57$; $df = 1$; $p = 0,11$),
- gorączki co najmniej $38,5^{\circ}\text{C}$ ($p = 0,01$; *Cochran* $Q = 0,18$; $df = 1$; $p = 0,67$),
- drażliwości ($p < 0,0001$; *Cochran* $Q = 0,14$; $df = 1$; $p = 0,71$),
- utraty apetytu ($p = 0,0003$; *Cochran* $Q = 0,38$; $df = 1$; $p = 0,54$),
- ospałości ($p = 0,0008$; *Cochran* $Q = 1,63$; $df = 1$; $p = 0,20$).

Przeprowadzone obliczenia wskazują, że zastosowanie w ramach szczepień pierwotnych trzech dawek szczepionki PHiD-CV, w porównaniu do dwóch dawek szczepionki PHiD-CV, wśród:

- 21 dzieci spowoduje u 1 z nich wystąpienie zacerwienia w miejscu iniekcji,
- 28 dzieci spowoduje u 1 z nich wystąpienie gorączki,
- 17 dzieci spowoduje u 1 z nich wystąpienie drażliwości lub utraty apetytu,
- 20 dzieci spowoduje u 1 z nich wystąpienie ospałości,

w okresie obserwacji 4 dni od każdego zaszczepienia [49], [44].

Trzy dawki (szczepienie pierwotne) szczepionki PHiD-CV w grupie badanej, w porównaniu do dwóch dawek (szczepienie pierwotne) w grupie kontrolnej, **nie wpływały istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: ból w miejscu iniekcji ($p = 0,06$; *Cochran* $Q = 1,93$; $df = 1$; $p = 0,16$) lub obrzęk w miejscu iniekcji ($p = 0,63$; *Cochran* $Q = 2,88$; $df = 1$; $p = 0,09$) [49], [44].

5.2. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1 w populacji ogólnej

5.2.2.2. Profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki PHiD-CV w porównaniu do 3. dawki (uzupełniającej) szczepionki PHiD-CV

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono w referencjach [48]-[49], [44].

Tabela 29. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PHiD-CV (3 dawki) – wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych po zaszczepieniu – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły określone działania niepożądane; okres obserwacji – 4 dni po szczepieniu [n (%)].

Analizowane działania niepożądane	Badanie	Grupa badana PHiD-CV 4 dawki [n/N (%)]	Grupa kontrolna PHiD-CV 3 dawki [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Ból w miejscu iniekcji	[48]-[49]	93/ 169 (55,0)	103/ 174 (59,2)	>0,05	0,93 [0,77; 1,12]	-
	[44]	888/ 1 758 (50,5)	710/ 1 258 (56,4)	<0,05	0,89 [0,84; 0,96]	17 [11; 44]
	Meta-analiza [48]-[49], [44]					
	Suma	981/ 1 927 (50,9)	813/ 1 432 (56,8)	0,0009	0,90 [0,84; 0,96]	18 [11; 41]
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	[48]-[49]	115/ 169 (68,0)	118/ 174 (67,8)	>0,05	1,00 [0,87; 1,16]	-
	[44]	913/ 1 758 (51,9)	702/ 1 258 (55,8)	<0,05	0,93 [0,87; 0,995]	26 [14; 387]
	Meta-analiza [48]-[49], [44]					
	Suma	1 028/ 1 927 (53,3)	820/ 1 432 (57,3)	0,046	0,94 [0,88; 0,999]	26 [14; 195]
Obrzęk w miejscu iniekcji	[48]-[49]	99/ 169 (58,6)	97/ 174 (55,7)	>0,05	1,05 [0,87; 1,26]	-
	[44]	716/ 1 758 (40,7)	586/ 1 258 (46,6)	<0,05	0,87 [0,81; 0,95]	18 [11; 45]
	Meta-analiza [48]-[49], [44]					
	Suma	815/ 1 927 (42,3)	683/ 1 432 (47,7)	0,50	0,94 [0,79; 1,12]	-
Gorączka $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	[48]-[49]	78/ 169 (46,2)	96/ 174 (55,2)	>0,05	0,84 [0,68; 1,03]	-
	[44]	391/ 1 757 (22,3)	333/ 1 257 (26,5)	<0,05	0,84 [0,74; 0,95]	24 [14; 88]
	Meta-analiza [48]-[49], [44]					
	Suma	469/ 1 926 (24,4)	429/ 1 431 (30,0)	0,002	0,84 [0,75; 0,94]	18 [12; 39]
Drażliwość	[48]-[49]	104/ 169 (61,5)	113/ 174 (64,9)	>0,05	0,95 [0,80; 1,11]	-
	[44]	1 124/ 1 757 (64,0)	816/ 1 257 (64,9)	>0,05	0,99 [0,93; 1,04]	-
	Meta-analiza [48]-[49], [44]					
	Suma	1 228/ 1 926 (63,8)	929/ 1 431 (64,9)	0,47	0,98 [0,93; 1,03]	-
Utrata apetytu	[48]-[49]	56/ 169 (33,1)	61/ 174 (35,1)	>0,05	0,95 [0,70; 1,27]	-
	[44]	549/ 1 757 (31,1)	411/ 1 257 (32,7)	>0,05	0,96 [0,86; 1,06]	-
	Meta-analiza [48]-[49], [44]					
	Suma	605/ 1 926 (31,4)	472/ 1 431 (33,0)	0,36	0,95 [0,86; 1,05]	-
Ospalność	[48]-[49]	79/ 169 (46,7)	97/ 174 (55,7)	>0,05	0,84 [0,68; 1,03]	-
	[44]	721/ 1 757 (41,0)	561/ 1 257 (44,6)	<0,05	0,92 [0,85; 0,999]	28 [14; 7 172]
	Meta-analiza [48]-[49], [44]					
	Suma	800/ 1 926 (41,5)	658/ 1 431 (46,0)	0,02	0,91 [0,84; 0,98]	23 [13; 95]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Zastosowanie 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki PHiD-CV w grupie badanej, w porównaniu do 3. dawki (uzupełniającej) szczepionki PHiD-CV w grupie kontrolnej, wiązało się z **istotnie statystycznie mniejszym** ($p < 0,05$) **ryzykiem** wystąpienia po szczepieniu:

- bólu w miejscu iniekcji ($p = 0,0009$; *Cochran Q* = 0,14; $df = 1$; $p = 0,70$),
- zaczerwienienia w miejscu iniekcji ($p = 0,046$; *Cochran Q* = 0,86; $df = 1$; $p = 0,35$),
- gorączki co najmniej $38,5^{\circ}\text{C}$ ($p = 0,002$; *Cochran Q* = 0,001; $df = 1$; $p = 0,97$),
- ospałości ($p = 0,02$; *Cochran Q* = 0,65; $df = 1$; $p = 0,42$).

Przeprowadzone obliczenia wskazują, że zastosowanie 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki PHiD-CV, w porównaniu do 3. dawki (uzupełniającej) szczepionki PHiD-CV, wśród:

- 18 dzieci spowoduje u 1 z nich wystąpienie bólu w miejscu iniekcji lub gorączki,

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.

- 26 dzieci spowoduje u 1 z nich wystąpienie zaczerwienienia w miejscu iniekcji,
 - 23 dzieci spowoduje u 1 z nich wystąpienie ospałości,
- w okresie obserwacji 4 dni od zaszczepienia [48]-[49], [44].

Natomiast, 4. dawka (uzupełniająca) szczepionki PHiD-CV w grupie badanej, w porównaniu do 3. dawki (uzupełniającej) w grupie kontrolnej, **nie wpływały istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: obrzęk w miejscu iniekcji ($p = 0,50$; *Cochran* $Q = 3,25$; $df = 1$; $p = 0,07$), drażliwość ($p = 0,047$; *Cochran* $Q = 0,20$; $df = 1$; $p = 0,65$), utrata apetytu ($p = 0,36$; *Cochran* $Q = 0,005$; $df = 1$; $p = 0,95$) [48]-[49], [44].

Tabela 30. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PHiD-CV (3 dawki) (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane); okres obserwacji – w okresie obserwacji 3 miesięcy po szczepieniu pierwotnym i 1 miesiąca po dawce uzupełniającej w badaniu [49] oraz 18 miesięcy w badaniu [44].

Analizowane działanie niepożądane	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PHiD-CV [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH/NNT [CI 95%]
Ciężkie działania niepożądane	Szczepienie pierwotne (grupa badana 3 dawki vs grupa kontrolna 2 dawki)					
	[49]	7/ 176 (4,0)	5/ 175 (2,9)	>0,05	1,39 [0,48; 4,09]	-
	Dawka uzupełniająca (grupa badana 4. dawka vs grupa kontrolna 3. dawka)					
	[49]	1/ 171 (0,6)	2/ 174 (1,1)	>0,05	0,51 [0,07; 3,85]	-
	[44]	163/ 1 849 (8,8)	96/ 1 316 (7,3)	>0,05	1,21 [0,95; 1,54]	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Szczepionka PHiD-CV podawana w grupie badanej w 3 dawkach (szczepienie pierwotne), nie wpływała **istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, w porównaniu do szczepionki PHiD-CV podawanej w grupie kontrolnej w 2 dawkach (szczepienie pierwotne) w okresie obserwacji 3 miesięcy.

Natomiast, 4. dawka (uzupełniająca) szczepionki PHiD-CV w grupie badanej, w porównaniu do 3. dawki (uzupełniającej) w grupie kontrolnej, **nie wpływały istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w okresie obserwacji 1 miesiąca w badaniu [49] oraz 18 miesięcy w badaniu [44].

5.2.3. Podsumowanie wyników analizy klinicznej stosowania szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie szczepień 3+1 w porównaniu do szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie szczepień 2+1 w populacji ogólnej

Przeprowadzona meta-analiza dwóch randomizowanych badań klinicznych [29]-[47], [48]-[55], wykazała, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie trzech dawek szczepień pierwotnych, zamiast szczepionki PHiD-CV w schemacie dwóch dawek szczepień pierwotnych, przed osiągnięciem 6. miesiąca życia, nie wpływało istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na immunogenność szczepionki mierzoną

w teście ELISA za pomocą minimalnego stężenia ochronnego ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) przeciwciał skierowanych przeciw antygenom serotypów pneumokokowych: 1., 4., 9V., 18C., 19F. i 19A. Natomiast, w przypadku antygenów: 5., 6B., 7F., 14., 23F. i 6A. zastosowanie trzech dawek szczepionki, w porównaniu do dwóch dawek szczepionki, istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększało odsetek dzieci, które osiągnęły zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał [48]-[50], [44]. **Oznacza to, że trzy dawki szczepionki PHiD-CV są bardziej immunogenne od dwóch dawek szczepionki PHiD-CV, podanych przed ukończeniem 6. miesiąca życia w ramach szczepień pierwotnych, i indukują pożądaną odpowiedź układu odpornościowego u dzieci w zakresie produkcji analizowanych przeciwciał.**

W badaniu [48]-[55] wykazano również brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami (szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie trzech dawek szczepień pierwotnych, w porównaniu do szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie dwóch dawek szczepień pierwotnych, przed osiągnięciem 6. miesiąca życia) w zakresie immunogenności szczepionki PHiD-CV mierzonej w teście OPA w oparciu o aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał: anty-1, anty-4, anty-5, anty-9V, anty-14, anty-19F [48]-[50]. W badaniu [48]-[55] wykazano także, że trzy dawki szczepionki, w porównaniu do dwóch dawek, istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększają odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał: anty-6B, anty-7F, anty-18C, anty-23F, anty-6A i anty-19A [48]-[50]. **Powyższe wyniki wskazują, że trzy dawki szczepionki PHiD-CV są bardziej immunogenne od dwóch dawek szczepionki PHiD-CV podanych w ramach szczepień pierwotnych przed ukończeniem 6. miesiąca życia, indukując pożądaną odpowiedź układu odpornościowego u dzieci również w odniesieniu do funkcjonalności wyprodukowanych przeciwciał (ich zdolności do opłaszczania antygenów pneumokokowych).**

Porównując wyniki dla dawek uzupełniających, przeprowadzona meta-analiza badań klinicznych [29]-[47], [48]-[55] wykazała, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie szczepień 3+1, zamiast szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie szczepień 2+1, nie powodowało istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w odniesieniu do immunogenności szczepionki PHiD-CV mierzonej w teście ELISA w zakresie minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) skierowanych przeciw wszystkim analizowanym antygenom serotypów pneumokokowych: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A. [48]-[50], [44]. **Zatem, szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie szczepień 3+1 jest równie immunogenna, co szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie szczepień 2+1, indukując pożądaną odpowiedź układu odpornościowego u dzieci w odniesieniu do produkcji analizowanych przeciwciał [48]-[50], [44].**

W badaniu [48]-[55] wykazano również brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami (szczepionka PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1 vs szczepionka PHiD-CV 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.

schemacie szczepień 2+1), w odniesieniu do immunogenności szczepionki PHiD-CV mierzonej w teście OPA na podstawie aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał: anty-1, anty-4, anty-7F, anty-9V, anty-14, anty-18C, anty-19F, anty-6A [48]-[50]. Natomiast, schemat podawania szczepionki 3+1, w porównaniu do schematu podawania 2+1, istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększał odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał: anty-5, anty-6B, anty-23F, anty-19A [48]-[50]. **Powyższe wyniki potwierdzają, że szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie szczepień 3+1 jest bardziej immunogenna od szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie szczepień 2+1 w zakresie indukcji pożądanej odpowiedzi układu odpornościowego u dzieci odnośnie do funkcjonalności wyprodukowanych przeciwciał** [48]-[50]. Jednak, uwzględniając rozbieżności we względnej immunogenności porównywanych schematów dawkowania dla różnych okresów przeprowadzenia pomiarów należy się spodziewać, że immunogenność tych schematów jest podobna i ewentualne rozbieżności nie będą korelowały z istotnie różnym ryzykiem wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej.

W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa meta-analiza badań klinicznych [29]-[47], [48]-[55] wykazała, że zastosowanie trzech dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie 3+1, w porównaniu do dwóch dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie 2+1, istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększało ryzyko wystąpienia: zaczerwienienia w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki co najmniej $38,5^{\circ}\text{C}$, utraty apetytu oraz drażliwości po szczepieniu (w okresie obserwacji 4 dni od każdego szczepienia) [48]-[50], [44]. Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia takich działań niepożądanych jak: ból lub obrzęk w miejscu iniekcji oraz utrata apetytu [49], [44].

Zastosowanie 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1, w porównaniu do 3. dawki (uzupełniającej) szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień 2+1, wiązało się z istotnie statystycznie większym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia po zaszczepieniu: bólu lub zaczerwienienia w miejscu iniekcji, gorączki co najmniej $38,5^{\circ}\text{C}$ lub ospałości (w okresie obserwacji 4 dni od zaszczepienia). Natomiast, 4. dawka szczepionki PHiD-CV w grupie badanej, w porównaniu do 3. dawki w grupie kontrolnej, nie wpływały istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: obrzęk w miejscu iniekcji, drażliwość lub utrata apetytu [48]-[49], [44]. **Obserwowane działania niepożądane są jednak typowe dla różnego rodzaju szczepionek, ponadto, są to w dużej części miejscowe działania niepożądane, które ustępują stosunkowo szybko po szczepieniu.**

Ponadto, zastosowanie trzech dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie 3+1, w porównaniu do dwóch dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki PHiD-CV

5.2. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1 w porównaniu do szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji ogólnej

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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

podawanej w schemacie 2+1, nie wpływało istotnie statystycznie ($p>0,05$) na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w okresie obserwacji 3 miesięcy [49]. Podobnie, zastosowanie 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1, w porównaniu do 3. dawki (uzupełniającej) szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień 2+1, nie wpływało istotnie statystycznie ($p>0,05$) na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w okresie obserwacji 1 miesiąca [49] oraz 18 miesięcy [44].

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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

5.3.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13 lub 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 przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych oraz materiałów uzyskanych od Zamawiającego opracowanie nie odnaleziono badań klinicznych (randomizowanych i badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie efektywności klinicznej i rzeczywistej (skuteczności klinicznej i rzeczywistej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) szczepionki 10-walentnej Synflorix® (PHiD-CV) względem szczepionki 13-walentnej Prevenar 13® (PCV13) lub szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych 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.

5.3.2. Szczepionka PHiD-CV 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 pozostałych grup ryzyka

Ze względu na brak badań klinicznych umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie efektywności klinicznej i rzeczywistej (skuteczności klinicznej i rzeczywistej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) szczepionki PHiD-CV względem szczepionki PCV13 oraz względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji dzieci z grup ryzyka w analizowanym trzydawkowym schemacie szczepień, w niniejszej analizie uwzględniono również porównanie populacji dzieci z grupy ryzyka (grupa badana) z populacją ogólną dzieci (grupa kontrolna) otrzymujących szczepionkę PHiD-CV. W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano:

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.

- nierandomizowane badanie kliniczne [56]-[63] porównujące szczepionkę PHiD-CV podawaną w schemacie 3+1 w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży z populacją dzieci urodzonych o czasie po 36. tygodniu ciąży,
- randomizowane badanie kliniczne [64]-[68] dotyczące szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV lub w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (których matki są zakażone) w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (których matki nie są zakażone), otrzymujących szczepienia w schemacie 3+1 lub 3+0 lub 2+1.

5.3.2.1. Szczepionka PHiD-CV w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży

Do analizy klinicznej włączono wyniki nierandomizowanego badania klinicznego [56]-[63], dotyczące immunogenności i profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (szczepionki 10-walentnej, skoniugowanej) w subpopulacji dzieci przedwcześnie urodzonych w 27.-30. tygodniu ciąży, w 31.-36. tygodniu ciąży oraz urodzonych o czasie po 36. tygodniu ciąży, odnalezione w trakcie przeglądu medycznych baz danych.

Zastosowanie szczepionki PHiD-CV w powyższym badaniu analizowano w dwóch schematach szczepień: 3+0 w badaniu klinicznym o akronimie 10PN-PD-DIT-015 oraz w schemacie 3+1 (3 dawki w 2., 4., 6. miesiącu (szczepienie pierwotne) oraz 4. dawka (uzupełniająca) w 16.-18. miesiącu) w badaniu klinicznym o akronimie 10PN-PD-DIT-016 BST: 015, które jest kontynuacją badania o akronimie 10PN-PD-DIT-015. Ze względu na drobne różnice dotyczące wyników zawartych w pełnotekstowej publikacji [57] i protokołach badania wraz z wynikami [56], [62] oraz w doniesieniach konferencyjnych [58]-[60], opierano się przede wszystkim na wynikach z pełnotekstowych publikacji [56], [57], [62].

Wyniki dotyczące immunogenności podano dla populacji ATP (ang. *According To Protocol*), czyli populacji dzieci poddanych szczepieniu, dla których są dostępne dane dotyczące immunogenności szczepionki. Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa podano dla populacji TVC (ang. *Total Vaccinated Cohort*), czyli dzieci, z których każde przyjęło co najmniej jedną dawkę szczepionki. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 1 miesiąc po szczepieniu [56]-[63].

5.3.2.1.1. Immunogenność szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży

W analizie wzięto pod uwagę następujące punkty końcowe z zakresu immunogenności:

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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

- odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) mierzone w teście ELISA,
- odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 mierzone w teście OPA,
- wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał mierzona w teście ELISA,
- wartość średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał mierzona w teście OPA,

zawartych w szczepionce PHiD-CV (1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) oraz nieobecnych w szczepionce PHiD-CV (6A. i 19A.), ale reagujących krzyżowo z przeciwciałami przeciw serotypom pneumokoków 6B. i 19F.

5.3.2.1.1.1. Immunogenność szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne) w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży w porównaniu do urodzonych o czasie

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

Do analizy punktu końcowego włączono wyniki nierandomizowanego badania klinicznego [56]-[63], opisane w referencjach [56]-[57].

Dzieci przedwcześnie urodzone pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży versus dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży

Tabela 31. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [56]-[57].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana 27.-30. tydzień ciąży PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna >36. tydzień ciąży PHiD-CV [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV					
Anty-1	41/ 42 (97,6)	129/ 130 (99,2)	>0,05	0,98 [0,88; 1,02]	-
Anty-4	40/ 41 (97,6)	130/ 130 (100)	>0,05	0,98 [0,88; 1,02]	-
Anty-5	42/ 42 (100)	129/ 129 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-6B	38/ 41 (92,7)	123/ 131 (93,9)	>0,05	0,99 [0,85; 1,07]	-
Anty-7F	41/ 41 (100)	131/ 131 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-9V	40/ 41 (97,6)	132/ 132 (100)	>0,05	0,97 [0,88; 1,01]	-
Anty-14	41/ 41 (100)	132/ 132 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-18C	41/ 41 (100)	130/ 132 (98,5)	>0,05	1,02 [0,91; 1,05]	-
Anty-19F	42/ 42 (100)	132/ 132 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-23F	39/ 41 (95,1)	125/ 131 (95,4)	>0,05	1,00 [0,88; 1,07]	-
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)					
Anty-6A	16/ 42 (38,1)	68/ 129 (52,7)	>0,05	0,72 [0,46; 1,06]	-
Anty-19A	10/ 42 (23,8)	76/ 131 (58,0)	<0,05	0,41 [0,23; 0,68]	3 [3; 6]

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu referencyjnym [56]-[63] wykazano, że zastosowanie trzech dawek (szczepienie pierwotne)

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.

szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych w 27.-30. tygodniu ciąży, w porównaniu do populacji dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, nie wiąże się z **istotnymi statystycznie różnicami** ($p > 0,05$) w immunogenności szczepionki PHiD-CV, mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał, z wyjątkiem przeciwciał anty-19A. Analiza wykazała **istotną statystycznie różnicę** ($p < 0,05$) pomiędzy ocenianymi grupami w odniesieniu do mniejszego odsetka dzieci urodzonych przedwcześnie, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-19A w porównaniu do odsetka dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży (o czasie) [56]-[57]. Obliczono, że podanie szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży, w porównaniu do populacji dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, spowoduje u 1 dziecka wśród 3 dzieci nieosiągnięcie minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał anty-19A w okresie obserwacji 1 miesiąca po przyjęciu 3. dawki (szczepienie pierwotne).

W badaniu odnotowano również, że minimalne stężenie ochronne przeciwciał: anty-5, anty-7F, anty-14, anty-18C i anty-17F, osiągnęły wszystkie dzieci przedwcześnie urodzone w 27.-30. tygodniu ciąży, a przeciwciał: anty-4, anty-5, anty-7F, anty-9V, anty-14, anty-19F, osiągnęły wszystkie dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży [56]-[57].

Dzieci przedwcześnie urodzone pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży versus dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży

Tabela 32. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodnia ciąży – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [56]-[57].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana 31.-36. tydzień ciąży PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna >36. tygodnia ciąży PHiD-CV [n/N (%)]	Wartość p^*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV					
Anty-1	82/ 82 (100)	129/ 130 (99,2)	>0,05	1,01 [0,95; 1,04]	-
Anty-4	81/ 82 (98,8)	130/ 130 (100)	>0,05	0,99 [0,94; 1,03]	-
Anty-5	82/ 82 (100)	129/ 129 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-6B	78/ 82 (95,1)	123/ 131 (93,9)	>0,05	1,01 [0,93; 1,09]	-
Anty-7F	82/ 82 (100)	131/ 131 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-9V	82/ 82 (100)	132/ 132 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-14	82/ 82 (100)	132/ 132 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-18C	81/ 81 (100)	130/ 132 (98,5)	>0,05	1,01 [0,96; 1,05]	-
Anty-19F	82/ 82 (100)	132/ 132 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-23F	79/ 82 (96,3)	125/ 131 (95,4)	>0,05	1,01 [0,94; 1,07]	-
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)					
Anty-6A	40/ 81 (49,4)	68/ 129 (52,7)	>0,05	0,94 [0,70; 1,22]	-
Anty-19A	40/ 81 (49,4)	76/ 131 (58,0)	>0,05	0,85 [0,65; 1,10]	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między populacją dzieci przedwcześnie urodzonych w 31.-36. tygodniu ciąży, w porównaniu do populacji dzieci urodzonych po 36. tygodniu

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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

cięży, w odniesieniu do immunogenności szczepionki PHiD-CV, mierzonej za pomocą odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał, po podaniu trzech dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki PHiD-CV. Ponadto, odnotowano, że wszystkie dzieci przedwcześnie urodzone w 31.-36. tygodniu ciąży osiągnęły minimalne stężenie ochronne uwzględnionych przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 5., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., a dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 5., 7F., 9V., 14., 19F. [56]-[57].

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 analizowanych przeciwciał

Dzieci przedwcześnie urodzone pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży versus dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży

Tabela 33. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [56]-[57].

Analizowane przeciwciała	Grupa kontrolna 27.-30. tydzień ciąży PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna >36. tygodnia ciąży PHiD-CV [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV					
Opsono-1	20/ 34 (58,8)	80/ 110 (72,7)	>0,05	0,81 [0,57; 1,05]	-
Opsono-4	36/ 36 (100)	110/ 111 (99,1)	>0,05	1,01 [0,89; 1,04]	-
Opsono-5	29/ 34 (85,3)	104/ 109 (95,4)	<0,05	0,89 [0,73; 0,997]	10 [4; 448]
Opsono-6B	30/ 35 (85,7)	85/ 104 (81,7)	>0,05	1,05 [0,85; 1,21]	-
Opsono-7F	36/ 36 (100)	113/ 113 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Opsono-9V	36/ 36 (100)	103/ 103 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Opsono-14	36/ 36 (100)	110/ 112 (98,2)	>0,05	1,01 [0,90; 1,06]	-
Opsono-18C	34/ 34 (100)	99/ 102 (97,1)	>0,05	1,02 [0,90; 1,08]	-
Opsono-19F	31/ 35 (88,6)	105/ 110 (95,5)	>0,05	0,93 [0,77; 1,02]	-
Opsono-23F	35/ 36 (97,2)	109/ 109 (100)	>0,05	0,96 [0,86; 1,02]	-
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)					
Opsono-6A	25/ 33 (75,8)	58/ 96 (60,4)	>0,05	1,25 [0,94; 1,59]	-
Opsono-19A	2/ 31 (6,5)	17/ 105 (16,2)	>0,05	0,40 [0,10; 1,39]	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała **istotną statystycznie różnicę** ($p < 0,05$) pomiędzy uwzględnionymi grupami w odniesieniu do mniejszego odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-5 przez dzieci urodzone przedwcześnie w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży (o czasie). Obliczono, że podanie szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży, w porównaniu do populacji dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, spowoduje u 1 dziecka spośród 10 dzieci nieosiągnięcie aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-5 w okresie obserwacji 1 miesiąca po przyjęciu 3. dawki (szczepienie pierwotne).

W badaniu referencyjnym [56]-[63] **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** ($p > 0,05$)

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.

poniędzy analizowanymi grupami (dzieci urodzone pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży vs dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży) odnośnie do immunogenności szczepionki PHiD-CV mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 pozostałych przeciwciał: anty-1, anty-4, anty-6B, anty-14, anty-18C, anty-19F, anty-23F oraz anty-6A i anty-19A. Ponadto, wszystkie dzieci z grupy przedwcześnie urodzonych w 27.-30. tygodniu ciąży osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 7F., 9V., 14., 18C., a z grupy urodzonych po 36. tygodniu ciąży – przeciw serotypom: 7F., 9V. i 23F. [56]-[57].

Dzieci przedwcześnie urodzone pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży versus dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży

Tabela 34. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [56]-[57].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana 31-36. tydzień ciąży PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna >36. tygodnia ciąży PHiD-CV [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV					
Opsono-1	49/ 72 (68,1)	80/ 110 (72,7)	>0,05	0,94 [0,76; 1,13]	-
Opsono-4	72/ 73 (98,6)	110/ 111 (99,1)	>0,05	1,00 [0,93; 1,04]	-
Opsono-5	69/ 74 (93,2)	104/ 109 (95,4)	>0,05	0,98 [0,89; 1,05]	-
Opsono-6B	59/ 69 (85,5)	85/ 104 (81,7)	>0,05	1,05 [0,90; 1,20]	-
Opsono-7F	74/ 74 (100)	113/ 113 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Opsono-9V	72/ 72 (100)	103/ 103 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Opsono-14	73/ 73 (100)	110/ 112 (98,2)	>0,05	1,02 [0,95; 1,06]	-
Opsono-18C	65/ 68 (95,6)	99/ 102 (97,1)	>0,05	0,98 [0,90; 1,05]	-
Opsono-19F	71/ 74 (95,9)	105/ 110 (95,5)	>0,05	1,01 [0,93; 1,08]	-
Opsono-23F	70/ 72 (97,2)	109/ 109 (100)	>0,05	0,97 [0,91; 1,02]	-
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)					
Opsono-6A	54/ 66 (81,8)	58/ 96 (60,4)	<0,05	1,35 [1,11; 1,66]	5 [3; 14]
Opsono-19A	10/ 69 (14,5)	17/ 105 (16,2)	>0,05	0,90 [0,44; 1,80]	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W uwzględnionym badaniu klinicznym [56]-[63] **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** ($p > 0,05$) pomiędzy ocenianymi grupami (dzieci urodzone pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży vs dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży) odnośnie do immunogenności szczepionki PHiD-CV mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 wszystkich analizowanych przeciwciał, z wyjątkiem przeciwciał anty-6A. W badaniu wykazano, że odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-6A jest **istotnie statystycznie większy** ($p < 0,05$) w grupie dzieci urodzonych w 31.-36. tygodniu ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży [56]-[57]. Przeprowadzone obliczenia pokazały, że podanie szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży, w porównaniu do populacji dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, spowoduje, że 1 dziecko wśród 5 dzieci osiągnie aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-6A w okresie obserwacji 1 miesiąca po przyjęciu 3. dawki (szczepienie pierwotne).

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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 badaniu referencyjnym odnotowano również, że wszystkie dzieci z grupy przedwcześnie urodzonych w 31.-36. tygodniu ciąży osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał: anty-7F, anty-9V i anty-14, a z grupy urodzonych po 36. tygodniu ciąży - przeciwciał: anty-7F, anty-9V i anty-23F [56]-[57].

Średnia geometryczna stężenie (GMC) analizowanych przeciwciał

Dzieci przedwcześnie urodzone pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży versus dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży

Tabela 35. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – średnia geometryczna stężenia (GMC; $\mu\text{g/mL}$) przeciwciał (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [56].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana 27.-30. tydzień ciąży PHiD-CV (GMC [95% CI], N; SD)	Grupa kontrolna >36. tygodnia ciąży PHiD-CV (GMV [95% CI], N; SD)	Wartość p*	MD [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV				
Anty-1	0,97 [0,75; 1,26], N=42; SD=0,1301	1,35 [1,18; 1,55], N=130; SD=0,0944	<0,05	-0,38 [-0,42; -0,34]
Anty-4	1,53 [1,19; 1,98], N=41; SD=0,2015	2,42 [2,13; 2,74], N=130; SD=0,1556	<0,05	-0,89 [-0,96; -0,82]
Anty-5	1,45 [1,13; 1,86], N=42; SD=0,1862	2,31 [2,00; 2,66], N=129; SD=0,1684	<0,05	-0,86 [-0,92; -0,80]
Anty-6B	0,85 [0,61; 1,19], N=41; SD=0,1480	1,18 [1,00; 1,39], N=131; SD=0,0995	<0,05	-0,33 [-0,38; -0,28]
Anty-7F	1,87 [1,47; 2,39], N=41; SD=0,2347	2,69 [2,39; 3,03], N=131; SD=0,1633	<0,05	-0,82 [-0,90; -0,74]
Anty-9V	1,43 [1,17; 1,74], N=41; SD=0,1454	2,41 [2,13; 2,73], N=132; SD=0,1531	>0,05	-0,98 [-1,03; -0,93]
Anty-14	3,52 [2,81; 4,42], N=41; SD=0,4107	3,71 [3,21; 4,30], N=132; SD=0,2781	<0,05	-0,19 [-0,32; -0,06]
Anty-18C	3,28 [2,51; 4,29], N=41; SD=0,4541	5,22 [4,27; 6,38], N=131; SD=0,5383	<0,05	-1,94 [-2,11; -1,77]
Anty-19F	3,60 [2,83; 4,57], N=42; SD=0,4439	4,56 [3,95; 5,26], N=132; SD=0,3342	>0,05	-0,96 [-1,11; -0,81]
Anty-23F	1,05 [0,74; 1,49], N=41; SD=0,1913	1,54 [1,28; 1,85], N=131; SD=0,1454	<0,05	-0,49 [-0,55; -0,43]
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)				
Anty-6A	0,14 [0,09; 0,20], N=42; SD=0,0281	0,20 [0,16; 0,25], N=129; SD=1,1206	>0,05	-0,06 [-0,25; 0,13]
Anty-19A	0,08 [0,06; 0,11], N=42; SD=0,0128	0,26 [0,21; 0,32], N=131; SD=0,0281	<0,05	-0,18 [-0,19; -0,17]

* wartości obliczone przez autorów analizy. Wartości SD obliczone przez autorów analizy na podstawie podanego 95% CI.

Wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejsza** w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie (po 36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 14., 18C., 23F., 19A. w okresie obserwacji 1 miesiąca po przyjęciu 3. dawki (szczepienie pierwotne) [56].

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy ocenianymi grupami (dzieci urodzone pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży vs dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży) odnośnie do wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 9V., 19F., 6A. w analizowanym okresie obserwacji [56].

Dzieci przedwcześnie urodzone pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży versus dzieci urodzone po 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.

tygodniu ciąży

Tabela 36. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – średnia geometryczna stężenia (GMC; µg/mL) przeciwciał (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [56].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana 31.-36. tydzień ciąży PHiD-CV (GMC [95% CI], N; SD)	Grupa kontrolna >36. tygodnia ciąży PHiD-CV (GMC [95% CI], N; SD)	Wartość p*	MD [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV				
Anty-1	1,10 [0,93; 1,30], N=82; SD=0,0944	1,35 [1,18; 1,55], N=130; SD=0,0944	<0,05	-0,25 [-0,28; -0,22]
Anty-4	1,88 [1,61; 2,20], N=82; SD=0,1505	2,42 [2,13; 2,74], N=130; SD=0,1556	<0,05	-0,54 [-0,58; -0,50]
Anty-5	1,93 [1,65; 2,25], N=83; SD=0,1531	2,31 [2,00; 2,66], N=129; SD=0,1684	<0,05	-0,38 [-0,42; -0,34]
Anty-6B	1,11 [0,89; 1,37], N=82; SD=0,1224	1,18 [1,00; 1,39], N=131; SD=0,0995	<0,05	-0,07 [-0,10; -0,04]
Anty-7F	2,37 [2,07; 2,73], N=82; SD=0,1684	2,69 [2,39; 3,03], N=131; SD=0,1633	<0,05	-0,32 [-0,38; -0,26]
Anty-9V	1,69 [1,44; 1,99], N=82; SD=0,1403	2,41 [2,13; 2,73], N=132; SD=0,1531	<0,05	-0,72 [-0,76; -0,68]
Anty-14	3,28 [2,77; 3,89], N=82; SD=0,2857	3,71 [3,21; 4,30], N=132; SD=0,2781	<0,05	-0,43 [-0,51; -0,35]
Anty-18C	4,86 [3,92; 6,02], N=81; SD=0,5357	5,22 [4,27; 6,38], N=131; SD=0,5383	<0,05	-0,36 [-0,51; -0,21]
Anty-19F	4,80 [4,15; 5,55], N=82; SD=0,3571	4,56 [3,95; 5,26], N=132; SD=0,3342	<0,05	0,24 [0,14; 0,34]
Anty-23F	1,33 [1,07; 1,65], N=82; SD=0,1480	1,54 [1,28; 1,85], N=131; SD=0,1454	<0,05	-0,21 [-0,26; -0,16]
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)				
Anty-6A	0,21 [0,15; 0,28], N=81; SD=0,0332	0,20 [0,16; 0,25], N=129; SD=0,0281	>0,05	0,00 [-0,19; 0,19]
Anty-19A	0,21 [0,16; 0,28], N=81; SD=0,0306	0,26 [0,21; 0,32], N=131; SD=0,0281	<0,05	-0,05 [-0,06; -0,04]

* wartości obliczone przez autorów analizy. Wartości SD obliczone przez autorów analizy na podstawie podanego 95% CI.

Wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejsza** w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie (po 36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 23F., 19A. w okresie obserwacji 1 miesiąca po przyjęciu 3. dawki (szczepienie pierwotne). Natomiast, wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większa** w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie (po 36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi 19F. w analizowanym okresie obserwacji [56].

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy ocenianymi grupami (dzieci urodzone pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży vs dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży) odnośnie do wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi 6A. w analizowanym okresie obserwacji.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego (GMT) analizowanych przeciwciał

Dzieci przedwcześnie urodzone pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży versus dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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 37. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – średnia geometryczna miana opsonofagocytranego (GMT) przeciwciał (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [56].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana 27.-30. tydzień ciąży PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Grupa kontrolna >36. tygodnia ciąży PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Wartość p*	MD [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV				
Opsono-1	23,0 [13,0; 40,6], N=34; SD=1,3371	46,3 [33,4; 64,1], N=110; SD=1,1809	<0,05	-23,3 [-23,80; -22,80]
Opsono-4	644,1 [474,6; 874,0], N=36; SD=1,1686	543,5 [450,6; 655,5], N=111; SD=1,1003	<0,05	100,60 [100,17; 101,03]
Opsono-5	45,2 [27,7; 73,8], N=34; SD=1,2840	94,8 [75,7; 118,7], N=109; SD=1,1216	<0,05	-49,60 [-50,08; -49,12]
Opsono-6B	278,3 [125,5; 617,3], N=35; SD=1,5014	268,2 [167,5; 429,4], N=104; SD=1,2714	<0,05	10,10 [9,55; 10,65]
Opsono-7F	4086,3 [2834,3; 5891,3], N=36; SD=1,2052	2395,2 [1973,2; 2907,5], N=113; SD=1,1039	<0,05	1691,1 [1690,66; 1691,54]
Opsono-9V	930,5 [603,1; 1435,6], N=36; SD=1,2476	1144,8 [922,3; 1421,0], N=103; SD=1,1166	<0,05	-214,3 [-314,76; -213,84]
Opsono-14	775,4 [539,0; 1115,5], N=36; SD=1,2039	644,6 [514,9; 807,0], N=112; SD=1,1215	<0,05	130,80 [130,36; 131,24]
Opsono-18C	262,5 [159,4; 432,4], N=34; SD=1,2899	251,0 [189,0; 333,4], N=102; SD=1,1558	<0,05	11,50 [11,01; 11,99]
Opsono-19F	104,2 [61,5; 176,5], N=36; SD=1,3086	182,7 [139,2; 239,7], N=110; SD=1,1487	<0,05	-78,50 [-78,98; -78,02]
Opsono-23F	1659,4 [975,1; 2824,0], N=36; SD=1,3116	1558,8 [1302,6; 1865,3], N=109; SD=1,0959	<0,05	100,60 [100,12; 101,08]
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)				
Opsono-6A	114,5 [52,8; 248,5], N=33; SD=1,4846	49,5 [31,8; 76,9], N=96; SD=1,2527	<0,05	65,00 [64,43; 65,77]
Opsono-19A	4,5 [3,8; 5,4], N=31; SD=0,4082	7,0 [5,4; 9,2], N=105; SD=0,9694	<0,05	-2,50 [-2,73; -2,27]

* wartości obliczone przez autorów analizy. Wartości SD obliczone przez autorów analizy na podstawie podanego 95% CI.

Wartość średniej geometrycznej miana opsonofagocytranego (GMT) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **mniejsza** w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie (po 36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 5., 9V., 19F., 19A. w okresie obserwacji 1 miesiąca po przyjęciu 3. dawki (szczepienie pierwotne). Natomiast, wartość średniej geometrycznej miana opsonofagocytranego (GMT) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **większa** w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie (po 36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 6B., 7F., 14., 18C., 23F., 6A. w analizowanym okresie obserwacji [56].

Dzieci przedwcześnie urodzone pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży *versus* dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży

Tabela 38. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – średnia geometryczna miana opsonofagocytranego (GMT) przeciwciał (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [56].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana 31.-36. tydzień ciąży PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Grupa kontrolna >36. tygodnia ciąży PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Wartość p*	MD [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV				
Opsono-1	30,3 [20,5; 44,8], N=72; SD=1,2207	46,3 [33,4; 64,1], N=110; SD=1,1809	<0,05	-16,0 [-16,36; -15,64]

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.

Analizowane przeciwciała	Grupa badana 31.-36. tydzień ciąży PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Grupa kontrolna >36. tygodnia ciąży PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Wartość p*	MD [CI 95%]*
Opsono-4	500,9 [384,5; 652,5], N=73; SD=1,1444	543,5 [450,6; 655,5], N=111; SD=1,1003	<0,05	-42,60 [-42,93; -42,27]
Opsono-5	70,8 [52,3; 95,7], N=74; SD=1,1667	94,8 [75,7; 118,7], N=109; SD=1,1216	<0,05	-24,0 [-24,34; -23,66]
Opsono-6B	305,1 [180,1; 516,9], N=69; SD=1,3086	268,2 [167,5; 429,4], N=104; SD=1,2714	<0,05	36,90 [36,51; 37,29]
Opsono-7F	3047,3 [2422,2; 3833,7], N=74; SD=1,1243	2395,2 [1973,2; 2907,5], N=113; SD=1,1039	<0,05	652,19 [651,77; 652,43]
Opsono-9V	837,9 [642,7; 1092,3], N=72; SD=1,1449	1144,8 [922,3; 1421,0], N=103; SD=1,1166	<0,05	-306,0 [-307,24; -306,56]
Opsono-14	901,6 [699,8; 1161,6], N=73; SD=1,1380	644,6 [514,9; 807,0], N=112; SD=1,1215	<0,05	257,0 [256,67; 257,33]
Opsono-18C	321,5 [220,9; 467,7], N=68; SD=1,2109	251,0 [189,0; 333,4], N=102; SD=1,1558	<0,05	70,50 [70,14; 70,86]
Opsono-19F	201,1 [149,7; 270,1], N=74; SD=1,1625	182,7 [139,2; 239,7], N=110; SD=1,1487	<0,05	18,40 [18,06; 18,74]
Opsono-23F	1147,2 [843,0; 1561,2], N=72; SD=1,1702	1558,8 [1302,6; 1865,3], N=109; SD=1,0959	<0,05	-411,60 [-411,94; -411,26]
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)				
Anty-6A	157,3 [95,8; 258,4], N=66; SD=1,2880	49,5 [31,8; 76,9], N=96; SD=1,2527	<0,05	107,80 [107,40; 108,20]
Anty-19A	7,1 [4,9; 10,1], N=69; SD=1,2026	7,0 [5,4; 9,2], N=105; SD=0,9694	>0,05	0,10 [-0,24; 0,44]

* wartości obliczone przez autorów analizy. Wartości SD obliczone przez autorów analizy na podstawie podanego 95% CI.

Wartość średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **mniejsza** w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie (po 36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 9V., 23F. w okresie obserwacji 1 miesiąca po przyjęciu 3. dawki (szczepienie pierwotne). Natomiast, wartość średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **większa** w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie (po 36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 6B., 7F., 14., 18C., 19F., 6A. w analizowanym okresie obserwacji [56].

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) pomiędzy ocenianymi grupami (dzieci urodzone pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży vs dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży) odnośnie do wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi 19A. w analizowanym okresie obserwacji.

5.3.2.1.2. Immunogenność szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1 w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży w porównaniu do urodzonych o czasie

Analizowano populację dzieci urodzonych pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży, populację dzieci urodzonych pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży oraz populację dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży po zastosowaniu 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki PHiD-CV [57], [62]. Do analizy punktu

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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

końcowego włączono wyniki jednego nierandomizowanego badania klinicznego [56]-[63], opisane w referencjach [57], [62].

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

Dzieci przedwcześnie urodzone pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży versus dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży

Tabela 39. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [57], [62].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana 27.-30. tydzień ciąży PHiD-CV [n*/N (%)]	Grupa kontrolna >36. tygodnia ciąży PHiD-CV [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV					
Anty-1	43/ 43 (100)	118/ 119 (99,2)	>0,05	1,01 [0,91; 1,04]	-
Anty-4	43/ 43 (100)	119/ 119 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-5	43/ 43 (100)	119/ 119 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-6B	42/ 42 (100)	119/ 119 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-7F	43/ 43 (100)	118/ 118 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-9V	43/ 43 (100)	119/ 119 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-14	43/ 43 (100)	119/ 119 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-18C	43/ 43 (100)	118/ 119 (99,2)	>0,05	1,01 [0,91; 1,04]	-
Anty-19F	43/ 43 (100)	119/ 119 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-23F	41/ 42 (97,6)	118/ 119 (99,2)	>0,05	0,98 [0,88; 1,03]	-
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)					
Anty-6A	36/ 42 (85,7)	98/ 118 (83,1)	>0,05	1,03 [0,86; 1,18]	-
Anty-19A	32/ 42 (76,2)	99/ 118 (83,9)	>0,05	0,91 [0,73; 1,07]	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu referencyjnym [56]-[63] wykazano **brak istotnych statystycznie różnic** ($p > 0,05$) między populacją dzieci przedwcześnie urodzonych w 27.-30. tygodniu ciąży, w porównaniu do populacji dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, w odniesieniu do immunogenności szczepionki PHiD-CV mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał (anty-1, anty-4, anty-5, anty-6A, anty-6B, anty-7F, anty-9V, anty-14, anty-18C, anty-19A, anty-19F, anty-23F), po zastosowaniu 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki PHiD-CV w okresie obserwacji 1 miesiąca. W badaniu odnotowano również, że wszystkie dzieci osiągnęły minimalne stężenie ochronne analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., w grupie dzieci przedwcześnie urodzonych w 27.-30. tygodniu ciąży oraz przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 19F., w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży [57], [62].

Dzieci przedwcześnie urodzone pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży versus dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży

Tabela 40. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży –

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.

liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [57], [62].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana 31.-36. tydzień ciąży PHiD-CV [n*/N (%)]	Grupa kontrolna >36. tygodnia ciąży PHiD-CV [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV					
Anty-1	66/ 66 (100)	118/ 119 (99,2)	>0,05	1,01 [0,94; 1,04]	-
Anty-4	66/ 66 (100)	119/ 119 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-5	66/ 66 (100)	119/ 119 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-6B	65/ 66 (98,5)	119/ 119 (100)	>0,05	0,98 [0,92; 1,03]	-
Anty-7F	66/ 66 (100)	118/ 118 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-9V	66/ 66 (100)	119/ 119 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-14	66/ 66 (100)	119/ 119 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-18C	66/ 66 (100)	118/ 119 (99,2)	>0,05	1,01 [0,94; 1,04]	-
Anty-19F	66/ 66 (100)	119/ 119 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-23F	66/ 66 (100)	118/ 119 (99,2)	>0,05	1,01 [0,94; 1,04]	-
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)					
Anty-6A	57/ 66 (86,4)	98/ 118 (83,1)	>0,05	1,04 [0,90; 1,18]	-
Anty-19A	55/ 66 (83,3)	99/ 118 (83,9)	>0,05	0,99 [0,85; 1,13]	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza danych zawartych w badaniu [56]-[63] **wykazała porównywalną immunogenność** ($p > 0,05$) szczepionki PHiD-CV po podawaniu 4. dawki (uzupełniającej) w okresie obserwacji 1 miesiąca, mierzonej za pomocą odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał: anty-1, anty-4, anty-5, anty-6A, anty-6B, anty-7F, anty-9V, anty-14, anty-18C, anty-19A, anty-19F, anty-23F, między ocenianymi grupami (populacja dzieci przedwcześnie urodzonych w 31.-36. tygodniu ciąży, w porównaniu do populacji dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży). W badaniu referencyjnym zanotowano również, że wszystkie dzieci osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał zawartych w szczepionce PHiD-CV, z wyjątkiem przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., w grupie dzieci przedwcześnie urodzonych w 31.-36. tygodniu ciąży oraz przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 19F., w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży [57], [62].

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 analizowanych przeciwciał

Dzieci przedwcześnie urodzone pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży versus dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży

Tabela 41. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [57], [62].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana 27.-30. tydzień ciąży PHiD-CV [n*/N (%)]	Grupa kontrolna >36. tygodnia ciąży PHiD-CV [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
--------------------------	--	---	---------------	-----------------	---------------------

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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 27.-30. tydzień ciąży PHiD-CV [n*/N (%)]	Grupa kontrolna >36. tygodnia ciąży PHiD-CV [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV					
Opsono-1	34/ 37 (91,9)	93/ 99 (93,9)	>0,05	0,98 [0,83; 1,07]	-
Opsono-4	35/ 36 (97,2)	100/ 100 (100)	>0,05	0,97 [0,86; 1,02]	-
Opsono-5	32/ 34 (94,1)	92/ 93 (98,9)	>0,05	0,95 [0,82; 1,01]	-
Opsono-6B	33/ 35 (94,3)	92/ 98 (93,9)	>0,05	1,00 [0,86; 1,10]	-
Opsono-7F	37/ 37 (100)	99/ 99 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Opsono-9V	38/ 38 (100)	100/ 100 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Opsono-14	36/ 36 (100)	99/ 99 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Opsono-18C	37/ 37 (100)	100/ 100 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Opsono-19F	36/ 36 (100)	96/ 96 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Opsono-23F	37/ 37 (100)	99/ 99 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)					
Opsono-6A	31/ 34 (91,2)	79/ 95 (83,2)	>0,05	1,10 [0,91; 1,25]	-
Opsono-19A	23/ 38 (60,5)	56/ 95 (58,9)	>0,05	1,03 [0,73; 1,36]	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy ocenianymi grupami (dzieci przedwcześnie urodzone w 27.-30. tygodniu ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży) odnośnie do immunogenności szczepionki PHiD-CV mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 wszystkich analizowanych przeciwciał (anty-1, anty-4, anty-5, anty-6A, anty-6B, anty-7F, anty-9V, anty-14, anty-18C, anty-19A, anty-19F, anty-23F) po 4. dawce (uzupełniającej) w okresie obserwacji 1 miesiąca. Zanotowano również, że wszystkie dzieci biorące udział w badaniu [56]-[63] osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., w grupie dzieci urodzonych między 27.-30. tygodniem ciąży oraz przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 7F., 9V., 14., 18C., 19F. i 23F, w grupie dzieci urodzonych o czasie (po 36. tygodniu ciąży) [57], [62].

Dzieci przedwcześnie urodzone pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży *versus* dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży

Tabela 42. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [57], [62].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana 31.-36. tydzień ciąży PHiD-CV [n*/N (%)]	Grupa kontrolna >36. tygodnia ciąży PHiD-CV [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV					
Opsono-1	49/ 52 (94,2)	93/ 99 (93,9)	>0,05	1,00 [0,89; 1,09]	-
Opsono-4	55/ 55 (100)	100/ 100 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Opsono-5	48/ 50 (96,0)	92/ 93 (98,9)	>0,05	0,97 [0,87; 1,03]	-
Opsono-6B	49/ 51 (96,1)	92/ 98 (93,9)	>0,05	1,02 [0,92; 1,11]	-
Opsono-7F	49/ 49 (100)	99/ 99 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Opsono-9V	47/ 47 (100)	100/ 100 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Opsono-14	52/ 52 (100)	99/ 99 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Opsono-18C	50/ 50 (100)	100/ 100 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Opsono-19F	51/ 52 (98,1)	96/ 96 (100)	>0,05	0,98 [0,90; 1,03]	-
Opsono-23F	54/ 54 (100)	99/ 99 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)					

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.

Analizowane przeciwciała	Grupa badana 31.-36. tydzień ciąży PHiD-CV [n*/N (%)]	Grupa kontrolna >36. tygodnia ciąży PHiD-CV [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Opsono-6A	45/ 50 (90,0)	79/ 95 (83,2)	>0,05	1,08 [0,93; 1,23]	-
Opsono-19A	30/ 52 (57,7)	56/ 95 (58,9)	>0,05	0,98 [0,72; 1,29]	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu referencyjnym [56]-[63] **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** ($p > 0,05$) pomiędzy porównywanymi grupami (dzieci przedwcześnie urodzone w 31.-36. tygodniu ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży) w zakresie immunogenności szczepionki PHiD-CV podanej w 4. dawce (uzupełniającej) w okresie obserwacji 1 miesiąca, a mierzonej za pomocą odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 wszystkich analizowanych przeciwciał: anty-1, anty-4, anty-5, anty-6A, anty-6B, anty-7F i anty-9V, anty-14, anty-18C, anty-19A, anty-19F, anty-23F. Zanotowano także, że wszystkie dzieci biorące udział w badaniu osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał obecnych w szczepionce PHiD-CV i skierowanych przeciw serotypom: 4., 7F., 9V., 14., 18C., 23F. w grupie dzieci urodzonych w 31.-36. tygodniu ciąży oraz skierowanych przeciw serotypom: 4., 7F., 9V., 14., 18C., 19F. i 23F w grupie dzieci urodzonych o czasie [57], [62].

Średnia geometryczna stężenia (GMC) przeciwciał

Dzieci przedwcześnie urodzone pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży versus dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży

Tabela 43. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – średnia geometryczna stężenia (GMC; $\mu\text{g}/\text{mL}$) przeciwciał (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [62].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana 27.-30. tydzień ciąży PHiD-CV (GMC [95% CI], N; SD)	Grupa kontrolna >36. tygodnia ciąży PHiD-CV (GMC [95% CI], N; SD)	Wartość p*	MD [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV				
Anty-1	1,57 [1,20; 2,05], N=43; SD=0,2168	1,98 [1,66; 2,37], N=119; SD=0,1811	<0,05	-0,41 [-0,48; -0,34]
Anty-4	2,98 [2,31; 3,85], N=43; SD=0,3929	4,23 [3,67; 4,88], N=119; SD=0,3087	<0,05	-1,25 [-1,38; -1,12]
Anty-5	1,84 [1,43; 2,38], N=42; SD=0,2423	2,58 [2,20; 3,02], N=119; SD=0,2092	<0,05	-0,74 [-0,82; -0,66]
Anty-6B	2,44 [1,87; 3,17], N=42; SD=0,3316	2,67 [2,27; 3,13], N=119; SD=0,2194	<0,05	-0,23 [-0,34; -0,12]
Anty-7F	3,11 [2,48; 3,90], N=43; SD=1,1224	3,93 [3,45; 4,47], N=118; SD=0,2602	>0,05	-0,82 [-1,16; -0,48]
Anty-9V	2,87 [2,23; 3,70], N=43; SD=0,3750	4,17 [3,60; 4,83], N=119; SD=0,3138	<0,05	-1,30 [-1,43; -1,17]
Anty-14	4,88 [3,42; 6,98], N=43; SD=0,9082	5,98 [5,10; 7,02], N=119; SD=0,4898	>0,05	-1,10 [-1,39; -0,81]
Anty-18C	9,51 [7,36; 12,29], N=42; SD=1,1397	12,38 [10,21; 15,00], N=119; SD=1,1031	<0,05	-2,87 [-3,27; -2,47]
Anty-19F	6,83 [5,24; 8,89], N=43; SD=0,9311	9,72 [8,38; 11,29], N=119; SD=0,7423	<0,05	-2,89 [-3,20; -2,58]
Anty-23F	2,70 [1,91; 3,81], N=42; SD=0,4847	3,30 [2,74; 3,99], N=119; SD=0,3189	<0,05	-0,60 [-0,76; -0,44]
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)				
Anty-6A	0,70 [0,47; 1,05], N=42; SD=0,1480	0,79 [0,61; 1,02], N=118; SD=0,1046	<0,05	-0,09 [-0,14; -0,04]
Anty-19A	0,65 [0,40; 1,04], N=42; SD=0,1633	1,10 [0,82; 1,47], N=118; SD=0,1658	<0,05	-0,45 [-0,51; -0,39]

* wartości obliczone przez autorów analizy. Wartości SD obliczone przez autorów analizy na podstawie podanego 95% CI.

Wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$)

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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

mniejsza w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie (po 36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 9V., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A. w okresie obserwacji 1 miesiąca po przyjęciu 4. dawki (uzupełniającej) [62].

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) pomiędzy ocenianymi grupami (dzieci urodzone pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży vs dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży) odnośnie do wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 7F. i 14. w analizowanym okresie obserwacji [62].

Dzieci przedwcześnie urodzone pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży versus dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży

Tabela 44. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – średnia geometryczna stężenia (GMC; $\mu\text{g}/\text{mL}$) przeciwciał (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [62].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana 31.-36. tydzień ciąży PHiD-CV (GMC [95% CI], N; SD)	Grupa kontrolna >36. tygodnia ciąży PHiD-CV (GMC [95% CI], N; SD)	Wartość p*	MD [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV				
Anty-1	1,74 [1,41; 2,15], N=66; SD=0,1888	1,98 [1,66; 2,37], N=119; SD=0,1811	<0,05	-0,24 [-0,30; -0,18]
Anty-4	3,67 [3,07; 4,39], N=66; SD=0,3367	4,23 [3,67; 4,88], N=119; SD=0,3087	<0,05	-0,56 [-0,66; -0,46]
Anty-5	2,38 [1,93; 2,94], N=663; SD=0,2577	2,58 [2,20; 3,02], N=119; SD=0,2092	<0,05	-0,20 [-0,27; -0,13]
Anty-6B	2,46 [1,97; 3,06], N=66; SD=0,2781	2,67 [2,27; 3,13], N=119; SD=0,2194	<0,05	-0,21 [-0,29; -0,13]
Anty-7F	4,16 [3,52; 4,90], N=66; SD=0,3520	3,93 [3,45; 4,47], N=118; SD=0,2602	<0,05	0,23 [0,13; 0,33]
Anty-9V	3,47 [2,86; 4,20], N=66; SD=0,3418	4,17 [3,60; 4,83], N=119; SD=0,3138	<0,05	-0,70 [-0,80; -0,60]
Anty-14	5,14 [4,22; 6,25], N=66; SD=0,5179	5,98 [5,10; 7,02], N=119; SD=0,4898	<0,05	-0,84 [-0,99; -0,69]
Anty-18C	13,20 [10,97; 15,89], N=66; SD=1,0991	12,38 [10,21; 15,00], N=119; SD=1,1031	>0,05	0,82 [0,49; 1,15]
Anty-19F	9,78 [8,19; 11,68], N=66; SD=0,8903	9,72 [8,38; 11,29], N=119; SD=0,7423	>0,05	0,06 [-0,19; 0,31]
Anty-23F	3,45 [2,93; 4,06], N=66; SD=0,2883	3,30 [2,74; 3,99], N=119; SD=0,3189	<0,05	0,15 [0,06; 0,24]
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)				
Anty-6A	0,77 [0,55; 1,07], N=66; SD=0,1327	0,79 [0,61; 1,02], N=118; SD=0,1046	>0,05	-0,02 [-0,06; 0,02]
Anty-19A	0,93 [0,64; 1,37], N=66; SD=0,1862	1,10 [0,82; 1,47], N=118; SD=0,1658	<0,05	-0,17 [-0,22; -0,12]

* wartości obliczone przez autorów analizy. Wartości SD obliczone przez autorów analizy na podstawie podanego 95% CI.

Wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **mniejsza** w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie (po 36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 9V., 14., 19A. w okresie obserwacji 1 miesiąca po przyjęciu 4. dawki (uzupełniającej). Natomiast, wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **większa** w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie (po 36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 7F. i 23F. w analizowanym okresie obserwacji [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.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy ocenianymi grupami (dzieci urodzone pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży vs dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży) odnośnie do wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 18C., 19F., 6A. w analizowanym okresie obserwacji [62].

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał

Dzieci przedwcześnie urodzone pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży versus dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży

Tabela 45. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [62].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana 27.-30. tydzień ciąży PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Grupa kontrolna >36. tygodnia ciąży PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Wartość p*	MD [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV				
Opsono-1	125,0 [74,1; 210,8], N=37; SD=1,3057	170,9 [124,6; 234,3], N=99; SD=1,1748	<0,05	-45,90 [-46,38; -45,42]
Opsono-4	971,8 [623,7; 1514,1], N=36; SD=1,2539	1479,3 [1259,6; 1737,3], N=100; SD=1,0855	<0,05	-507,50 [-507,96; -507,04]
Opsono-5	69,2 [45,0; 106,4], N=34; SD=1,2455	176,9 [138,1; 226,5], N=93; SD=1,1345	<0,05	-107,70 [-108,18; -107,22]
Opsono-6B	659,0 [353,9; 1227,3], N=35; SD=1,3733	635,0 [437,3; 922,1], N=98; SD=1,2096	<0,05	24,00 [23,49; 24,51]
Opsono-7F	6008,9 [4318,7; 8360,5], N=37; SD=1,1835	4372,6 [3658,8; 5225,5], N=99; SD=1,0952	<0,05	1636,30 [1635,86; 1636,74]
Opsono-9V	1666,4 [1218,1; 2279,6], N=38; SD=1,1734	1798,8 [1522,8; 2124,7], N=100; SD=1,0887	<0,05	-132,40 [-132,83; -131,97]
Opsono-14	1489,5 [980,7; 2262,3], N=36; SD=1,2377	1342,7 [1095,4; 1646,0], N=99; SD=1,1095	<0,05	146,8 [146,34; 147,26]
Opsono-18C	1656,0 [1005,6; 2727,0], N=37; SD=1,2898	1561,9 [1251,2; 1949,8], N=100; SD=1,1198	<0,05	94,10 [93,63; 94,57]
Opsono-19F	379,3 [241,3; 596,2], N=36; SD=1,2595	626,8 [473,1; 830,3], N=96; SD=1,1543	<0,05	-247,50 [-247,97; -247,03]
Opsono-23F	2881,8 [1956,7; 4244,3], N=37; SD=1,2184	3208,6 [2667,3; 3859,8], N=99; SD=1,0989	<0,05	-326,80 [-327,25; -326,35]
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)				
Opsono-6A	270,6 [152,9; 478,6], N=34; SD=1,3379	207,4 [136,8; 314,4], N=95; SD=1,2365	<0,05	63,20 [62,69; 63,71]
Opsono-19A	31,9 [16,0; 63,6], N=38; SD=1,4220	51,7 [32,1; 83,5], N=95; SD=1,2762	<0,05	-19,80 [-20,32; -19,28]

* wartości obliczone przez autorów analizy. Wartości SD obliczone przez autorów analizy na podstawie podanego 95% CI.

Wartość średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejsza** w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie (po 36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 9V., 19F., 23F., 19A. w okresie obserwacji 1 miesiąca po przyjęciu 4. dawki (uzupełniającej). Natomiast, wartość średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większa** w grupie

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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

dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie (po 36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 6B., 7F., 14., 18C., 6A. w analizowanym okresie obserwacji [62].

Dzieci przedwcześnie urodzone pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży versus dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży

Tabela 46. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – średnia geometryczna miana opsonofagocytranego (GMT) przeciwciał (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [62].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana 31.-36. tydzień ciąży PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Grupa kontrolna >36. tygodnia ciąży PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Wartość p*	MD [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV				
Opsono-1	143,6 [93,1; 221,3], N=52; SD=1,2472	170,9 [124,6; 234,3], N=99; SD=1,1748	<0,05	-27,30 [-27,71; -26,89]
Opsono-4	1307,2 [1070,0; 1596,9], N=55; SD=1,1075	1479,3 [1259,6; 1737,3], N=100; SD=1,0855	<0,05	-172,10 [-172,46; -171,74]
Opsono-5	120,0 [81,2; 177,1], N=50; SD=1,2201	176,9 [138,1; 226,5], N=93; SD=1,1345	<0,05	-56,9 [-57,31; -56,49]
Opsono-6B	459,1 [286,7; 735,3], N=51; SD=1,2716	635,0 [437,3; 922,1], N=98; SD=1,2096	<0,05	-175,9 [-176,32; -175,48]
Opsono-7F	4851,1 [3954,4; 5951,1], N=49; SD=1,1099	4372,6 [3658,8; 5225,5], N=99; SD=1,0952	<0,05	478,50 [478,12; 478,88]
Opsono-9V	2192,5 [1724,3; 2787,8], N=47; SD=1,1304	1798,8 [1522,8; 2124,7], N=100; SD=1,0887	<0,05	393,70 [393,31; 552,98]
Opsono-14	1895,3 [1477,3; 2431,7], N=52; SD=1,1356	1342,7 [1095,4; 1646,0], N=99; SD=1,1095	<0,05	552,60 [552,22; 257,33]
Opsono-18C	1672,4 [1154,4; 2422,9], N=50; SD=1,2082	1561,9 [1251,2; 1949,8], N=100; SD=1,1198	<0,05	110,50 [110,1; 110,90]
Opsono-19F	486,3 [327,9; 721,3], N=52; SD=1,2228	626,8 [473,1; 830,3], N=96; SD=1,1543	<0,05	-140,50 [-140,90; -140,10]
Opsono-23F	2510,2 [2076,2; 3035,0], N=54; SD=1,1017	3208,6 [2667,3; 3859,8], N=99; SD=1,0989	<0,05	-698,40 [-698,76; -698,04]
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)				
Opsono-6A	218,2 [137,4; 346,6], N=50; SD=1,2662	207,4 [136,8; 314,4], N=95; SD=1,2365	<0,05	10,80 [10,37; 11,23]
Opsono-19A	41,4 [22,0; 77,8], N=52; SD=1,3802	51,7 [32,1; 83,5], N=95; SD=1,2762	<0,05	-10,30 [-10,75; -9,85]

* wartości obliczone przez autorów analizy. Wartości SD obliczone przez autorów analizy na podstawie podanego 95% CI.

Wartość średniej geometrycznej miana opsonofagocytranego (GMT) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejsza** w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie (po 36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 19F., 23F., 19A. w okresie obserwacji 1 miesiąca po przyjęciu 4. dawki (uzupełniającej). Natomiast, wartość średniej geometrycznej miana opsonofagocytranego (GMT) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większa** w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie (po 36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 7F., 9V., 14., 18C., 6A. w analizowanym okresie obserwacji [62].

5.3.2.1.3. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień 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.

(szczepienie pierwotne) w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży w porównaniu do urodzonych o czasie

Analizowano populację dzieci urodzonych przed 36. tygodniem ciąży w porównaniu do populacji dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży. Oszacowano ryzyko wystąpienia spodziewanych (ang. *solicited*) działań niepożądanych (ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, gorączka, ospałość, drażliwość, utrata apetytu) w okresie 4 dni oraz spontanicznie zgłaszanych (ang. *unsolicited*) działań niepożądanych w okresie 31 dni po każdej dawce szczepionki (szczepienie pierwotne), a w przypadku ciężkich działań niepożądanych w okresie 4 miesięcy (szczepienie pierwotne) [56]-[57].

Działania niepożądane raportowane w okresie 4 dni po każdej dawce szczepionki PHiD-CV (szczepienie pierwotne)

Tabela 47. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – działania niepożądane (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły określone działania niepożądane); okres obserwacji – 4 dni po każdym szczepieniu (szczepienie pierwotne) [n (%)] [56]-[57].

Działanie niepożądane	Dawka	Grupa badana ≤36. tygodnia ciąży PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna >36. tygodnia ciąży PHiD-CV [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Gorączka ≥39°C	1	2/ 135 (1,5)	5/ 146 (3,4)	>0,05	0,43 [0,10; 1,90]	-
	2	1/ 133 (0,8)	1/ 141 (0,7)	>0,05	1,06 [0,11; 10,09]	-
	3	1/ 131 (0,8)	3/ 138 (2,2)	>0,05	0,35 [0,05; 2,42]	-
Gorączka ≥38°C	1	41/ 135 (30,4)	38/ 146 (26,0)	>0,05	1,17 [0,80; 1,69]	-
	2	40/ 133 (30,1)	34/ 141 (24,1)	>0,05	1,25 [0,85; 1,84]	-
	3	16/ 131 (12,2)	25/ 138 (18,1)	>0,05	0,67 [0,38; 1,19]	-
Ból w miejscu iniekcji	1	40/ 135 (29,6)	58/ 146 (39,7)	>0,05	0,75 [0,54; 1,03]	-
	2	39/ 133 (29,3)	39/ 141 (27,7)	>0,05	1,06 [0,73; 1,54]	-
	3	30/ 131 (22,9)	42/ 138 (30,4)	>0,05	0,75 [0,50; 1,12]	-
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	1	39/ 135 (28,9)	67/ 146 (45,9)	<0,05	0,63 [0,46; 0,86]	NNT=6 [4; 18]
	2	41/ 133 (30,8)	72/ 141 (51,1)	<0,05	0,60 [0,44; 0,81]	NNT=5 [3; 12]
	3	33/ 131 (25,2)	66/ 138 (47,8)	<0,05	0,53 [0,37; 0,74]	NNT=5 [3; 9]
Obrzęk w miejscu iniekcji	1	30/ 135 (22,2)	67/ 146 (45,9)	<0,05	0,48 [0,34; 0,69]	NNT=5 [3; 8]
	2	30/ 133 (22,6)	60/ 141 (42,6)	<0,05	0,53 [0,36; 0,76]	NNT=5 [3; 11]
	3	24/ 131 (18,3)	58/ 138 (42,0)	<0,05	0,44 [0,29; 0,65]	NNT=5 [3; 8]
Ospałość	1	44/ 135 (32,6)	53/ 146 (36,3)	>0,05	0,90 [0,65; 1,24]	-
	2	32/ 133 (24,1)	34/ 141 (24,1)	>0,05	1,00 [0,66; 1,51]	-
	3	18/ 131 (13,7)	22/ 138 (15,9)	>0,05	0,86 [0,49; 1,52]	-
Drażliwość	1	53/ 135 (39,3)	73/ 146 (50,0)	>0,05	0,79 [0,60; 1,02]	-
	2	51/ 133 (38,3)	53/ 141 (37,6)	>0,05	1,02 [0,75; 1,38]	-
	3	40/ 131 (30,5)	44/ 138 (31,9)	>0,05	0,96 [0,67; 1,36]	-
Utrata apetytu	1	33/ 135 (24,4)	36/ 146 (24,7)	>0,05	0,99 [0,66; 1,49]	-
	2	35/ 133 (26,3)	23/ 141 (16,3)	<0,05	1,61 [1,02; 2,58]	NNH=10 [6; 322]
	3	26/ 131 (19,8)	22/ 138 (15,9)	>0,05	1,24 [0,75; 2,08]	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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 badaniu klinicznym [56]-[63] odnotowano, że zastosowanie trzech dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży, w porównaniu do zastosowania tej samej szczepionki w populacji dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, wiąże się z **istotnie**:

- **mniejszym ryzykiem** ($p < 0,05$) **wystąpienia** zaczerwienienia oraz obrzęku w miejscu iniekcji po podaniu każdej z trzech dawek szczepionki;
- **większym ryzykiem** ($p < 0,05$) **wystąpienia** utraty apetytu po 2. dawce szczepionki.

Obliczono, że podanie szczepionki PHiD-CV w ramach szczepienia pierwotnego w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży, w porównaniu do populacji dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, spowoduje, że u 1 dziecka na:

- 6 dzieci nie wystąpi zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki,
- 5 dzieci nie wystąpi zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 2., 3. dawce szczepionki,
- 5 dzieci nie wystąpi obrzęk w miejscu iniekcji po 1., 2., 3. dawce szczepionki,
- 10 dzieci wystąpi utrata apetytu po 2. dawce szczepionki,

w okresie 4 dni obserwacji po każdym szczepieniu.

W przypadku pozostałych działań niepożądanych analizowanych w badaniu (gorączka co najmniej 39°C , gorączka co najmniej 38°C , ból w miejscu iniekcji, drażliwość, ospałość lub utrata apetytu), **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami w zakresie częstości ich występowania w okresie 4 dni od podania każdej z trzech dawek szczepionki w ramach szczepienia pierwotnego.

Najczęściej spontanicznie zgłaszane działania niepożądane w okresie 31 dni po każdej dawce szczepionki PHiD-CV (szczepienie pierwotne)

Tabela 48. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – spontanicznie zgłaszane działania niepożądane (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane); okres obserwacji – 31 dni po każdym szczepieniu (szczepienie pierwotne) [n (%)] [56].

Działanie niepożądane	Grupa badana ≤36. tygodnia ciąży PHiD-CV N=137 n (%)	Grupa kontrolna >36. tygodnia ciąży PHiD-CV N=149 n (%)	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Działanie niepożądane ogółem	43 (31,4)	58 (38,9)	>0,05	0,81 [0,58; 1,11]	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	11 (8,0)	10 (6,7)	>0,05	1,20 [0,54; 2,67]	-
Infekcja w miejscu guzka	4 (2,9)	10 (6,7)	>0,05	0,44 [0,15; 1,28]	-
Gorączka	3 (2,2)	10 (6,7)	>0,05	0,33 [0,10; 1,07]	-
Zapalenie oskrzeli	5 (3,6)	7 (4,7)	>0,05	0,78 [0,27; 2,26]	-
Astma	2 (1,5)	5 (3,4)	>0,05	0,44 [0,10; 1,91]	-
Wymioty	3 (2,2)	4 (2,7)	>0,05	0,82 [0,21; 3,20]	-
Nieżyt żołądkowo-jelitowy	-	5 (3,4)	nd	nd	-
Wysypka	2 (1,5)	3 (2,0)	>0,05	0,73 [0,15; 3,58]	-
Zapalenie oskrzeli	-	4 (2,7)	nd	nd	-
Zapalenie spojówek	-	4 (2,7)	nd	nd	-

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.

Działanie niepożądane	Grupa badana ≤36. tygodnia ciąży PHiD-CV N=137 n (%)	Grupa kontrolna >36. tygodnia ciąży PHiD-CV N=149 n (%)	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Biegunka	-	3 (2,0)	nd	nd	-
Krwiak w miejscu iniekcji	3 (2,2)	-	nd	nd	-
Duszności	2 (1,5)	-	nd	nd	-
Nieżyt nosa	2 (1,5)	-	nd	nd	-
Infekcja układu moczowego	2 (1,5)	-	nd	nd	-
Przyspieszony oddech	2 (1,5)	-	nd	nd	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych. nd - nie dotyczy.

Nie wykazano istotnej statystycznej różnicy ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami (dzieci urodzone przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży vs dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do częstości występowania takich działań niepożądanych, jak: działania niepożądane ogółem, infekcja górnych dróg oddechowych, infekcja w miejscu guzka, gorączka, zapalenie oskrzelików, astma, wymioty i wysypka w okresie 31 dni obserwacji po każdym szczepieniu [56].

W grupie dzieci urodzonych przed 36. tygodniem ciąży u 3 dzieci stwierdzono krwaka w miejscu iniekcji oraz odnotowano po 2 przypadki wystąpienia duszności, nieżyty nosa, infekcji układu moczowego oraz przyspieszony oddech. Z kolei w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży u 5 dzieci stwierdzono nieżyt żołądkowo-jelitowy i u 3 – biegunkę. Odnotowano także po 4 przypadki zapalenia oskrzeli oraz zapalenia spojówek [56].

Ciężkie działania niepożądane raportowane w trakcie aktywnej fazy badania

Faza aktywna badania trwała od podania 1. dawki szczepionki do 1 miesiąca po podaniu 3. dawki szczepionki (szczepienie pierwotne), czyli 5 miesięcy.

Tabela 49. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – poważne działania niepożądane (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły przypadki ciężkich działań niepożądanych); okres obserwacji – faza aktywna badania (5 miesięcy) [n (%)] [56].

Działanie niepożądane	Grupa badana ≤36. tygodnia ciąży PHiD-CV N=137 n (%)	Grupa kontrolna >36. tygodnia ciąży PHiD-CV N=149 n (%)	Wartość p*	RR/Peto OR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)	18 (13,1)	13 (8,7)	>0,05	1,51 [0,78; 2,93]	-
Ciężkie działania niepożądane zakończone zgonem	1 (0,7)	0 (0,0)	>0,05	Peto OR=8,07 [0,16; 407,881]	-
Zapalenie oskrzelików	3 (2,2)	3 (2,0)	>0,05	1,09 [0,25; 4,65]	-
Gorączka	1 (0,7)	2 (1,3)	>0,05	0,54 [0,07; 4,11]	-
Zatrzymanie oddechu	2 (1,5)	0 (0,0)	>0,05	Peto OR=8,13 [0,50; 130,85]	-
Zachłyśnięcie	2 (1,5)	0 (0,0)	>0,05	Peto OR=8,13 [0,50; 130,85]	-
Przyspieszony oddech	2 (1,5)	0 (0,0)	>0,05	Peto OR=8,13 [0,50; 130,85]	-
Zapalenie płuc	1 (0,7)	1 (0,7)	>0,05	1,09 [0,11; 10,36]	-
Ostre odmiedniczkowe	1 (0,7)	1 (0,7)	>0,05	1,09 [0,11; 10,36]	-

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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

Działanie niepożądane	Grupa badana ≤36. tygodnia ciąży PHiD-CV N=137 n (%)	Grupa kontrolna >36. tygodnia ciąży PHiD-CV N=149 n (%)	Wartość p*	RR/Peto OR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
zapalenie nerek					
Infekcja górnych dróg oddechowych	1 (0,7)	1 (0,7)	>0,05	1,09 [0,11; 10,36]	-
Infekcja układu moczowego	1 (0,7)	1 (0,7)	>0,05	1,09 [0,11; 10,36]	-
Jadłowstręt	0 (0,0)	1 (0,7)	>0,05	Peto OR=8,07 [0,16; 407,88]	-
Bezdech	1 (0,7)	0 (0,0)	>0,05	Peto OR=8,07 [0,16; 407,881]	-
Astma	1 (0,7)	0 (0,0)	>0,05	Peto OR=8,07 [0,16; 407,881]	-
Zakażenie rotawirusem nieżyty żołądkowo-jelitowego	1 (0,7)	0 (0,0)	>0,05	Peto OR=8,07 [0,16; 407,881]	-
Przepuklina pachwinowa	1 (0,7)	0 (0,0)	>0,05	Peto OR=8,07 [0,16; 407,881]	-
Drażliwość	1 (0,7)	0 (0,0)	>0,05	Peto OR=8,07 [0,16; 407,881]	-
Wirusowa infekcja dolnych dróg oddechowych	0 (0,0)	1 (0,7)	>0,05	Peto OR=8,07 [0,16; 407,88]	-
Zapalenie ucha środkowego	0 (0,0)	1 (0,7)	>0,05	Peto OR=8,07 [0,16; 407,88]	-
Wirusowa infekcja oskrzeli	0 (0,0)	1 (0,7)	>0,05	Peto OR=8,07 [0,16; 407,88]	-
Złamanie kości czaszki	1 (0,7)	0 (0,0)	>0,05	Peto OR=8,07 [0,16; 407,881]	-
Wodniak podtwardówkowy	1 (0,7)	0 (0,0)	>0,05	Peto OR=8,07 [0,16; 407,881]	-
Zapalenie tchawicy	1 (0,7)	0 (0,0)	>0,05	Peto OR=8,07 [0,16; 407,881]	-
Perforacja błony bębenkowej	0 (0,00)	1 (0,7)	>0,05	Peto OR=8,07 [0,16; 407,88]	-
Infekcja pochwy	1 (0,7)	0 (0,0)	>0,05	Peto OR=8,07 [0,16; 407,881]	-
Infekcja wirusowa	1 (0,7)	0 (0,0)	>0,05	Peto OR=8,07 [0,16; 407,881]	-
Wymioty	1 (0,7)	0 (0,0)	>0,05	Peto OR=8,07 [0,16; 407,881]	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych. W przypadku niewystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

Wszystkie raportowane w badaniu [56]-[63] ciężkie działania niepożądane, z wyjątkiem jednego przypadku gorączki w grupie dzieci urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży, zostały ocenione jako niezwiązane ze szczepionką PHiD-CV. Poszczególne ciężkie działania niepożądane występowały głównie w pojedynczych przypadkach. Przeprowadzona analiza **nie wykazała istotnych statystycznie różnic** ($p>0,05$) pomiędzy ocenianymi grupami w odniesieniu do częstości występowania poszczególnych ciężkich działań niepożądanych w okresie obserwacji 5 miesięcy [56].

Odnotowano jeden przypadek ciężkiego działania niepożądanego zakończonego zgonem z powodu zachłyśnięcia, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego ze szczepieniem [56].

5.3.2.1.5. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1 w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży w porównaniu do urodzonych o czasie

Analizowano populację dzieci urodzonych przed 36. tygodniem ciąży oraz populację dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży. Oszacowano ryzyko wystąpienia spodziewanych (ang. *solicited*) działań

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.

niepożądanych (ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, gorączka, ospałość, drażliwość, utrata apetytu) w okresie 4 dni oraz spontanicznie zgłaszanych (ang. *unsolicited*) działań niepożądanych w okresie 31 dni po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki. W przypadku ciężkich działań niepożądanych okres obserwacji wyniósł 1 miesiąc od zaszczepienia dawką uzupełniającą [57], [62].

Działania niepożądane raportowane w okresie 4 dni po przyjęciu 4. dawki (uzupełniającej)

Tabela 50. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawka) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – działania niepożądane (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły określone działania niepożądane); okres obserwacji – 4 dni po szczepieniu [n (%)] [57], [62].

Działanie niepożądane	Grupa badana ≤36. tygodnia ciąży PHiD-CV N=112 n (%)	Grupa kontrolna >36. tygodnia ciąży PHiD-CV N=122 n (%)	Wartość p*	RR/Peto OR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Gorączka ≥38°C	34 (30,4)	39 (32,0)	>0,05	0,95 [0,65; 1,39]	-
Gorączka ≥39°C	8 (7,1)	6 (4,9)	>0,05	1,45 [0,54; 3,90]	-
Gorączka ≥40°C	0 (0,0)	1 (0,8)	>0,05	Peto OR=0,15 [0,00; 7,43]	-
Ból w miejscu iniekcji	47 (42,0)	67 (54,9)	>0,05	0,76 [0,58; 1,00]	-
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	35 (31,3)	65 (53,3)	<0,05	0,59 [0,42; 0,80]	5 [3; 11]
Obrzęk w miejscu iniekcji	27 (24,1)	55 (45,1)	<0,05	0,53 [0,36; 0,78]	5 [4; 12]
Ospałość	21 (18,8)	33 (27,0)	>0,05	0,69 [0,43; 1,11]	-
Drażliwość	36 (32,1)	49 (40,2)	>0,05	0,80 [0,56; 1,13]	-
Utrata apetytu	26 (23,2)	35 (28,7)	>0,05	0,81 [0,52; 1,25]	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych. W przypadku niewystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

W uwzględnionym badaniu klinicznym [56]-[63] odnotowano, że podanie 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży, w porównaniu do zastosowania tej samej szczepionki w populacji dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, wiąże się z **istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem** ($p < 0,05$) wystąpienia: zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji [57], [62]. Obliczono, że podanie 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży, w porównaniu do zastosowania tej samej szczepionki w populacji dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, spowoduje, że u 1 dziecka wśród 5 dzieci nie wystąpi działanie niepożądane, jakim jest zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, w okresie 4 dni od zaszczepienia.

W przypadku pozostałych analizowanych w badaniu działań niepożądanych (gorączka co najmniej 38°C, gorączka co najmniej 39°C, gorączka co najmniej 40°C, ból w miejscu iniekcji, drażliwość, ospałość, utrata apetytu) **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami po podaniu 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki PHiD-CV [57], [62].

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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

Najczęściej spontanicznie zgłaszane działania niepożądane w ciągu 31 dni po przyjęciu 4. dawki (uzupełniającej)

Tabela 51. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – spontanicznie zgłaszane działania niepożądane (N – ogólna liczba wykonanych szczepień; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły przypadki poszczególnych najczęściej występujących działań niepożądanych); okres obserwacji – 31 dni po szczepieniu [n (%)] [62].

Działanie niepożądane	Grupa badana ≤36. tygodnia ciąży PHiD-CV N=116 n (%)	Grupa kontrolna >36. tygodnia ciąży PHiD-CV N=129 n (%)	Wartość p*	RR/Peto OR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]
Działanie niepożądane ogółem	17 (14,7)	24 (18,6)	>0,05	0,79 [0,45; 1,38]	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	4 (3,4)	3 (2,3)	>0,05	1,48 [0,38; 5,82]	-
Infekcja w miejscu guzka	2 (1,7)	4 (3,1)	>0,05	0,56 [0,12; 2,55]	-
Zapalenie migdałków	0 (0)	5 (3,9)	>0,05	Peto OR=0,20 [0,04; 1,02]	-
Wymioty	3 (2,6)	1 (0,8)	>0,05	3,34 [0,48; 23,12]	-
Krwak w miejscu iniekcji	0 (0)	3 (2,3)	>0,05	Peto OR=0,24 [0,03; 1,75]	-
Wysypka	0 (0)	3 (2,3)	>0,05	Peto OR=0,24 [0,03; 1,75]	-
Astma	2 (1,7)	0 (0)	>0,05	Peto OR=4,28 [0,44; 41,70]	-
Zapalenie oskrzeli	2 (1,7)	0 (0)	>0,05	Peto OR=4,28 [0,44; 41,70]	-
Krwawienie w miejscu iniekcji	1 (0,9)	1 (0,8)	>0,05	1,11 [0,12; 10,58]	-
Ból zębów	2 (1,7)	0 (0)	>0,05	Peto OR=4,28 [0,44; 41,70]	-
Zapalenie spojówek	0 (0)	1 (0,8)	>0,05	Peto OR=0,41 [0,03; 6,56]	-
Świąd w miejscu iniekcji	1 (0,9)	0 (0)	>0,05	Peto OR=3,04 [0,19; 49,14]	-
Wysypka w miejscu iniekcji	0 (0)	1 (0,8)	>0,05	Peto OR=0,41 [0,03; 6,56]	-
Zapalenie krtani	1 (0,9)	0 (0)	>0,05	Peto OR=3,04 [0,19; 49,14]	-
Złe samopoczucie	0 (0)	1 (0,8)	>0,05	Peto OR=0,41 [0,03; 6,56]	-
Grzybica jamy ustnej	0 (0)	1 (0,8)	>0,05	Peto OR=0,41 [0,03; 6,56]	-
Zapalenie ucha środkowego	1 (0,9)	0 (0)	>0,05	Peto OR=3,04 [0,19; 49,14]	-
Ostre zapalenie ucha środkowego	1 (0,9)	0 (0)	>0,05	Peto OR=3,04 [0,19; 49,14]	-
Szkarlatyna	1 (0,9)	0 (0)	>0,05	Peto OR=3,04 [0,19; 49,14]	-
Infekcja układu moczowego	0 (0)	1 (0,8)	>0,05	Peto OR=0,41 [0,03; 6,56]	-
Zapalenie błony maziowej	0 (0)	1 (0,8)	>0,05	Peto OR=0,41 [0,03; 6,56]	-
Pokrzywka	0 (0)	1 (0,8)	>0,05	Peto OR=0,41 [0,03; 6,56]	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych. W przypadku niewystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

Nie wykazano istotnej statystycznej różnicy ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami (populacja dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży w porównaniu do populacji dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do częstości występowania takich działań niepożądanych jak: działania niepożądane ogółem, infekcja górnych dróg oddechowych, infekcja w miejscu guzka, wymioty i krwawienie w miejscu iniekcji w okresie obserwacji 31 dni od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki [62].

Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy ocenianymi grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz poszczególnych

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.

rodzajów działań niepożądanych:

- w grupie dzieci urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży stwierdzono przypadki wystąpienia: infekcji górnych dróg oddechowych, infekcji w miejscu guzka, wymiotów, astmy, zapalenia oskrzeli, bólu zębów, krwaka w miejscu iniekcji, świądu w miejscu iniekcji, zapalenia krtani, zapalenia ucha środkowego, ostrego zapalenia ucha środkowego oraz szkarlatyny;
- w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży u 5 z nich stwierdzono zapalenie migdałków, u 4 – infekcję guzka w miejscu iniekcji, u 3 – krwaka w miejscu iniekcji, infekcję górnych dróg oddechowych oraz wysypkę, odnotowano także pojedyncze przypadki wystąpienia: wymiotów, krwaka w miejscu iniekcji, zapalenia spojówek, wysypki w miejscu iniekcji, złego samopoczucia, grzybicy jamy ustnej, infekcji układu moczowego, zapalenia błony maziowej oraz pokrzywki [62].

Ciężkie działania niepożądane raportowane w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej)

W trakcie aktywnej fazy badania nie stwierdzono żadnego przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po przyjęciu 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki PHiD-CV [62].

5.3.2.2. Szczepionka PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego o akronimie 10PN-PD-DIT-034 [64]-[68], dotyczące immunogenności i profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (szczepionki 10-walentnej, skoniugowanej) w subpopulacji dzieci zakażonych wirusem HIV.

W niniejszej analizie uwzględniono porównania dzieci:

- zakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1 w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1 lub 3+0 lub 2+1,
- niezakażonych wirusem HIV, ale których matki są zakażone wirusem HIV, szczepionych w schemacie 3+1 w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki nie są zakażone wirusem HIV, szczepionych w schemacie 3+1.

Szczepienia dla schematu 3+1 odbywały się w 6., 10., 14. tygodniu oraz w 9. miesiącu życia, dla schematu 3+0 w 6., 10., 14. tygodniu, a dla schematu 2+1 w 6., 14. tygodniu oraz w 9. miesiącu życia [64]-[68]. Ze względu na drobne różnice w wynikach między protokołem badania [64], a doniesieniami konferencyjnymi [65]-[66] i danymi z rejestru badań klinicznych [67]-[68], oparto się przede wszystkim na danych z protokołu badania [64].

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji ATP (ang. *According to Protocol*), czyli populacji dzieci poddanych szczepieniu, dla których są dostępne dane dotyczące immunogenności szczepionki, natomiast wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa podano dla populacji TVC (ang. *Total Vaccinated Cohort*), czyli populacji dzieci, z których każde przyjęło co najmniej jedną dawkę szczepionki. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 1 miesiąc po szczepieniu [64].

5.3.2.2.1. Immunogenność szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV

W analizie wzięto pod uwagę następujące punkty końcowe z zakresu immunogenności:

- odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) mierzone w teście ELISA,
- odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał mierzoną w teście OPA,
- wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał mierzoną w teście ELISA,
- wartość średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał mierzoną w teście OPA,

zawartych w szczepionce PHiD-CV (1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) oraz nieobecnych w szczepionce PHiD-CV (6A. i 19A.), ale reagujących krzyżowo z przeciwciałami przeciw serotypom pneumokoków 6B. i 19F.

5.3.2.2.1.1. Immunogenność szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci niezakażonych

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

Dzieci zakażone wirusem HIV versus dzieci niezakażone wirusem HIV (schemat 3+1 vs schemat 3+1)

Tabela 52. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (4 dawki) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (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., 6A., 19A.) [64].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana HIV+/+ PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna HIV-/- PHiD-CV [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV					
Anty-1	68/ 68 (100)	93/ 93 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-4	68/ 68 (100)	93/ 93 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-5	68/ 68 (100)	93/ 93 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-6B	65/ 68 (95,6)	87/ 93 (93,5)	>0,05	1,02 [0,93; 1,11]	-
Anty-7F	68/ 68 (100)	93/ 93 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-9V	67/ 68 (98,5)	93/ 93 (100)	>0,05	0,98 [0,93; 1,04]	-
Anty-14	68/ 68 (100)	92/ 93 (98,9)	>0,05	1,01 [0,94; 1,06]	-

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.

Analizowane przeciwciała	Grupa badana HIV+/+ PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna HIV-/- PHiD-CV [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Anty-18C	68/ 68 (100)	93/ 93 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-19F	67/ 68 (98,5)	92/ 93 (98,9)	>0,05	1,00 [0,93; 1,05]	-
Anty-23F	62/ 68 (91,2)	86/ 93 (92,5)	>0,05	0,99 [0,88; 1,09]	-
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)					
Anty-6A	50/ 68 (73,5)	59/ 93 (63,4)	>0,05	1,16 [0,93; 1,43]	-
Anty-19A	53/ 68 (77,9)	70/ 93 (75,3)	>0,05	1,04 [0,86; 1,23]	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych. HIV+/+ dzieci zakażone wirusem HIV, matki również zakażone; HIV-/- dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również niezakażone.

W badaniu referencyjnym [64]-[68] wykazano, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV **nie wiąże się z istotnymi statystycznie różnicami** ($p > 0,05$) w zakresie immunogenności szczepionki mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał, w porównaniu do podania szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, w okresie obserwacji 1 miesiąca od ostatniego szczepienia. Ponadto, wszystkie dzieci zakażone wirusem HIV osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 7F., 14. i 18C., oraz wszystkie dzieci niezakażone wirusem HIV osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 7F., 9V. i 18C. [64].

Dzieci zakażone wirusem HIV versus dzieci niezakażone wirusem HIV – (schemat 3+1 vs schemat 3+0)

Tabela 53. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (4 dawki) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (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., 6A., 19A.) [64].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana HIV+/+ PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna HIV-/- PHiD-CV [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV					
Anty-1	68/ 68 (100)	86/ 93 (92,5)	<0,05	1,08 [1,004; 1,17]	14 [7; 51]
Anty-4	68/ 68 (100)	87/ 93 (93,5)	>0,05	1,07 [0,99; 1,15]	-
Anty-5	68/ 68 (100)	90/ 93 (96,8)	>0,05	1,03 [0,96; 1,09]	-
Anty-6B	65/ 68 (95,6)	89/ 93 (95,7)	>0,05	1,00 [0,91; 1,08]	-
Anty-7F	68/ 68 (100)	92/ 93 (98,9)	>0,05	1,01 [0,94; 1,06]	-
Anty-9V	67/ 68 (98,5)	91/ 93 (97,8)	>0,05	1,01 [0,94; 1,07]	-
Anty-14	68/ 68 (100)	87/ 93 (93,5)	>0,05	1,07 [0,99; 1,15]	-
Anty-18C	68/ 68 (100)	93/ 93 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-19F	67/ 68 (98,5)	91/ 93 (97,8)	>0,05	1,01 [0,94; 1,07]	-
Anty-23F	62/ 68 (91,2)	80/ 93 (86,0)	>0,05	1,06 [0,94; 1,19]	-
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)					
Anty-6A	50/ 68 (73,5)	48/ 93 (51,6)	<0,05	1,42 [1,12; 1,83]	5 [3; 15]
Anty-19A	53/ 68 (77,9)	52/ 93 (55,9)	<0,05	1,39 [1,12; 1,75]	5 [3; 14]

* obliczono na podstawie dostępnych danych. HIV+/+ dzieci zakażone wirusem HIV, matki również zakażone; HIV-/- dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również niezakażone.

Zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zwiększyło** odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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

ochronne przeciwciał: anty-1, anty-6A i anty-19A, w porównaniu do podania szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne) w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV [64] w badaniu referencyjnym [64]-[68]. Obliczono, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV, zamiast szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+0 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, spowoduje, że 1 dziecko na:

- 14 dzieci osiągnie minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-1,
 - 5 dzieci osiągnie minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-6A, anty-19A,
- w okresie obserwacji 1 miesiąca od ostatniego szczepienia.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami (dzieci zakażone wirusem HIV – schemat 3+1 w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV – schemat 3+0) odnośnie do immunogenności szczepionki PHiD-CV ocenianej za pomocą odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne pozostałych przeciwciał: anty-4, anty-5, anty-6B, anty-7F, anty-9V, anty-14, anty-18C, anty-19F, anty-23F. Ponadto, zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał: anty-1, anty-4, anty-5, anty-7F, anty-14 i anty-18C osiągnęły wszystkie dzieci zakażone wirusem HIV, a przeciwciał: anty-18C - wszystkie dzieci niezakażone wirusem HIV w analizowanym okresie obserwacji [64].

Dzieci zakażone wirusem HIV versus dzieci niezakażone wirusem HIV – (schemat 3+1 vs schemat 2+1)

Tabela 54. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (4 dawki) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (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., 6A., 19A.) [64].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana HIV+/+ PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna HIV-/- PHiD-CV [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV					
Anty-1	68/ 68 (100)	97/ 97 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-4	68/ 68 (100)	97/ 97 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-5	68/ 68 (100)	97/ 97 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-6B	65/ 68 (95,6)	95/ 97 (97,9)	>0,05	0,98 [0,89; 1,04]	-
Anty-7F	68/ 68 (100)	97/ 97 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-9V	67/ 68 (98,5)	94/ 97 (96,9)	>0,05	1,02 [0,95; 1,08]	-
Anty-14	68/ 68 (100)	94/ 97 (96,9)	>0,05	1,04 [0,96; 1,09]	-
Anty-18C	68/ 68 (100)	97/ 97 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-19F	67/ 68 (98,5)	96/ 97 (99,0)	>0,05	1,00 [0,93; 1,05]	-
Anty-23F	62/ 68 (91,2)	94/ 97 (96,9)	>0,05	0,94 [0,84; 1,02]	-
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)					
Anty-6A	50/ 68 (73,5)	66/ 97 (68,0)	>0,05	1,08 [0,88; 1,32]	-
Anty-19A	53/ 68 (77,9)	80/ 97 (82,5)	>0,05	0,95 [0,79; 1,10]	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych. HIV+/+ dzieci zakażone wirusem HIV, matki również zakażone; HIV-/- dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również niezakażone.

W uwzględnionym badaniu [64]-[68] **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** ($p>0,05$) pomiędzy populacją dzieci zakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1, w porównaniu do

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.

populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 2+1, w zakresie immunogenności szczepionki PHiD-CV mierzonej za pomocą odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał w okresie obserwacji 1 miesiąca od ostatniego szczepienia. Ponadto, wszystkie dzieci osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał zawartych w szczepionce PHiD-CV, skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 7F., 14. i 18C. w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV oraz skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 7F. i 18C. w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV [64].

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 analizowanych przeciwciał

Dzieci zakażone wirusem HIV versus dzieci niezakażone wirusem HIV – (schemat 3+1 vs schemat 3+1)

Tabela 55. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (4 dawki) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [64].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana HIV+/+ PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna HIV-/- PHiD-CV [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV					
Opsono-1	61/ 65 (93,8)	90/ 90 (100)	<0,05	0,94 [0,86; 0,996]	17 [7; 53]
Opsono-4	64/ 64 (100)	89/ 90 (98,9)	>0,05	1,01 [0,94; 1,06]	-
Opsono-5	64/ 65 (98,5)	90/ 90 (100)	>0,05	0,98 [0,92; 1,04]	-
Opsono-6B	57/ 62 (91,9)	81/ 88 (92,0)	>0,05	1,00 [0,89; 1,10]	-
Opsono-7F	65/ 65 (100)	88/ 88 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Opsono-9V	65/ 66 (98,5)	91/ 91 (100)	>0,05	0,98 [0,92; 1,04]	-
Opsono-14	67/ 67 (100)	89/ 89 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Opsono-18C	64/ 64 (100)	90/ 90 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Opsono-19F	54/ 63 (85,7)	85/ 89 (95,5)	<0,05	0,90 [0,78; 0,99]	11 [5; 132]
Opsono-23F	58/ 65 (89,2)	81/ 90 (90,0)	>0,05	0,99 [0,87; 1,11]	-
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)					
Opsono-6A	27/ 66 (40,9)	39/ 83 (47,0)	>0,05	0,87 [0,60; 1,25]	-
Opsono-19A	41/ 65 (63,1)	52/ 89 (58,4)	>0,05	1,08 [0,83; 1,39]	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych. HIV+/+ dzieci zakażone wirusem HIV, matki również zakażone; HIV-/- dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również niezakażone.

Zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zmniejszyło** odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał: anty-1 i anty-19F, w porównaniu do podania szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV [64]. Przeprowadzone obliczenia wykazały, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV, zamiast szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, spowoduje, że 1 dziecko na:

- 17 dzieci nie osiągnie aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-1,
- 11 dzieci nie osiągnie aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-19F,

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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 okresie obserwacji 1 miesiąca od ostatniego szczepienia.

W badaniu referencyjnym [64]-[68] wykazano również, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV **nie wywołuje istotnych statystycznie różnic** ($p>0,05$) w zakresie immunogenności szczepionki mierzonej za pomocą odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 pozostałych przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 23F., 6A. i 19A., w porównaniu do podania szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV. Ponadto, wszystkie dzieci osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 7F., 14., 18C. w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV oraz przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 5., 7F., 9V., 14., 18C. w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV w analizowanym okresie obserwacji [64].

Dzieci zakażone wirusem HIV versus dzieci niezakażone wirusem HIV – (schemat 3+1 vs schemat 3+0)

Tabela 56. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (4 dawki) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [64].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana HIV+/+ PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna HIV-/- PHiD-CV [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV					
Opsono-1	61/ 65 (93,8)	48/ 89 (53,9)	<0,05	1,74 [1,44; 2,17]	3 [2; 4]
Opsono-4	64/ 64 (100)	72/ 87 (82,8)	<0,05	1,20 [1,10; 1,35]	6 [4; 10]
Opsono-5	64/ 65 (98,5)	68/ 90 (75,6)	<0,05	1,30 [1,17; 1,50]	5 [4; 8]
Opsono-6B	57/ 62 (91,9)	73/ 86 (84,9)	>0,05	1,08 [0,95; 1,23]	-
Opsono-7F	65/ 65 (100)	90/ 90 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Opsono-9V	65/ 66 (98,5)	88/ 90 (97,8)	>0,05	1,01 [0,94; 1,07]	-
Opsono-14	67/ 67 (100)	76/ 87 (87,4)	<0,05	1,14 [1,05; 1,26]	8 [5; 15]
Opsono-18C	64/ 64 (100)	70/ 90 (77,8)	<0,05	1,28 [1,16; 1,46]	5 [4; 7]
Opsono-19F	54/ 63 (85,7)	68/ 88 (77,3)	>0,05	1,11 [0,94; 1,30]	-
Opsono-23F	58/ 65 (89,2)	55/ 86 (64,0)	<0,05	1,40 [1,17; 1,69]	4 [3; 9]
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)					
Opsono-6A	27/ 66 (40,9)	18/ 86 (20,9)	<0,05	1,95 [1,19; 3,23]	6 [3; 19]
Opsono-19A	41/ 65 (63,1)	20/ 89 (22,5)	<0,05	2,81 [1,85; 4,34]	3 [2; 4]

* obliczono na podstawie dostępnych danych. HIV+/+ dzieci zakażone wirusem HIV, matki również zakażone; HIV-/- dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również niezakażone.

W badaniu referencyjnym [64]-[68] wykazano, że szczepienie dzieci zakażonych wirusem HIV szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **zwiększyło** odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 14., 18C., 23F., 6A., 19A., w porównaniu do szczepienia dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne) [64]. Obliczono, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV, zamiast szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+0 w populacji dzieci niezakażonych 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.

spowoduje, że 1 dziecko na:

- 3 dzieci osiągnie miano aktywności opsonofagocytarnej ≥ 8 przeciwciał anty-1 i anty-19A,
- 6 dzieci osiągnie miano aktywności opsonofagocytarnej ≥ 8 przeciwciał anty-4 i anty-6A,
- 5 dzieci osiągnie miano aktywności opsonofagocytarnej ≥ 8 przeciwciał anty-5 i anty-18C,
- 8 dzieci osiągnie miano aktywności opsonofagocytarnej ≥ 8 przeciwciał anty-14,
- 4 dzieci osiągnie miano aktywności opsonofagocytarnej ≥ 8 przeciwciał anty-23F,

w okresie obserwacji 1 miesiąca od ostatniego szczepienia.

Brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między populacją dzieci zakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1, w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne), stwierdzono w odniesieniu do immunogenności szczepionki PHiD-CV mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 6B., 7F., 9V., 19F. Ponadto, wszystkie dzieci osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 7F., 14., 18C. w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV oraz przeciwciał anty-7F w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV w analizowanym okresie obserwacji [64].

Dzieci zakażone wirusem HIV versus dzieci niezakażone wirusem HIV – (schemat 3+1 vs schemat 2+1)

Tabela 57. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (4 dawki) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [64].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana HIV+/+ PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna HIV-/- PHiD-CV [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV					
Opsono-1	61/ 65 (93,8)	93/ 94 (98,9)	>0,05	0,95 [0,86; 1,01]	-
Opsono-4	64/ 64 (100)	95/ 95 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Opsono-5	64/ 65 (98,5)	93/ 94 (98,9)	>0,05	1,00 [0,93; 1,05]	-
Opsono-6B	57/ 62 (91,9)	89/ 94 (94,7)	>0,05	0,97 [0,87; 1,06]	-
Opsono-7F	65/ 65 (100)	95/ 95 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Opsono-9V	65/ 66 (98,5)	91/ 94 (96,8)	>0,05	1,02 [0,95; 1,08]	-
Opsono-14	67/ 67 (100)	94/ 94 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Opsono-18C	64/ 64 (100)	92/ 93 (98,9)	>0,05	1,01 [0,94; 1,05]	-
Opsono-19F	54/ 63 (85,7)	87/ 94 (92,6)	>0,05	1,06 [0,97; 1,15]	-
Opsono-23F	58/ 65 (89,2)	87/ 95 (91,6)	>0,05	0,97 [0,86; 1,08]	-
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)					
Opsono-6A	27/ 66 (40,9)	48/ 94 (51,1)	>0,05	0,80 [0,56; 1,12]	-
Opsono-19A	41/ 65 (63,1)	53/ 92 (57,6)	>0,05	1,09 [0,84; 1,41]	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych. HIV+/+ dzieci zakażone wirusem HIV, matki również zakażone; HIV-/- dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również niezakażone.

Analiza przeprowadzona na podstawie danych z badania [64]-[68] wykazała, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV **nie wiązało się z istotną statystycznie różnicą** ($p > 0,05$) w odniesieniu do immunogenności szczepionki ocenianej w

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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

oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 wszystkich analizowanych przeciwciał, w porównaniu do podania szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV. Ponadto, wszystkie dzieci osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 7F., 14. i 18C. w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV oraz przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 7F. i 14. w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV w okresie obserwacji 1 miesiąca od ostatniego szczepienia [64].

Średnia geometryczna stężenia (GMC) analizowanych przeciwciał

Dzieci zakażone wirusem HIV versus dzieci niezakażone wirusem HIV (schemat 3+1 vs schemat 3+1)

Tabela 58. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (4 dawki) – średnia geometryczna stężenia (GMC; $\mu\text{g/mL}$) przeciwciał (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [64].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana HIV+ /+ PHiD-CV (GMC [95% CI], N; SD)	Grupa kontrolna HIV-/- PHiD-CV (GMC [95% CI], N; SD)	Wartość p*	MD [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV				
Anty-1	6,55 [5,16; 8,30], N=68; SD=0,8010	5,38 [4,47; 6,48], N=93; SD=0,5128	>0,05	1,17 [0,95; 1,39]
Anty-4	6,81 [5,56; 8,33], N=68; SD=0,7066	6,07 [5,09; 7,24], N=93; SD=0,5485	<0,05	0,74 [0,45; 0,94]
Anty-5	7,62 [6,01; 9,66], N=68; SD=1,1287	8,05 [6,70; 9,66], N=93; SD=0,7551	<0,05	-0,43 [-0,74; -0,12]
Anty-6B	2,20 [1,68; 2,88], N=68; SD=0,3061	2,05 [1,57; 2,68], N=93; SD=0,2832	<0,05	0,15 [0,06; 0,24]
Anty-7F	9,76 [7,77; 12,26], N=68; SD=1,1234	8,98 [7,63; 10,56], N=93; SD=0,7474	>0,05	0,78 [0,47; 1,09]
Anty-9V	10,00 [7,62; 13,14], N=68; SD=1,1491	9,55 [8,06; 11,31], N=93; SD=0,8291	<0,05	0,45 [0,13; 0,77]
Anty-14	11,33 [9,02; 14,22], N=68; SD=1,1231	7,33 [5,94; 9,04], N=93; SD=0,7908	<0,05	4,00 [3,69; 4,31]
Anty-18C	19,69 [15,56; 24,90], N=68; SD=1,1274	25,47 [21,75; 29,83], N=93; SD=1,0839	<0,05	-5,78 [-6,13; -5,43]
Anty-19F	7,82 [5,76; 10,61], N=68; SD=1,1686	8,88 [7,37; 10,69], N=93; SD=0,8469	>0,05	-1,06 [-1,39; -0,73]
Anty-23F	3,94 [2,68; 5,79], N=68; SD=0,7934	3,83 [2,84; 5,15], N=93; SD=0,5893	>0,05	0,11 [-0,11; 0,33]
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)				
Anty-6A	0,46 [0,33; 0,63], N=68; SD=0,0765	0,36 [0,27; 0,49], N=93; SD=0,0561	<0,05	0,10 [0,08; 0,12]
Anty-19A	0,93 [0,58; 1,51], N=68; SD=0,2372	0,78 [0,57; 1,07], N=93; SD=0,1276	<0,05	0,15 [0,09; 0,21]

* wartości obliczone przez autorów analizy. HIV+ /+ dzieci zakażone wirusem HIV, matki również zakażone; HIV-/- dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również niezakażone. Wartości SD obliczone przez autorów analizy na podstawie podanego 95% CI.

Wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejsza** w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1 w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1, w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 5. i 18C. w okresie obserwacji 1 miesiąca po ostatnim szczepieniu. Natomiast, wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większa** w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV (schemat 3+1) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 3+1), w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 6B., 9V., 14., 6A., 19A. w analizowanym okresie obserwacji [64].

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy ocenianymi grupami (dzieci

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.

zakażone wirusem HIV vs dzieci niezakażone wirusem HIV, szczepionych w schemacie 3+1) odnośnie do wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 19F., 7F., 23F. w analizowanym okresie obserwacji [64].

Dzieci zakażone wirusem HIV versus dzieci niezakażone wirusem HIV – (schemat 3+1 vs schemat 3+0)

Tabela 59. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (3 dawki) – średnia geometryczna stężenia (GMC; µg/mL) przeciwciał (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [64].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana HIV+/+ PHiD-CV (GMC [95% CI], N; SD)	Grupa kontrolna HIV-/ PHiD-CV (GMC [95% CI], N; SD)	Wartość p*	MD [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV				
Anty-1	6,55 [5,16; 8,30], N=68; SD=0,8010	0,72 [0,58; 0,88], N=93; SD=0,0765	<0,05	5,83 [5,64; 6,02]
Anty-4	6,81 [5,56; 8,33], N=68; SD=0,7066	1,07 [0,86; 1,34], N=93; SD=1,1224	<0,05	5,74 [5,46; 6,02]
Anty-5	7,62 [6,01; 9,66], N=68; SD=1,1287	1,44 [1,16; 1,77], N=93; SD=0,1556	<0,05	6,18 [5,91; 6,45]
Anty-6B	2,20 [1,68; 2,88], N=68; SD=0,3061	0,93 [0,75; 1,15], N=93; SD=0,1020	<0,05	1,27 [1,19; 1,35]
Anty-7F	9,76 [7,77; 12,26], N=68; SD=1,1234	1,78 [1,49; 2,13], N=93; SD=0,1633	<0,05	7,98 [7,71; 8,25]
Anty-9V	10,00 [7,62; 13,14], N=68; SD=1,1491	1,96 [1,58; 2,43], N=93; SD=0,2168	<0,05	8,04 [7,76; 8,32]
Anty-14	11,33 [9,02; 14,22], N=68; SD=1,1231	2,60 [2,01; 3,37], N=93; SD=0,3469	<0,05	8,73 [8,45; 9,01]
Anty-18C	19,69 [15,56; 24,90], N=68; SD=1,1274	3,30 [2,55; 4,27], N=93; SD=0,4388	<0,05	16,39 [16,11; 16,67]
Anty-19F	7,82 [5,76; 10,61], N=68; SD=1,1686	2,60 [2,03; 3,31], N=93; SD=0,3265	<0,05	5,22 [4,93; 5,51]
Anty-23F	3,94 [2,68; 5,79], N=68; SD=0,7934	0,92 [0,68; 1,23], N=93; SD=0,1403	<0,05	3,02 [2,83; 3,21]
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)				
Anty-6A	0,46 [0,33; 0,63], N=68; SD=0,0765	0,21 [0,15; 0,28], N=93; SD=0,0332	<0,05	0,25 [0,23; 0,27]
Anty-19A	0,93 [0,58; 1,51], N=68; SD=0,2372	0,26 [0,19; 0,37], N=93; SD=0,0459	<0,05	0,67 [0,61; 0,73]

* wartości obliczone przez autorów analizy. HIV+/+ dzieci zakażone wirusem HIV, matki również zakażone; HIV-/ dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również niezakażone. Wartości SD obliczone przez autorów analizy na podstawie podanego 95% CI.

Wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większa** w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1 w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+0, w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw wszystkim analizowanym serotypom (1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) w okresie obserwacji 1 miesiąca po ostatnim szczepieniu [64].

Dzieci zakażone wirusem HIV versus dzieci niezakażone wirusem HIV – (schemat 3+1 vs schemat 2+1)

Tabela 60. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (3 dawki) – średnia geometryczna stężenia (GMC; µg/mL) przeciwciał (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [64].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana HIV+/+ PHiD-CV (GMC [95% CI], N; SD)	Grupa kontrolna HIV-/ PHiD-CV (GMC [95% CI], N; SD)	Wartość p*	MD [CI 95%]*
--------------------------	---	---	------------	--------------

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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 HIV+/+ PHiD-CV (GMC [95% CI], N; SD)	Grupa kontrolna HIV-/- PHiD-CV (GMC [95% CI], N; SD)	Wartość p*	MD [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV				
Anty-1	6,55 [5,16; 8,30], N=68; SD=0,8010	5,14 [4,42; 5,97], N=97; SD=0,3954	<0,05	1,41 [1,20; 1,62]
Anty-4	6,81 [5,56; 8,33], N=68; SD=0,7066	4,92 [4,16; 5,81], N=97; SD=0,4209	<0,05	1,89 [1,70; 2,08]
Anty-5	7,62 [6,01; 9,66], N=68; SD=1,1287	6,96 [5,89; 8,22], N=97; SD=0,5944	<0,05	0,66 [0,37; 0,95]
Anty-6B	2,20 [1,68; 2,88], N=68; SD=0,3061	1,98 [1,62; 2,42], N=97; SD=1,1078	>0,05	0,22 [-0,01; 0,45]
Anty-7F	9,76 [7,77; 12,26], N=68; SD=1,1234	6,47 [5,59; 7,50], N=97; SD=0,4872	<0,05	3,20 [2,92; 3,48]
Anty-9V	10,00 [7,62; 13,14], N=68; SD=1,1491	6,51 [5,12; 8,30], N=97; SD=0,8112	<0,05	3,49 [3,17; 3,81]
Anty-14	11,33 [9,02; 14,22], N=68; SD=1,1231	5,08 [4,03; 6,41], N=97; SD=0,6071	<0,05	6,25 [5,96; 6,54]
Anty-18C	19,69 [15,56; 24,90], N=68; SD=1,1274	32,29 [26,43; 39,45], N=97; SD=1,1076	<0,05	-12,60 [-12,95; -12,25]
Anty-19F	7,82 [5,76; 10,61], N=68; SD=1,1686	9,47 [7,42; 12,07], N=97; SD=1,1321	<0,05	-1,65 [-2,01; -1,29]
Anty-23F	3,94 [2,68; 5,79], N=68; SD=0,7934	3,40 [2,67; 4,33], N=97; SD=0,4235	<0,05	0,54 [0,33; 0,75]
Anty-6A	0,46 [0,33; 0,63], N=68; SD=0,0765	0,36 [0,28; 0,47], N=97; SD=0,0485	<0,05	0,10 [0,08; 0,12]
anty-19A	0,93 [0,58; 1,51], N=68; SD=0,2372	1,04 [0,72; 1,49], N=97; SD=0,1964	<0,05	-0,11 [-0,18; -0,04]

* wartości obliczone przez autorów analizy. HIV+/+ dzieci zakażone wirusem HIV, matki również zakażone; HIV-/- dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również niezakażone. Wartości SD obliczone przez autorów analizy na podstawie podanego 95% CI.

Wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejsza** w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1 w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 2+1, w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 18C., 19F., 19A. w okresie obserwacji 1 miesiąca po ostatnim szczepieniu. Natomiast, wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większa** w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV (schemat 3+1) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 2+1), w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 7F., 9V., 14., 23F., 6A., w analizowanym okresie obserwacji [64].

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy ocenianymi grupami (dzieci zakażone wirusem HIV szczepione w schemacie 3+1 vs dzieci niezakażone wirusem HIV szczepione w schemacie 2+1) odnośnie do wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi 6B. w analizowanym okresie obserwacji [64].

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego (GMT) analizowanych przeciwciał

Dzieci zakażone wirusem HIV versus dzieci niezakażone wirusem HIV (schemat 3+1 vs schemat 2+1)

Tabela 61. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (4 dawki) – średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [64].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana HIV+/+ PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Grupa kontrolna HIV-/- PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Wartość p*	MD [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV				
Opsono-1	978,4 [615,5; 1555,5], N=65; SD=1,2668	1014,8 [768,4; 1340,3], N=90; SD=1,1525	<0,05	-36,40 [-36,79; -36,01]

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.

Analizowane przeciwciała	Grupa badana HIV+/+ PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Grupa kontrolna HIV-/ PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Wartość p*	MD [CI 95%]*
Opsono-4	1981,0 [1557,3; 2520,0], N=64; SD=1,1306	2484,7 [1919,0; 3217,1], N=90; SD=1,1409	<0,05	-503,70 [-504,06; -503,34]
Opsono-5	510,3 [343,2; 759,0], N=65; SD=1,2244	630,2 [447,5; 887,7], N=90; SD=1,1909	<0,05	-119,90 [-120,29; -119,51]
Opsono-6B	832,9 [465,4; 1490,7], N=62; SD=1,3458	1047,2 [679,3; 1614,4], N=88; SD=1,2471	<0,05	-214,30 [-214,72; -213,88]
Opsono-7F	10793,3 [7904,4; 14738,0], N=65; SD=1,1723	12108,8 [9922,2; 14777,4], N=99; SD=1,1070	<0,05	-1315,50 [-1315,87; -1315,13]
Opsono-9V	2409,5 [1722,4; 3370,7], N=66; SD=1,1868	4250,1 [3493,4; 5170,8], N=91; SD=1,1052	<0,05	-1840,60 [-1840,97; -1840,23]
Opsono-14	2153,0 [1527,1; 3035,6], N=67; SD=1,1916	2180,0 [1781,9; 2667,0], N=89; SD=1,1084	<0,05	-27,00 [-27,37; -26,63]
Opsono-18C	998,0 [740,2; 1345,4], N=64; SD=1,1647	1344,4 [1074,3; 1681,9], N=90; SD=1,1211	<0,05	-346,40 [-346,77; -346,03]
Opsono-19F	453,7 [255,3; 806,2], N=63; SD=1,3409	730,8 [516,5; 1034,1], N=89; SD=1,1937	<0,05	-277,10 [-277,51; -276,69]
Opsono-23F	1303,2 [735,1; 2310,4], N=65; SD=1,3393	2144,8 [1312,5; 3504,8], N=90; SD=1,2847	<0,05	-841,60 [-842,02; -841,18]
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)				
Opsono-6A	24,9 [14,1; 44,1], N=66; SD=1,3376	40,4 [22,9; 71,4], N=83; SD=1,3360	<0,05	-15,50 [-15,93; -15,07]
Opsono-19A	39,1 [23,2; 65,8], N=65; SD=1,3047	38,3 [24,1; 60,9], N=89; SD=1,2668	>0,05	0,80 [0,39; 1,21]

* wartości obliczone przez autorów analizy. HIV+/+ dzieci zakażone wirusem HIV, matki również zakażone; HIV-/ - dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również niezakażone. Wartości SD obliczone przez autorów analizy na podstawie podanego 95% CI.

Wartość średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejsza** w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1, w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1, w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A. w okresie obserwacji 1 miesiąca po ostatnim szczepieniu [64].

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy ocenianymi grupami (dzieci zakażone wirusem HIV vs dzieci niezakażone wirusem HIV; szczepione w schemacie 3+1) odnośnie do wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi 19A. w analizowanym okresie obserwacji [64].

Dzieci zakażone wirusem HIV versus dzieci niezakażone wirusem HIV – (schemat 3+1 vs schemat 3+0)

Tabela 62. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (3 dawki) – średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [64].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana HIV+/+ PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Grupa kontrolna HIV-/ PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Wartość p*	MD [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV				
Opsono-1	978,4 [615,5; 1555,5], N=65; SD=1,2668	23,5 [16,1; 34,4], N=89; SD=1,2137	<0,05	950,90 [950,50; 951,30]
Opsono-4	1981,0 [1557,3; 2520,0], N=64; SD=1,1306	112,3 [70,8; 178,1], N=87; SD=1,2653	<0,05	1868,70 [1868,32; 1869,08]
Opsono-5	510,3 [343,2; 759,0], N=65; SD=1,2244	30,5 [21,8; 42,5], N=90; SD=1,1857	<0,05	479,80 [479,41; 480,18]

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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 HIV+/+ PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Grupa kontrolna HIV-/ PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Wartość p*	MD [CI 95%]*
Opsono-6B	832,9 [465,4; 1490,7], N=62; SD=1,3458	261,5 [161,0; 424,7], N=86; SD=1,2807	<0,05	571,40 [570,97; 571,83]
Opsono-7F	10793,3 [7904,4; 14738,0], N=65; SD=1,1723	2741,1 [2173,7; 3456,5], N=90; SD=1,1256	<0,05	8052,20 [8051,83; 8052,57]
Opsono-9V	2409,5 [1722,4; 3370,7], N=66; SD=1,1868	492,3 [351,2; 690,1], N=90; SD=1,1881	<0,05	1916,20 [1915,82; 1916,58]
Opsono-14	2153,0 [1527,1; 3035,6], N=67; SD=1,1916	280,0 [183,0; 428,6], N=87; SD=1,2425	<0,05	1873,00 [1872,61; 1873,39]
Opsono-18C	998,0 [740,2; 1345,4], N=64; SD=1,1647	64,5 [44,1; 94,3], N=90; SD=1,2140	<0,05	933,50 [933,12; 933,88]
Opsono-19F	453,7 [255,3; 806,2], N=63; SD=1,3409	46,8 [31,6; 69,5], N=88; SD=1,2227	<0,05	406,90 [406,48; 407,32]
Opsono-23F	1303,2 [735,1; 2310,4], N=65; SD=1,3393	83,6 [47,2; 148,0], N=86; SD=1,3385	<0,05	1219,60 [1219,17; 1220,03]
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)				
Opsono-6A	24,9 [14,1; 44,1], N=66; SD=1,3376	9,5 [6,5; 14,0], N=86; SD=1,2162	<0,05	15,40 [14,99; 15,81]
Opsono-19A	39,1 [23,2; 65,8], N=65; SD=1,3047	7,9 [5,7; 10,9], N=89; SD=1,1798	<0,05	31,20 [30,80; 31,60]

* wartości obliczone przez autorów analizy. HIV+/+ dzieci zakażone wirusem HIV, matki również zakażone; HIV-/ dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również niezakażone. Wartości SD obliczone przez autorów analizy na podstawie podanego 95% CI.

Wartość średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większa** w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1, w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+0, w odniesieniu do wszystkich analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) w okresie obserwacji 1 miesiąca po ostatnim szczepieniu [64].

Dzieci zakażone wirusem HIV versus dzieci niezakażone wirusem HIV – (schemat 3+1 vs schemat 2+1)

Tabela 63. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (3 dawki) – średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [64].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana HIV+/+ PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Grupa kontrolna HIV-/ PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Wartość p*	MD [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV				
Opsono-1	978,4 [615,5; 1555,5], N=65; SD=1,2668	1003,6 [763,2; 1319,8], N=94; SD=1,1500	<0,05	-25,20 [-25,59; -24,81]
Opsono-4	1981,0 [1557,3; 2520,0], N=64; SD=1,1306	1717,6 [1406,0; 2098,2], N=95; SD=1,1075	<0,05	263,40 [263,04; 263,76]
Opsono-5	510,3 [343,2; 759,0], N=65; SD=1,2244	472,7 [343,5; 650,5], N=94; SD=1,1769	<0,05	37,60 [37,22; 37,98]
Opsono-6B	832,9 [465,4; 1490,7], N=62; SD=1,3458	945,9 [640,0; 1398,2], N=94; SD=1,2206	<0,05	-113,00 [-113,42; -112,58]
Opsono-7F	10793,3 [7904,4; 14738,0], N=65; SD=1,1723	6029,3 [4760,9; 7635,6], N=95; SD=1,1281	<0,05	4764,00 [4763,64; 4764,36]
Opsono-9V	2409,5 [1722,4; 3370,7], N=66; SD=1,1868	2572,5 [1890,3; 3500,8], N=94; SD=1,1702	<0,05	-163,00 [-163,37; -162,63]
Opsono-14	2153,0 [1527,1; 3035,6], N=67; SD=1,1916	1152,9 [910,6; 1459,6], N=94; SD=1,1279	<0,05	1000,10 [999,73; 1000,47]
Opsono-18C	998,0 [740,2; 1345,4], N=64; SD=1,1647	1441,3 [1111,7; 1868,5], N=93; SD=1,1416	<0,05	-443,30 [-443,67; -442,93]
Opsono-19F	453,7 [255,3; 806,2], N=63; SD=1,3409	630,3 [422,9; 939,5], N=94; SD=1,2258	<0,05	-176,60 [-177,01; -176,19]
Opsono-23F	1303,2 [735,1; 2310,4], N=65; SD=1,3393	1557,2 [1012,2; 2395,7], N=95; SD=1,1798	<0,05	-254,00

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.

Analizowane przeciwciała	Grupa badana HIV+/+ PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Grupa kontrolna HIV-/- PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Wartość p*	MD [CI 95%]*
	SD=1,3393	SD=1,2458		[-254,41; -253,59]
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)				
Opsono-6A	24,9 [14,1; 44,1], N=66; SD=1,3376	42,2 [25,5; 69,9], N=94; SD=1,2934	<0,05	-17,30 [-17,72; -16,88]
Opsono-19A	39,1 [23,2; 65,8], N=65; SD=1,3047	36,1 [22,3; 58,3], N=92; SD=1,2778	<0,05	3,00 [2,59; 3,41]

* wartości obliczone przez autorów analizy. HIV+/+ dzieci zakażone wirusem HIV, matki również zakażone; HIV-/- dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również niezakażone. Wartości SD obliczone przez autorów analizy na podstawie podanego 95% CI.

Wartość średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejsza** w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1, w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 2+1, w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 6B., 9V., 18C., 19F., 23F., 6A. w okresie obserwacji 1 miesiąca po ostatnim szczepieniu. Natomiast, wartość średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większa** w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1, w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 2+1, w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 5., 7F., 14., 19A. w analizowanym okresie obserwacji [64].

5.3.2.2.1.2. Immunogenność szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki zakażone) w porównaniu do dzieci niezakażonych (matki niezakażone)

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

Dzieci niezakażone wirusem HIV/ matki zakażone wirusem HIV versus dzieci niezakażone wirusem HIV/ matki niezakażone wirusem HIV – (schemat 3+1 vs schemat 3+1)

Tabela 64. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki zakażone) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki niezakażone) – 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., 6A., 19A.) [64].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana HIV-/+ PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna HIV-/- PHiD-CV [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV					
Anty-1	88/ 88 (100)	93/ 93 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-4	88/ 88 (100)	93/ 93 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-5	88/ 88 (100)	93/ 93 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-6B	86/ 88 (97,7)	87/ 93 (93,5)	>0,05	1,04 [0,98; 1,13]	-
Anty-7F	88/ 88 (100)	93/ 93 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-9V	88/ 88 (100)	93/ 93 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-14	87/ 88 (98,9)	92/ 93 (98,9)	>0,05	1,00 [0,95; 1,05]	-
Anty-18C	88/ 88 (100)	93/ 93 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-19F	88/ 88 (100)	92/ 93 (98,9)	>0,05	1,01 [0,96; 1,06]	-
Anty-23F	84/ 88 (95,5)	86/ 93 (92,5)	>0,05	1,03 [0,95; 1,13]	-
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)					
Anty-6A	67/ 88 (76,1)	59/ 93 (63,4)	>0,05	1,20 [0,99; 1,47]	-
Anty-19A	77/ 88 (87,5)	70/ 93 (75,3)	<0,05	1,16 [1,01; 1,35]	9 [5; 119]

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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

* obliczono na podstawie dostępnych danych. HIV-/ + dzieci niezakażone wirusem HIV, matki zakażone; HIV-/ - dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również niezakażone.

Zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, ale których matki są zakażone, **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zwiększyło** odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-19A, w porównaniu do podania szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki nie są zakażone [64]. Obliczono, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki są zakażone), zamiast szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki są niezakażone), spowoduje, że 1 dziecko na 9 dzieci osiągnie minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-19A w okresie obserwacji 1 miesiąca od ostatniego szczepienia.

Przeprowadzona na podstawie wyników badania [64]-[68] analiza wykazała również **brak istotnych statystycznie różnic** ($p > 0,05$) między populacją dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki są zakażone), szczepionych w schemacie 3+1, w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki nie są zakażone), szczepionych w schemacie 3+1, odnośnie do immunogenności szczepionki PHiD-CV ocenianej za pomocą odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne pozostałych przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A. Ponadto, wszystkie dzieci osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 7F., 9V., 18C. i 19F. w grupie dzieci eksponowanych na zakażenie wirusem HIV oraz przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 7F., 9V., 18C. w grupie dzieci nieeksponowanych na zakażenie wirusem HIV w analizowanym okresie obserwacji [64].

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 analizowanych przeciwciał

Dzieci niezakażone wirusem HIV/ matki zakażone wirusem HIV versus dzieci niezakażone wirusem HIV/ matki niezakażone wirusem HIV – (schemat 3+1 vs schemat 3+1)

Tabela 65. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki zakażone) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki niezakażone) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [64].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana HIV-/ + PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna HIV-/ - PHiD-CV [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV					
Opsono-1	83/ 84 (98,8)	90/ 90 (100)	>0,05	0,99 [0,94; 1,04]	-
Opsono-4	85/ 85 (100)	89/ 90 (98,9)	>0,05	1,01 [0,96; 1,06]	-
Opsono-5	84/ 84 (100)	90/ 90 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Opsono-6B	80/ 84 (95,2)	81/ 88 (92,0)	>0,05	1,03 [0,95; 1,13]	-
Opsono-7F	84/ 84 (100)	88/ 88 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Opsono-9V	85/ 85 (100)	91/ 91 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Opsono-14	86/ 86 (100)	89/ 89 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 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.

Analizowane przeciwciała	Grupa badana HIV-/ + PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna HIV-/ - PHiD-CV [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]
Opsono-18C	84/ 84 (100)	90/ 90 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Opsono-19F	84/ 85 (98,8)	85/ 89 (95,5)	>0,05	1,03 [0,98; 1,11]	-
Opsono-23F	81/ 86 (94,2)	81/ 90 (90,0)	>0,05	1,05 [0,95; 1,16]	-
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)					
Opsono-6A	42/ 85 (49,4)	39/ 83 (47,0)	>0,05	1,05 [0,77; 1,44]	-
Opsono-19A	66/ 85 (77,6)	52/ 89 (58,4)	<0,05	1,33 [1,08; 1,66]	6 [4; 19]

* obliczono na podstawie dostępnych danych. HIV-/ + dzieci niezakażone wirusem HIV, matki zakażone; HIV-/ - dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również niezakażone.

Zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, ale których matki są zakażone, **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zwiększyło** odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-19A, w porównaniu do podania szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki nie są zakażone [64]. Obliczenia wykazały, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki są zakażone), zamiast szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki są niezakażone), spowoduje, że 1 dziecko na 6 dzieci osiągnie aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-19A w okresie obserwacji 1 miesiąca od ostatniego szczepienia.

W uwzględnionym badaniu klinicznym [64]-[68] **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** ($p > 0,05$) między populacją dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki są zakażone), w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki nie są zakażone), w odniesieniu do immunogenności szczepionki PHiD-CV, podawanej w schemacie szczepień 3+1 w obu ocenianych grupach, mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 pozostałych analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A. Ponadto, wszystkie dzieci osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 5., 7F., 9V., 14., 18C. w grupie dzieci eksponowanych na zakażenie wirusem HIV oraz przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 5., 7F., 9V., 14., 18C. w grupie dzieci nieeksponowanych na zakażenie wirusem HIV w analizowanym okresie obserwacji [64].

Średnia geometryczna stężenia (GMC) analizowanych przeciwciał

Tabela 66. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki zakażone) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki niezakażone) (4 dawki) – średnia geometryczna stężenia (GMC; $\mu\text{g/mL}$) przeciwciał (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [64].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana HIV-/ + PHiD-CV (GMC [95% CI], N; SD)	Grupa kontrolna HIV-/ - PHiD-CV (GMC [95% CI], N; SD)	Wartość p*	MD [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV				

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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 HIV-/+ PHiD-CV (GMC [95% CI], N; SD)	Grupa kontrolna HIV-/- PHiD-CV (GMC [95% CI], N; SD)	Wartość p*	MD [CI 95%]*
Anty-1	8,61 [7,09; 10,47], N=88; SD=0,8622	5,38 [4,47; 6,48], N=93; SD=0,5128	<0,05	3,23 [3,02; 3,44]
Anty-4	8,01 [6,67; 9,62], N=88; SD=0,7526	6,07 [5,09; 7,24], N=93; SD=0,5485	<0,05	1,94 [1,75; 2,13]
Anty-5	9,72 [8,11; 11,66], N=88; SD=0,9056	8,05 [6,70; 9,66], N=93; SD=0,7551	<0,05	1,67 [1,43; 1,91]
Anty-6B	2,68 [2,13; 3,38], N=88; SD=0,3189	2,05 [1,57; 2,68], N=93; SD=0,2832	<0,05	0,63 [0,54; 0,72]
Anty-7F	11,20 [9,45; 13,28], N=88; SD=0,9770	8,98 [7,63; 10,56], N=93; SD=0,7474	<0,05	2,22 [1,97; 2,47]
Anty-9V	10,89 [9,12; 13,01], N=88; SD=0,9923	9,55 [8,06; 11,31], N=93; SD=0,8291	<0,05	1,34 [1,07; 1,61]
Anty-14	10,74 [8,75; 13,17], N=88; SD=1,1099	7,33 [5,94; 9,04], N=93; SD=0,7908	<0,05	3,41 [3,13; 3,69]
Anty-18C	20,10 [16,30; 24,78], N=88; SD=1,1128	25,47 [21,75; 29,83], N=93; SD=1,0839	<0,05	-5,37 [-5,69; -5,05]
Anty-19F	12,83 [10,83; 15,20], N=88; SD=1,0903	8,88 [7,37; 10,69], N=93; SD=0,8469	<0,05	3,95 [3,66; 4,24]
Anty-23F	6,06 [4,49; 8,17], N=88; SD=0,9388	3,83 [2,84; 5,15], N=93; SD=0,5893	<0,05	2,23 [2,00; 2,46]
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)				
Anty-6A	0,60 [0,45; 0,80], N=88; SD=1,1581	0,36 [0,27; 0,49], N=93; SD=0,0561	<0,05	0,24 [0,00; 0,48]
anty-19A	1,53 [1,10; 2,14], N=88; SD=0,2653	0,78 [0,57; 1,07], N=93; SD=0,1276	<0,05	0,75 [0,69; 0,81]

* wartości obliczone przez autorów analizy. HIV-/+ dzieci niezakażone wirusem HIV, matki zakażone; HIV-/- dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również niezakażone. Wartości SD obliczone przez autorów analizy na podstawie podanego 95% CI.

Wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejsza** w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki zakażone) szczepionych w schemacie 3+1 w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki niezakażone) szczepionych w schemacie 3+1, w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi 18C. w okresie obserwacji 1 miesiąca po ostatnim szczepieniu. Natomiast, wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większa** w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki są zakażone (schemat 3+1) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki są niezakażone (schemat 3+1), w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 19F., 23F., 6A., 19A. w analizowanym okresie obserwacji [64].

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego (GMT) analizowanych przeciwciał

Tabela 67. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki zakażone) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki niezakażone) (4 dawki) – średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [64].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana HIV-/+ PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Grupa kontrolna HIV-/- PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Wartość p*	MD [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV				
Opsono-1	1445,5 [1063,7; 1964,3], N=84; SD=1,1694	1014,8 [768,4; 1340,3], N=90; SD=1,1525	<0,05	430,70 [430,35; 431,05]
Opsono-4	3310,8 [2626,6; 4173,1], N=85; SD=1,1254	2484,7 [1919,0; 3217,1], N=90; SD=1,1409	<0,05	826,10 [825,76; 826,44]
Opsono-5	545,9 [415,6; 717,0], N=84; SD=1,1493	630,2 [447,5; 887,7], N=90; SD=1,1909	<0,05	-84,30 [-84,65; -83,95]
Opsono-6B	1006 [682,0; 1485,6], N=84; SD=1,2197	1047,2 [679,3; 1614,4], N=88; SD=1,2471	<0,05	-40,60 [-40,97; -40,23]
Opsono-7F	19888,9 [15077,6; 26235,5], N=84; SD=1,1518	12108,8 [9922,2; 14777,4], N=99; SD=1,1070	<0,05	7780,10 [7779,77; 7780,43]
Opsono-9V	3346,4 [2617,9; 4277,6], N=85; SD=1,1334	4250,1 [3493,4; 5170,8], N=91; SD=1,1052	<0,05	-903,70 [-904,03; -903,37]
Opsono-14	2495,1 [2035,5; 3058,6], N=86; SD=1,1334	2180,0 [1781,9; 2667,0], N=89; SD=1,1334	<0,05	315,10

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.

Analizowane przeciwciała	Grupa badana HIV-/ + PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Grupa kontrolna HIV-/ - PHiD-CV (GMT [95% CI], N; SD)	Wartość p*	MD [CI 95%]*
	SD=1,1095	SD=1,1084		[314,77; 315,43]
Opsono-18C	1106,5 [850,5; 1439,7], N=84; SD=1,1437	1344,4 [1074,6; 1681,9], N=90; SD=1,1211	<0,05	-237,90 [-238,24; -237,56]
Opsono-19F	1469,5 [1079,4; 2000,5], N=85; SD=1,1705	730,8 [516,5; 1034,1], N=89; SD=1,1937	<0,05	738,70 [738,35; 739,05]
Opsono-23F	2109,8 [1356,0; 3282,7], N=86; SD=1,2530	2144,8 [1312,5; 3504,8], N=90; SD=1,2847	<0,05	-35,00 [-35,37; -34,63]
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)				
Opsono-6A	41,7 [23,9; 72,6], N=85; SD=1,3277	40,4 [22,9; 71,4], N=83; SD=1,3360	<0,05	1,30 [0,90; 1,70]
Opsono-19A	107,1 [67,0; 171,4], N=85; SD=1,2708	38,3 [24,1; 60,9], N=89; SD=1,2668	<0,05	68,80 [68,42; 69,18]

* wartości obliczone przez autorów analizy. HIV-/ + dzieci niezakażone wirusem HIV, matki zakażone; HIV-/ - dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również niezakażone. Wartości SD obliczone przez autorów analizy na podstawie podanego 95% CI.

Wartość średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejsza** w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki zakażone) szczepionych w schemacie 3+1 w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki niezakażone) szczepionych w schemacie 3+1, w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 5., 6B., 9V., 18C., 23F. w okresie obserwacji 1 miesiąca po ostatnim szczepieniu. Natomiast, wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał była **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większa** w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki są zakażone (schemat 3+1) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki są niezakażone (schemat 3+1), w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 7F., 14., 19F., 6A., 19A. w analizowanym okresie obserwacji [64].

5.3.2.2.2. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV

W ramach profilu bezpieczeństwa analizowano ryzyko wystąpienia spodziewanych (ang. *solicited*) działań niepożądanych (ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, gorączka, ospałość, drażliwość, utrata apetytu) w okresie 4 dni obserwacji po ostatnim szczepieniu, spontanicznie zgłaszanych (ang. *unsolicited*) działań niepożądanych w okresie 31 dni obserwacji po ostatnim szczepieniu oraz ciężkich działań niepożądanych w okresie 9 miesięcy obserwacji [64]-[68].

5.3.2.2.2.1. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci niezakażonych

Dzieci zakażone wirusem HIV versus dzieci niezakażone wirusem HIV – (schemat 3+1 vs schemat 3+1)

Tabela 68. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (4 dawki) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (4 dawki) – (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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

(odsetek) dzieci, u których wystąpiły przypadki określonego działania niepożądanego); okres obserwacji – 4 dni po ostatnim szczepieniu [n (%)] [64].

Działania niepożądane	Grupa badana HIV+ / + PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna HIV- / - PHiD-CV [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Ból w miejscu iniekcji	42/ 78 (53,8)	62/ 92 (64,6)	>0,05	0,80 [0,62; 1,02]	-
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	27/ 78 (34,6)	39/ 96 (40,6)	>0,05	0,85 [0,57; 1,25]	-
Obrzęk w miejscu iniekcji	30/ 78 (30,0)	38/ 96 (39,6)	>0,05	0,97 [0,67; 1,41]	-
Ospałość	19/ 78 (24,4)	34/ 96 (35,4)	>0,05	0,69 [0,43; 1,09]	-
Gorączka $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$	9/ 78 (11,5)	7/ 96 (7,3)	>0,05	1,58 [0,64; 3,94]	-
Drażliwość	27/ 78 (34,6)	31/ 96 (32,3)	>0,05	1,07 [0,70; 1,63]	-
Utrata apetytu	17/ 78 (21,8)	29/ 96 (30,2)	>0,05	0,72 [0,43; 1,20]	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych. HIV+ / + dzieci zakażone wirusem HIV, matki również zakażone; HIV- / - dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również niezakażone.

W badaniu referencyjnym [64]-[68] wykazano **brak istotnych statystycznie różnic** ($p > 0,05$) między analizowanymi grupami (populacja dzieci zakażonych wirusem HIV vs populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV), otrzymującymi szczepionkę PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1, w zakresie częstości występowania działań niepożądanych, takich jak: ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, ospałość, gorączka co najmniej $37,5^{\circ}\text{C}$, drażliwość, utrata apetytu, w okresie obserwacji 4 dni od ostatniego szczepienia [64].

Tabela 69. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (4 dawki) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (4 dawki) – (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły przypadki określonego działania niepożądanego w okresie obserwacji – 31 dni po ostatnim szczepieniu oraz ciężkiego działania niepożądanego w okresie obserwacji – 9 miesięcy [n (%)] [64].

Działania niepożądane	Grupa badana HIV+ / + PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna HIV- / - PHiD-CV [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Ciężkie działania niepożądane	27/ 87 (31,0)	9/ 100 (9,0)	<0,05	3,45 [1,76; 6,89]	5 [3; 10]
≥ 1 działanie niepożądane	38/ 80 (47,5)	50/ 98 (51,0)	>0,05	0,93 [0,68; 1,25]	-
Kaszel	19/ 80 (23,8)	24/ 98 (24,5)	>0,05	0,97 [0,57; 1,62]	-
Biegunka	5/ 80 (6,3)	10/ 98 (10,2)	>0,05	0,61 [0,23; 1,64]	-
Wymioty	b.d.	7/ 98 (7,1)	-	-	-
Zatkany nos	7/ 80 (8,8)	6/ 98 (6,1)	>0,05	1,43 [0,52; 3,91]	-
Wodnisty wyciek z nosa	b.d.	7/ 98 (7,1)	-	-	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych	b.d.	6/ 98 (6,1)	-	-	-
Ostabiony apetyt	4/ 80 (5,0)	b.d.	-	-	-
Wysypka	4/ 80 (5,0)	b.d.	-	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych. HIV+ / + dzieci zakażone wirusem HIV, matki również zakażone; HIV- / - dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również niezakażone. b.d. – brak danych.

W badaniu referencyjnym [64]-[68] stosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV **nie wiązało się z istotną statystycznie różnicą** ($p > 0,05$) w częstości występowania następujących działań niepożądanych: co najmniej 1 działania niepożądanego, kaszlu, biegunki, zatkanego nosa, w porównaniu do podania szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, w okresie obserwacji 1 miesiąca od ostatniego szczepienia [64].

Natomiast, zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zwiększyło** odsetek dzieci, u których wystąpiło

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.

ciężkie działanie niepożądane, w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1 [64]. Obliczenia wskazują, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV, w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1, spowoduje, że 1 dziecko na 5 dzieci doświadczy wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego w okresie obserwacji 9 miesięcy.

Dzieci zakażone wirusem HIV *versus* dzieci niezakażone wirusem HIV – (schemat 3+1 vs schemat 3+0)

Tabela 70. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (4 dawki) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (3 dawki) – (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły przypadki określonego działania niepożądanego); okres obserwacji – 4 dni po ostatnim szczepieniu [n (%)] [64].

Działania niepożądane	Grupa badana HIV+/+ PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna HIV-/- PHiD-CV [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Ból w miejscu iniekcji	42/ 78 (53,8)	95/ 98 (96,9)	<0,05	0,56 [0,44; 0,67]	3 [2; 4]
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	27/ 78 (34,6)	83/ 98 (84,7)	<0,05	0,41 [0,29; 0,55]	2 [2; 3]
Obrzęk w miejscu iniekcji	30/ 78 (30,0)	91/ 98 (92,9)	<0,05	0,41 [0,31; 0,54]	2 [2; 3]
Biegunka	b.d.	10/ 98 (10,2)	-	-	-
Ospałość	19/ 78 (24,4)	70/ 98 (71,4)	<0,05	0,34 [0,22; 0,50]	3 [2; 4]
Gorączka $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$	9/ 78 (11,5)	28/ 98 (28,6)	<0,05	0,40 [0,20; 0,78]	6 [4; 20]
Drażliwość	27/ 78 (34,6)	89/ 98 (90,8)	<0,05	0,38 [0,27; 0,51]	2 [2; 3]
Utrata apetytu	17/ 78 (21,8)	57/ 98 (58,2)	<0,05	0,37 [0,24; 0,58]	3 [3; 5]
Wymioty	b.d.	18/ 98 (18,4)	-	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych. HIV+/+ dzieci zakażone wirusem HIV, matki również zakażone; HIV-/- dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również niezakażone. b.d. – brak danych.

Stosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zmniejszyło** ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, ospałość, gorączka co najmniej $37,5^{\circ}\text{C}$, drażliwość, utrata apetytu, w porównaniu do podania szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne) w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV [64]. Obliczono, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV, w porównaniu do podania szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne) w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, spowoduje, że u 1 dziecka na:

- 3 dzieci nie wystąpi ból w miejscu iniekcji, ospałość lub utrata apetytu,
- 2 dzieci nie wystąpi zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, drażliwość,
- 6 dzieci nie wystąpi gorączka co najmniej $37,5^{\circ}\text{C}$,

w okresie obserwacji 4 dni od ostatniego szczepienia.

Tabela 71. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (4 dawki) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (3 dawki) – (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły przypadki określonego działania niepożądanego w okresie obserwacji – 31 dni po ostatnim szczepieniu oraz ciężkiego działania niepożądanego w okresie obserwacji – 9 miesięcy) [n (%)] [64].

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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	Grupa badana HIV+ / + PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna HIV- / - PHiD-CV [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Ciężkie działania niepożądane	27/ 87 (31,0)	8/ 100 (8,0)	<0,05	3,88 [1,91; 8,03]	NNH=5 [3; 9]
≥1 działanie niepożądane	38/ 80 (47,5)	90/ 100 (90,0)	<0,05	0,53 [0,41; 0,66]	NNT=3 [2; 4]
Kaszel	19/ 80 (23,8)	58/ 100 (58,0)	<0,05	0,41 [0,26; 0,61]	NNT=3 [3; 5]
Biegunka	5/ 80 (6,3)	13/ 100 (13,0)	>0,05	0,48 [0,18; 1,23]	-
Wymioty	bd	15/ 100 (15,0)	-	-	-
Zatkany nos	7/ 80 (8,8)	49/ 100 (49,0)	<0,05	0,18 [0,09; 0,36]	NNT=3 [2; 4]
Wodnisty wyciek z nosa	b.d.	b.d.	-	-	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych	b.d.	b.d.	-	-	-
Osłabiony apetyt	4/ 80 (5,0)	b.d.	-	-	-
Wysypka	4/ 80 (5,0)	28/ 100 (28,0)	<0,05	0,18 [0,07; 0,46]	NNT=5 [4; 8]

* obliczono na podstawie dostępnych danych. HIV+ / + dzieci zakażone wirusem HIV, matki również zakażone; HIV- / - dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również niezakażone. b.d. – brak danych.

Analiza przeprowadzona w oparciu o dane z badania [64]-[68] wykazała, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zmniejszyło** ryzyko wystąpienia: co najmniej 1 działania niepożądanego, kaszlu, zatkanego nosa, wysypki, w porównaniu do podania szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne) w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV [64]. Obliczenia pokazały, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV, w porównaniu do podania szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne) w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, spowoduje, że u 1 dziecka na:

- 3 dzieci nie wystąpi co najmniej 1 działanie niepożądane, kaszel lub zatkany nos,
- 5 dzieci nie wystąpi wysypka,

w okresie obserwacji 1 miesiąca od ostatniego szczepienia.

W badaniu referencyjnym [64]-[68] **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** ($p > 0,05$) między analizowanymi grupami odnośnie do częstości występowania biegunki w okresie 1 miesiąca od ostatniego szczepienia [64].

Natomiast, zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zwiększyło** odsetek dzieci, u których wystąpiło ciężkie działanie niepożądane, w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne) [64]. Obliczenia wskazują, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV, w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne), spowoduje, że 1 dziecko na 5 dzieci doświadczy wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego w okresie obserwacji 9 miesięcy.

Dzieci zakażone wirusem HIV versus dzieci niezakażone wirusem HIV – (schemat 3+1 vs schemat 2+1)

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.

Tabela 72. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (4 dawki) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (3 dawki) – (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły przypadki określonego działania niepożądanego); okres obserwacji – 4 dni po ostatnim szczepieniu [n (%)] [64].

Działania niepożądane	Grupa badana HIV+/+ PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna HIV-/- PHiD-CV [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Ból w miejscu iniekcji	42/ 78 (53,8)	60/ 96 (62,5)	>0,05	0,86 [0,66; 1,11]	-
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	27/ 78 (34,6)	45/ 96 (46,9)	>0,05	0,74 [0,50; 1,06]	-
Obrzęk w miejscu iniekcji	30/ 78 (30,0)	63/ 96 (55,2)	<0,05	0,59 [0,42; 0,79]	4 [3; 9]
Ospałość	19/ 78 (24,4)	33/ 96 (34,4)	>0,05	0,71 [0,44; 1,13]	-
Gorączka $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$	9/ 78 (11,5)	11/ 96 (11,5)	>0,05	1,01 [0,45; 2,25]	-
Drażliwość	27/ 78 (34,6)	43/ 96 (44,8)	>0,05	0,77 [0,53; 1,12]	-
Utrata apetytu	17/ 78 (21,8)	37/ 96 (38,5)	<0,05	0,57 [0,34; 0,91]	6 [4; 34]

* obliczono na podstawie dostępnych danych. HIV+/+ dzieci zakażone wirusem HIV, matki również zakażone; HIV-/- dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również niezakażone.

Szczepionka PHiD-CV stosowana w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zmniejszyła** ryzyko wystąpienia: obrzęku w miejscu iniekcji, utraty apetytu, w porównaniu do podania szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV [64]. Analiza wykazała, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV, w porównaniu do podania szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, spowoduje, że u 1 dziecka na:

- 4 dzieci nie wystąpi obrzęk w miejscu iniekcji,
- 6 dzieci nie wystąpi utrata apetytu,

w okresie obserwacji 4 dni od ostatniego szczepienia.

W badaniu referencyjnym [64]-[68] stwierdzono również **brak istotnych statystycznie różnic** ($p > 0,05$) między analizowanymi grupami (populacja dzieci zakażonych wirusem HIV szczepiona w schemacie 3+1 vs populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepiona w schemacie 2+1) w zakresie częstości występowania: bólu lub zaczerwienienia w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki co najmniej $37,5^{\circ}\text{C}$, drażliwości, w okresie 4 dni od ostatniego szczepienia [64].

Tabela 73. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (4 dawki) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (3 dawki) – (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły przypadki określonego działania niepożądanego w okresie obserwacji – 31 dni po ostatnim szczepieniu oraz ciężkiego działania niepożądanego w okresie obserwacji – 9 miesięcy) [n (%)] [64].

Działania niepożądane	Grupa badana HIV+/+ PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna HIV-/- PHiD-CV [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Ciężkie działania niepożądane	27/ 87 (31,0)	8/ 100 (8,0)	<0,05	3,88 [1,91; 8,03]	5 [3; 9]
≥ 1 działanie niepożądane	38/ 80 (47,5)	44/ 98 (44,9)	>0,05	1,06 [0,77; 1,45]	-
Kaszel	19/ 80 (23,8)	13/ 98 (13,3)	>0,05	1,79 [0,95; 3,37]	-
Biegunka	5/ 80 (6,3)	8/ 98 (8,2)	>0,05	0,77 [0,27; 2,14]	-
Wymioty	b.d.	5/ 98 (5,1)	-	-	-
Zatkany nos	7/ 80 (8,8)	6/ 98 (6,1)	>0,05	1,43 [0,52; 3,91]	-
Wodnisty wyciek z nosa	b.d.	5/ 98 (5,1)	-	-	-

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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	Grupa badana HIV+/+ PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna HIV-/ PHiD-CV [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Zakażenie górnych dróg oddechowych	b.d.	5/ 98 (5,1)	-	-	-
Oslabiony apetyt	4/ 80 (5,0)	b.d.	-	-	-
Wysypka	4/ 80 (5,0)	5/ 98 (5,1)	>0,05	0,98 [0,29; 3,27]	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych; b.d. – brak danych. HIV+/+ dzieci zakażone wirusem HIV, matki również zakażone; HIV-/ dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również niezakażone.

Stosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV **nie wpływało istotnie statystycznie** ($p>0,05$) na częstość występowania działań niepożądanych takich jak: co najmniej 1 działanie niepożądane, kaszel, biegunka, zatłoczony nos, wysypka, w porównaniu do podania szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, po 1 miesiącu od ostatniego szczepienia [64].

Natomiast, zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **zwiększyło** odsetek dzieci, u których wystąpiło ciężkie działanie niepożądane, w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 2+1 [64]. Obliczenia wskazują, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV, w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 2+1, spowoduje, że 1 dziecko na 5 dzieci doświadczy wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego w okresie obserwacji 9 miesięcy.

5.3.2.2.2. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki zakażone) w porównaniu do dzieci niezakażonych (matki niezakażone)

Tabela 74. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki zakażone) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki niezakażone) – (N – liczba zaszczipionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły przypadki określonego działania niepożądanego); okres obserwacji – 4 dni po ostatnim szczepieniu [n (%)] [64].

Działania niepożądane	Grupa badana HIV-/ PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna HIV-/ PHiD-CV [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Ból w miejscu iniekcji	56/ 91 (61,5)	60/ 96 (62,5)	>0,05	0,98 [0,78; 1,23]	-
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	29/ 91 (31,9)	45/ 96 (46,9)	<0,05	0,68 [0,47; 0,98]	7 [4; 106]
Obrzęk w miejscu iniekcji	37/ 91 (40,7)	63/ 96 (55,2)	<0,05	0,62 [0,46; 0,82]	5 [3; 10]
Ospałość	26/ 91 (28,6)	33/ 96 (34,4)	>0,05	0,83 [0,54; 1,27]	-
Gorączka $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$	11/ 91 (12,1)	11/ 96 (11,5)	>0,05	1,05 [0,49; 2,27]	-
Drażliwość	33/ 91 (36,3)	43/ 96 (44,8)	>0,05	0,81 [0,57; 1,15]	-
Utrata apetytu	23/ 91 (25,3)	37/ 96 (38,5)	>0,05	0,66 [0,42; 1,00]	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych. HIV-/+ dzieci niezakażone wirusem HIV, matki zakażone; HIV-/ dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również niezakażone.

W badaniu referencyjnym [64]-[68] wykazano, że stosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, ale których matki są zakażone, **istotnie statystycznie**

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.

($p < 0,05$) **zmniejszyło** ryzyko wystąpienia: zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, w porównaniu do podania szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki nie są zakażone [64]. Obliczono, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki są zakażone), w porównaniu do podania szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki nie są zakażone), spowoduje, że u 1 dziecka na:

- 7 dzieci nie wystąpi zaczerwienienie w miejscu iniekcji,
- 5 dzieci nie wystąpi obrzęk w miejscu iniekcji,

w okresie obserwacji 4 dni od ostatniego szczepienia.

W badaniu [64]-[68] wykazano również **brak istotnych statystycznie różnic** ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych, takich jak: ból w miejscu iniekcji, ospałość, gorączka co najmniej $37,5^{\circ}\text{C}$, drażliwość, utrata apetytu, w okresie 4 dni od ostatniego szczepienia [64].

Tabela 75. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (matki zakażone) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki niezakażone) – (N – liczba zaszczipionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły przypadki określonego działania niepożądanego w okresie obserwacji – 31 dni po ostatnim szczepieniu oraz ciężkiego działania niepożądanego w okresie obserwacji – 9 miesięcy) [n (%)] [64].

Działania niepożądane	Grupa badana HIV-/ + PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna HIV-/ - PHiD-CV [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Ciężkie działania niepożądane	14/ 97 (14,4)	9/ 100 (9,0)	>0,05	1,60 [0,74; 3,48]	-
≥1 działanie niepożądane	44/ 92 (47,8)	50/ 98 (51,0)	>0,05	0,94 [0,70; 1,25]	-
Kaszel	21/ 92 (22,8)	24/ 98 (24,5)	>0,05	0,93 [0,56; 1,55]	-
Biegunka	10/ 92 (10,9)	10/ 98 (10,2)	>0,05	1,07 [0,47; 2,39]	-
Wymioty	8/ 92 (8,7)	7/ 98 (7,1)	>0,05	1,22 [0,48; 3,12]	-
Zatkany nos	b.d.	6/ 98 (6,1)	-	-	-
Wodnisty wyciek z nosa	5/ 92 (5,4)	7/ 98 (7,1)	>0,05	0,76 [0,26; 2,19]	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych	b.d.	6/ 98 (6,1)	-	-	-
Oslabiony apetyt	6/ 92 (6,5)	b.d.	-	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych. HIV-/ + dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również zakażone; HIV-/ - dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również niezakażone. b.d. – brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, ale których matki są zakażone, **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) na częstość występowania następujących działań niepożądanych: co najmniej 1 działanie niepożądane, kaszel, biegunka, wymioty, wodnisty wyciek z nosa, w porównaniu do podania szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki nie są zakażone, w okresie obserwacji 1 miesiąca od ostatniego szczepienia [64].

W badaniu [64]-[68] wykazano również **brak istotnych statystycznie różnic** ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych w

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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

okresie 9 miesięcy [64].

5.3.2.3. Podsumowanie wyników analizy klinicznej stosowania szczepionki PHiD-CV w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 37. tygodniem ciąży lub urodzonych o czasie z masą urodzeniową poniżej 2 500 g lub określonych grup ryzyka

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono badań klinicznych, w których szczepionkę PHiD-CV porównywano ze szczepionką PCV13 lub ze szczepionką niezawierającą antygenów przeciw pneumokokom w grupach ryzyka, z tego względu do analizy włączono badania dotyczące zastosowanie szczepionki PHiD-CV w grupie ryzyka: populacji dzieci przedwcześnie urodzonych [56]-[63] oraz populacji dzieci zakażonych wirusem HIV [64]-[68], z populacją ogólną (dzieci urodzone o czasie, dzieci niezakażone wirusem HIV).

Szczepionka PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży w porównaniu do urodzonych o czasie

W nierandomizowanym badaniu klinicznym [56]-[63] oceniano immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie: w 27.-30. tygodniu życia oraz w 31.-36. tygodniu życia, w porównaniu do populacji dzieci urodzonych o czasie (po 36. tygodniu życia) w schemacie szczepień 3+0 oraz 3+1.

W badaniu klinicznym [56]-[63] wykazano, że po 3 dawkach (szczepienie pierwotne) szczepionki PHiD-CV **wszystkie dzieci osiągnęły**:

- minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$; mierzone w teście ELISA) skierowanych przeciw serotypom: 5., 7F., 14., 18C. i 19F. w grupie dzieci urodzonych w 27.-30. tygodniu ciąży; 1., 5., 7F., 9V., 14., 18C., 19F. w grupie dzieci urodzonych w 31.-36. tygodniu ciąży; 4., 5., 7F., 9V., 14., 19F. w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży,
- aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał (mierzoną w teście OPA) skierowanych przeciw serotypom: 4., 7F., 9V., 14., 18C. w grupie dzieci urodzonych w 27.-30. tygodniu ciąży; 7F., 9V., 14. w grupie dzieci urodzonych w 31.-36. tygodniu ciąży; 7F., 9V., 23F. w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży [56]-[57].

Po podaniu 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki PHiD-CV w badaniu referencyjnym [56]-[63] odnotowano, że **wszystkie dzieci osiągnęły**:

- minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ skierowanych przeciw serotypom pneumokoków zawartym w szczepionce PHiD-CV: 1., 4., 5., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. w grupie dzieci urodzonych w 27.-30. tygodniu ciąży; 4., 7F., 9V., 14., 18C., 23F. w grupie dzieci

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.

urodzonych w 31.-36. tygodniu ciąży; 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 19F. w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży,

- aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw serotypom pneumokoków zawartym w szczepionce PHiD-CV: 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. w grupie dzieci urodzonych w 27.-30. tygodniu ciąży; 4., 7F., 9V., 14., 18C., 23F. w grupie dzieci urodzonych w 31.-36. tygodniu ciąży; 4., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży [57], [62].

Analiza przeprowadzona na podstawie danych z badania klinicznego [56]-[63] wykazała, że zastosowanie trzech dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki PHiD-CV:

- **istotnie zwiększyło** odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-6A (w ramach odporności krzyżowej) w populacji dzieci urodzonych pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży,
- **istotnie zwiększyło** wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypowi 19F. w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży,
- **istotnie zwiększyło** wartość średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał przeciw serotypom: 4., 6B., 7F., 14., 18C., 23F., 6A. w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży oraz przeciw serotypom: 6B., 7F., 14., 18C., 19F., 6A. w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży,
- **istotnie zmniejszyło** odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ stężenie ochronne przeciwciał anti-19A (w ramach odporności krzyżowej) oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-5 w populacji dzieci urodzonych pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży,
- **istotnie zmniejszyło** wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 14., 18C., 23F., 19A. w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży oraz przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 23F., 19A. w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży,
- **istotnie zmniejszyło** wartość średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał przeciw serotypom: 1., 5., 9V., 19F., 19A. w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży oraz przeciw serotypom: 1., 4., 5., 9V., 23F. w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży,

w okresie obserwacji 1 miesiąca [56]-[57].

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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 zakresie pozostałych analizowanych w badaniu klinicznym [56]-[63] punktów końcowych dotyczących immunogenności szczepionki PHiD-CV, podawanej w schemacie szczepień 3+0 (szczepienie pierwotne), mierzonych w oparciu o:

- minimalne $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw pneumokokom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A.,
- aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw pneumokokom: 1., 4., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A. i 19A.,
- wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypom: 9V., 19F., 6A., **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami: dziećmi urodzonymi w 27.-30. tygodniu ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży [56]-[57].

Istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w immunogenności szczepionki PHiD-CV, podawanej w schemacie szczepień 3+0 (szczepienie pierwotne), **nie stwierdzono** również między dziećmi urodzonymi w 31.-36. tygodniu ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży w zakresie następujących punktów końcowych [56]-[57]:

- minimalnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ stężenia ochronnego przeciwciał skierowanych przeciw pneumokokom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A. i 19A.,
- aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw pneumokokom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 19A.,
- wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypowi 6A.,
- wartość średniej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał przeciw serotypowi 19A.

Po podaniu 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki PHiD-CV również **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** ($p > 0,05$) w zakresie immunogenności szczepionki mierzonej w oparciu o punkty końcowe minimalne $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ stężenie ochronne oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 wszystkich analizowanych przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) oraz 6A. i 19A. (nieobecny w szczepionce PHiD-CV), między populacją dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży (zarówno w grupie dzieci urodzonymi w 27.-30. tygodniu ciąży, jak i w grupie dzieci urodzonych w 31.-36. tygodniu ciąży) w porównaniu do populacji dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży [57], [62].

Analiza przeprowadzona na podstawie danych z badania klinicznego [56]-[63] wykazała, że zastosowanie 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki PHiD-CV:

- **istotnie zwiększyło** wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypom: 7F. i 23F. w populacji dzieci urodzonych pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży,

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.

- **istotnie zwiększyło** wartość średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał przeciw serotypom: 6B., 7F., 14., 18C., 6A. w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży oraz przeciw serotypom: 7F., 9V., 14., 18C., 6A. w populacji dzieci urodzonych pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży,
- **istotnie zmniejszyło** wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 9V., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A. w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży oraz przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 9V., 14., 19A. w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży,
- **istotnie zmniejszyło** wartość średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 5., 9V., 19F., 23F., 19A. w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży oraz przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 19F., 23F., 19A. w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży [62].

W zakresie pozostałych analizowanych w badaniu klinicznym [56]-[63] punktów końcowych dotyczących immunogenności szczepionki PHiD-CV, podawanej w schemacie szczepień 3+1, mierzonych w oparciu o wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypom: 7F. i 14. w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży oraz przeciw serotypom: 18C., 19F., 6A. w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży, **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** ($p > 0,05$) [62].

W zakresie profilu bezpieczeństwa w badaniu klinicznym [56]-[63] odnotowano, że podanie trzech dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży, w porównaniu do zastosowania tej samej szczepionki w populacji dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, wiązało się z **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$):

- **mniejszym ryzykiem** wystąpienia zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji po każdej z trzech dawek szczepionki,
- **większym ryzykiem** wystąpienia utraty apetytu po 2. dawce szczepionki [56]-[57].

Podanie 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży, w porównaniu do zastosowania tej samej szczepionki w populacji dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, wiązało się z **istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem** wystąpienia ($p < 0,05$) zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji [57], [62].

W przypadku pozostałych analizowanych w badaniu [56]-[63] punktów końcowych z zakresu profilu

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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

bezpieczeństwa:

- działania niepożądane raportowane do 4. dnia po każdym szczepieniu (wszystkie 3 dawki): gorączka co najmniej 39°C, gorączka co najmniej 38°C, ból w miejscu iniekcji, drażliwość, ospałość, utrata apetytu,
 - najczęściej występujące działania niepożądane raportowane w ciągu 31 dni po ostatnim szczepieniu,
 - ciężkie działania niepożądane raportowane w trakcie aktywnej fazy badania (5 miesięcy),
- nie **wykazano istotnych statystycznie różnic** ($p>0,05$) między obiema analizowanymi grupami [56]-[57].

Po podaniu 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki PHiD-CV w badaniu [56]-[63] przeprowadzona analiza **nie wykazała istotnych statystycznie różnic** ($p>0,05$) między porównywanymi grupami w odniesieniu do następujących punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa [57], [62]:

- działania niepożądane raportowane w ciągu 4 dni od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej): gorączka co najmniej 38°C, gorączka co najmniej 39°C, gorączka co najmniej 40°C, ból w miejscu iniekcji, drażliwość, ospałość, utrata apetytu;
- najczęściej występujące działania niepożądane w czasie 31 dni od podania 4. dawki (uzupełniającej);
- ciężkie działania niepożądane raportowane w trakcie aktywnej fazy badania (1 miesiąc).

Szczepionka PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV lub niezakażonych (zakażone matki) w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV

W badaniu klinicznym [64]-[68] oceniano immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV, których matki były również zakażone, w schemacie szczepień 3+1 oraz w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki były zakażone, w schemacie szczepień 3+1, w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki również nie były zakażone, szczepionych w schemacie 3+1 lub 3+0 lub 2+1.

Analiza przeprowadzona na podstawie wyników badania [64]-[68] wykazała, że **wszystkie dzieci osiągnęły** minimalne $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ stężenie ochronne przeciwciał (mierzone w teście ELISA) skierowanych przeciw serotypom:

- 1., 4., 5., 7F., 14., 18C. w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1,
- 1., 4., 5., 7F., 9V., 18C. w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1,
- 18C. w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne),
- 1., 4., 5., 7F., 18C. w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 2+1,

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.

- 1., 4., 5., 7F., 9V., 18C., 19F. w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki zakażone) szczepionych w schemacie 3+1,

oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał (mierzonej w teście OPA) skierowanych przeciw serotypom:

- 4., 7F., 14., 18C. w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1,
- 1., 5., 7F., 9V., 14., 18C. w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1,
- 7F. w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne),
- 4., 7F., 14. w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 2+1,
- 4., 5., 7F., 9V., 14., 18C. w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki zakażone) szczepionych w schemacie 3+1 [64].

Zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zwiększyło** odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1. (serotyp obecny w szczepionce PHiD-CV), 6A. i 19A. (w ramach odporności krzyżowej), w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, otrzymujących szczepionkę PHiD-CV w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne),
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zwiększyło** odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 14., 18C., 23F. (serotypy obecne w szczepionce PHiD-CV), 6A. i 19A. (w ramach odporności krzyżowej), w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, otrzymujących szczepionkę PHiD-CV w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne),
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zwiększyło** wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał w porównaniu do: dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 3+1) w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom 4., 6B., 9V., 14., 6A., 19A., dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 3+0) w odniesieniu do przeciwciał przeciw wszystkim analizowanym serotypom (1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.), oraz dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 2+1) w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom 1., 4., 5., 7F., 9V., 14., 23F., 6A.,
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zwiększyło** wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał w porównaniu do: dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 3+0) w odniesieniu do przeciwciał przeciw wszystkim analizowanym serotypom (1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) oraz dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 2+1) w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom 4., 5., 7F., 14., 19A.,
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zmniejszyło** odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw serotypom obecnym w

5.3. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV 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

szczepionce PHiD-CV: 1. i 19F. w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, otrzymujących szczepionkę PHiD-CV w schemacie 3+1,

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zmniejszyło** wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał w porównaniu do: dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 3+1) w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom 5. i 18C., oraz w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 2+1) w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom 18C., 19F., 19A.,
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zmniejszyło** wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał w porównaniu do: dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 3+1) w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., oraz dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 2+1) w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom 1., 6B., 9V., 18C., 19F., 23F., 6A.,
w okresie obserwacji 1 miesiąca [64].

Natomiast, stosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki są zakażone, **istotnie statystycznie zwiększyło** odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ stężenie ochronne przeciwciał anty-6A i **istotnie statystycznie zmniejszyło** odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-19A, w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki nie są zakażone, otrzymujących szczepionkę PHiD-CV w schemacie 3+1 w okresie obserwacji 1 miesiąca [64]. Ponadto, w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki są zakażone, zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zmniejszyło** wartości: średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypowi 18C. oraz średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał 5., 6B., 9V., 18C., 23F.,
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zwiększyło** wartości: średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypom 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 19F., 23F., 6A., 19A. oraz średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał 1., 4., 7F., 14., 19F., 6A., 19A.,
w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki są niezakażone.

W pozostałych przeprowadzonych porównaniach **nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic** ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami [64].

W zakresie profilu bezpieczeństwa przeprowadzona analiza wykazała **istotne statystycznie zmniejszenie** ($p < 0,05$), między ocenianymi grupami, częstości występowania działań niepożądanych, takich jak:

- ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, ospałość, gorączka $\geq 37,5^\circ\text{C}$, drażliwość, utrata apetytu w ciągu 4 dni od szczepienia i ≥ 1 działanie niepożądane, kaszel, zatłokany nos, wysypka w czasie 31 dni od szczepienia - porównanie dzieci zakażonych wirusem HIV schemat 3+1 vs dzieci

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.

niezakażonych wirusem HIV schemat 3+0 (szczepienie pierwotne),

- obrzęk w miejscu iniekcji, utrata apetytu w okresie 4 dni od szczepienia i ≥ 1 działanie niepożądane, kaszel, biegunka, zatknięty nos w ciągu 31 dni od szczepienia – porównanie dzieci zakażonych wirusem HIV schemat 3+1 vs dzieci niezakażonych wirusem HIV schemat 2+1,
- zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji w czasie 4 dni od szczepienia - porównanie dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki są zakażone, schemat 3+1 vs dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki nie są zakażone, schemat 3+1 [64].

Przeprowadzona analiza wykazała również **brak istotnych statystycznie różnic** ($p > 0,05$) między analizowanymi grupami w odniesieniu do częstości występowania następujących działań niepożądanych:

- ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, ospałość, gorączka $\geq 37,5^\circ\text{C}$, drażliwość, utrata apetytu w czasie 4 dni od szczepienia i ≥ 1 działanie niepożądane, kaszel, biegunka, zatknięty nos w ciągu 31 dni od szczepienia – porównanie dzieci zakażonych wirusem HIV schemat 3+1 vs dzieci niezakażonych wirusem HIV schemat 3+1,
- biegunka w okresie 31 dni od szczepienia – porównanie dzieci zakażonych wirusem HIV schemat 3+1 vs dzieci niezakażonych wirusem HIV schemat 3+0 (szczepienie pierwotne),
- ból lub zaczerwienienie w miejscu iniekcji, ospałość, gorączka $\geq 37,5^\circ\text{C}$, drażliwość w ciągu 4 dni od szczepienia i ≥ 1 działanie niepożądane, kaszel, biegunka, zatknięty nos, wysypka w czasie 31 dni od szczepienia – porównanie dzieci zakażonych wirusem HIV schemat 3+1 vs dzieci niezakażonych wirusem HIV schemat 2+1,
- ból w miejscu iniekcji, ospałość, gorączka $\geq 37,5^\circ\text{C}$, drażliwość, utrata apetytu w ciągu 4 dni od szczepienia i ≥ 1 działanie niepożądane, kaszel, biegunka, wymioty, wodnisty wyciek z nosa w trakcie 31 dni od szczepienia – porównanie dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki są zakażone, schemat 3+1 vs dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki nie są zakażone, schemat 3+1 [64].

W zakresie profilu bezpieczeństwa przeprowadzona analiza wykazała **istotny statystycznie** ($p < 0,05$) wzrost częstości występowania ciężkich działań niepożądanych w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1 w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1/ 3+0/ 2+1. Natomiast, **nie wykazano istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) różnic w częstości występowania ciężkich działań niepożądanych w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki zakażone) szczepionych w schemacie 3+1 w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki niezakażone) szczepionych w schemacie 3+1.

5.4. Podsumowanie analizy klinicznej dla szczepionki PHiD-CV w porównaniu do wybranych komparatorów – technologii opcjonalnych (szczepionki

5.4. Podsumowanie wyników efektywności klinicznej szczepionki PHiD-CV w porównaniu do wybranych komparatorów – technologii opcjonalnych (szczepionki przeciw pneumokokowej PCV13 oraz szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych) w populacji ogólnej oraz w populacji ryzyka

przeciw pneumokokowej PCV13 oraz szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych) w populacji ogólnej oraz w populacji ryzyka

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną), które umożliwiłyby bezpośrednio porównanie efektywności klinicznej i rzeczywistej (skuteczności klinicznej i rzeczywistej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) szczepionki 10-walentnej Synflorix® (PHiD-CV) względem szczepionki 13-walentnej Prevenar 13® (PCV13).

Odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne o akronimie FinIP [29]-[47] porównujące bezpośrednio skuteczność rzeczywistą (ang. *effectiveness*) i immunogenność szczepionki 10-walentnej Synflorix® (PHiD-CV) w schemacie 2+1 oraz 3+1 względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej. Zidentyfikowano również randomizowane badanie kliniczne [17]-[28] porównujące bezpośrednio skuteczność kliniczną (ang. *efficacy*) szczepionki PHiD-CV względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej w schemacie szczepień 3+1. Odszukano także pięć randomizowanych badań klinicznych [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], porównujących bezpośrednio immunogenność szczepionki PHiD-CV względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej w schemacie szczepień 3+0 (wyniki dla schematu szczepień 3+1 przedstawiono w rozdziale z badaniami o niższej wiarygodności, ponieważ dzieci z grupy badanej otrzymały 4. dawkę (uzupełniającą) szczepionki PHiD-CV, a dzieci grupy kontrolnej otrzymały szczepionkę PHiD-CV w ramach szczepień wyrównujących, stąd brak możliwości porównania).

W niniejszej analizie uwzględniono również randomizowane badanie [48]-[55] bezpośrednio porównujące szczepionkę Synflorix® (PHiD-CV) w schemacie 3+1 ze szczepionką Synflorix® (PHiD-CV) w schemacie 2+1 w populacji ogólnej.

W trakcie przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych (randomizowanych i badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego lub pośredniego porównania efektywności klinicznej i rzeczywistej (skuteczności klinicznej i rzeczywistej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) szczepionki 10-walentnej Synflorix® (PHiD-CV) względem szczepionki 13-walentnej Prevenar 13® (PCV13) oraz względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych 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.

Z powyższych przyczyn w niniejszej analizie uwzględniono porównanie populacji dzieci z grup ryzyka (grupy badane) z populacją ogólną dzieci (grupa kontrolna) otrzymujących szczepionkę PHiD-CV:

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.

- nierandomizowane badanie kliniczne [56]-[63] - w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży lub urodzonych o czasie po 36. tygodniu ciąży, otrzymujących szczepionkę PHiD-CV w schemacie 3+1,
- randomizowane badanie kliniczne [64]-[68] - w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV lub niezakażonych (których matki są lub nie są zakażone), otrzymujących szczepionkę PHiD-CV w schemacie 3+1 lub 3+0 lub 2+1.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wyników uzyskanych w poszczególnych badaniach, odnośnie do ich istotności statystycznej i klinicznej.

5.4. Podsumowanie analizy klinicznej dla szczepionki PHiD-CV w porównaniu do wybranych komparatorów – technologii opcjonalnych (szczepionki przeciw pneumokokowej PCV13 oraz szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych) w populacji ogólnej oraz w populacji ryzyka

Tabela 76. Zestawienie wyników odnośnie do ich istotności statystycznej i klinicznej, uzyskanych w poszczególnych badaniach dotyczących porównania szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1/ 3+0 (szczepienie pierwotne)/ 3+1 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych oraz szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 ze szczepionką PHiD-CV w schemacie 2+1 w populacji ogólnej dzieci.

Analizowany parametr kliniczny	Porównanie		
	PHiD-CV w schemacie 2+1/3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokoków w schemacie 2+1/3+1 [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [17]-[23], [29]-[47]	PHiD-CV w schemacie 3+1 vs PHiD-CV w schemacie 2+1 [29]-[47], [48]-[55]	
Skuteczność kliniczna (oceniana w badaniu [17]-[23]) i rzeczywista (oceniana w badaniu [29]-[47]) - klinicznie istotne punkty końcowe	Ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową		
	<u>Ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej serotypem zawartym w szczepionce</u> ([39], [42]) schemat 2+1: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 92% [95% CI: 58; 100] schemat 3+1: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 100% [95% CI: 83; 100] szczepienia pierwotne: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 100% [95% CI: 91; 100] IS (p<0,05) /IK na korzyść szczepionki PHiD-CV		
	<u>Ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej (ogółem)</u> ([39], [42]) dzieci poniżej 7. miesiąca: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 93% [95% CI: 75; 99] dzieci w wieku 7-18 miesięcy: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 100% [95% CI: 86; 100] IS (p<0,05) /IK na korzyść szczepionki PHiD-CV		
	<u>Ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej (potwierdzone w oparciu o badania mikrobiologiczne oraz prawdopodobnej) u dzieci poniżej 7. miesiąca życia</u> ([42]) skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 94% [95% CI: 77; 99] IS (p<0,05) /IK na korzyść szczepionki PHiD-CV		Brak danych
	schemat 3+1 <u>Ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej jakimkolwiek serotypem pneumokoka</u> ([26]-[27]) populacja ATP/ PPA: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 65% [95% CI: 11; 86]; RR=0,35 [95% CI: 0,14; 0,86] populacja ITT: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 67% [95% CI: 22; 86]; RR=0,33 [95% CI: 0,15; 0,77] IS (p<0,05) /IK na korzyść szczepionki PHiD-CV		
	<u>Ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej serotypem pneumokoka zawartym w szczepionce PHiD-CV</u> ([26]-[27]) populacja ATP/ PPA: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 100% [95% CI: 74; 100]; Peto OR=0,13 [95% CI: 0,05; 0,36] populacja ITT: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 100% [95% CI: 77; 100]; Peto OR=0,14 [95% CI: 0,05; 0,34] IS (p<0,05) /IK na korzyść szczepionki PHiD-CV		
<u>Ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej serotypem pneumokoka wykazującym odporność krzyżową względem serotypów zawartych w szczepionce PHiD-CV</u> ([26])			

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.

Analizowany parametr kliniczny	Porównanie	
	PHiD-CV w schemacie 2+1/3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokoków w schemacie 2+1/3+1 [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [17]-[23], [29]-[47]	PHiD-CV w schemacie 3+1 vs PHiD-CV w schemacie 2+1 [29]-[47], [48]-[55]
	<p>populacja ATP/ PPA: RR=1,99 [95% CI: 0,26; 15,15] populacja ITT: RR=2,00 [95% CI: 0,26; 15,26] NS (p>0,05) szczepionka PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych IK na korzyść szczepionki PHiD-CV</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej serotypem pneumokoka wykazującym odporność krzyżową względem serotypów niezawartych w szczepionce PHiD-CV</u> ([26]) populacja ATP/ PPA: Peto OR=7,34 [95% CI: 0,76; 70,57] populacja ITT: RR=2,00 [95% CI: 0,43; 9,33] NS (p>0,05) szczepionka PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych IK na korzyść szczepionki PHiD-CV</p>	
	Ryzyko zachorowania na zapalenie płuc	
	<p><u>Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc (ogółem)</u> ([46]) schemat 3+1 skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 25,2% [95% CI: 2,6; 42,6] schemat 2+1 skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 27,6% [95% CI: 5,5; 44,6] IS (p<0,05) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wymagające hospitalizacji</u> ([46]) schemat 3+1 skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 24,6% [95% CI: -2,2; 44,3] NS (p>0,05) szczepionka PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych IK na korzyść szczepionki PHiD-CV schemat 2+1 skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 29,5% [95% CI: 3,9; 48,3] IS (p<0,05) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV</p> <p>schemat 3+1 <u>Pierwszy epizod zapalenia płuc według definicji WHO (okres obserwacji ≥2 tygodnie po podaniu 3. dawki szczepionki)</u> ([20], [21]) populacja ATP/ PPA: RR=0,75 [95% CI: 0,61; 0,92] populacja ITT: RR=0,77 [95% CI: 0,65; 0,92] IS (p<0,05) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV</p> <p><u>Pierwszy epizod bakteryjnego zapalenia płuc (okres obserwacji ≥2 tygodnie po podaniu 3. dawki szczepionki)</u> ([20], [21], [22]) populacja ATP/ PPA: RR=0,78 [95% CI: 0,66; 0,92] populacja ITT: RR=0,82 [95% CI: 0,71; 0,95] IS (p<0,05) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV</p> <p><u>Pierwszy epizod potwierdzonego radiologicznie zapalenia płuc (okres obserwacji ≥2 tygodnie po podaniu 3. dawki szczepionki)</u> ([20], [21]) populacja ATP/ PPA: RR=0,87 [95% CI: 0,79; 0,97] populacja ITT: RR=0,90 [95% CI: 0,82; 0,98] IS (p<0,05) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV</p>	Brak danych

5.4. Podsumowanie analizy klinicznej dla szczepionki PHiD-CV w porównaniu do wybranych komparatorów – technologii opcjonalnych (szczepionki przeciw pneumokokowej PCV13 oraz szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych) w populacji ogólnej oraz w populacji ryzyka

Analizowany parametr kliniczny	Porównanie	
	PHiD-CV w schemacie 2+1/3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokoków w schemacie 2+1/3+1 [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [17]-[23], [29]-[47]	PHiD-CV w schemacie 3+1 vs PHiD-CV w schemacie 2+1 [29]-[47], [48]-[55]
	<p><u>Pierwszy epizod podejrzenia zapalenia płuc (okres obserwacji ≥ 2 tygodnie po podaniu 3. dawki szczepionki).</u> ([20], [21])</p> <p>populacja ATP/ PPA: RR=0,94 [95% CI: 0,89; 0,99] populacja ITT: RR=0,94 [95% CI: 0,89; 0,98] IS (p<0,05) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV</p>	
	<p><u>Ryzyko zachorowania na zapalenie ucha środkowego</u></p> <p><u>Ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego.</u> ([40], [42])</p> <p>schemat 2+1: populacja TVC: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 5,0% [95% CI: -25,8; 28,2]; RR=0,93 [0,87; 0,99] IS (p<0,05) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV populacja ATP: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 4,9% [95% CI: -26,2; 28,2]; RR=0,95 [0,89; 1,01] NS (p>0,05) szczepionka PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych IK na korzyść szczepionki PHiD-CV</p> <p>schemat 3+1: populacja TVC: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 14,0% [95% CI: -10,6; 33,3]; RR=0,94 [0,89; 0,99] populacja ATP: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 16,2% [95% CI: -7,8; 35,0]; RR=0,93 [0,88; 0,99] IS (p<0,05) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV</p> <p><u>Ryzyko nawrotu epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego (poziom 1 pewności diagnozy) po podaniu 1 dawki szczepionki.</u> ([44])</p> <p>schemat 2+1: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV: 3,3 [-39,0; 33,2]; RR=1,08 [0,88; 1,31] schemat 3+1: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV: 5,2 [-31,4; 31,7]; RR=1,05 [0,88; 1,24] NS (p>0,05) szczepionka PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych IK na korzyść szczepionki PHiD-CV</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia ≥ 1 epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego (poziom 1 pewności diagnozy) i leczenia ≥ 1 raz antybiotykiem po podaniu 1 dawki szczepionki.</u> ([44])</p> <p>schemat 2+1: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV: 4,1 [-26,8; 27,5]; RR=0,94 [0,88; 1,004] NS (p>0,05) szczepionka PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych IK na korzyść szczepionki PHiD-CV</p> <p>schemat 3+1: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV: 13,5 [-11,4; 32,9]; RR=0,94 [0,89; 0,99] IS (p<0,05) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV</p> <p>schemat 3+1: <u>Ryzyko wystąpienia pierwszego epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego (AOM): klinicznie potwierdzone AOM</u> ([24]-[25]) populacja ATP/ PPA: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 16% [95% CI: -1; 30];</p>	
		Brak danych

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.

Analizowany parametr kliniczny	Porównanie	
	PHiD-CV w schemacie 2+1/3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokoków w schemacie 2+1/3+1 [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [17]-[23], [29]-[47]	PHiD-CV w schemacie 3+1 vs PHiD-CV w schemacie 2+1 [29]-[47], [48]-[55]
	<p>RR=0,84 [95% CI: 0,71; 1,01]</p> <p>NS (p>0,05) szczepionka PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych IK na korzyść szczepionki PHiD-CV populacja ITT: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 19% [95% CI: 4; 31] RR=0,83 [95% CI: 0,71; 0,97] IS (p<0,05)/ IK na korzyść szczepionki PHiD-CV</p> <p><u>Bakteriologicznie potwierdzone AOM ([24])</u> populacja ATP/ PPA: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 30% [95% CI: b.d.]; RR=0,70 [95% CI: 0,45; 1,10]</p> <p>NS (p>0,05) szczepionka PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych IK na korzyść szczepionki PHiD-CV populacja ITT: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 34% [95% CI: b.d.]; RR=0,67 [95% CI: 0,46; 0,98] IS (p<0,05)/ IK na korzyść szczepionki PHiD-CV</p> <p><u>AOM wywołane przez jakikolwiek serotyp pneumokoka ([24]-[25])</u> populacja ATP/ PPA: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 56% [95% CI: 13; 78]; RR=0,44 [95% CI: 0,23; 0,86] populacja ITT: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 56% [95% CI: 22; 75]; RR=0,45 [95% CI: 0,26; 0,79] IS (p<0,05)/ IK na korzyść szczepionki PHiD-CV</p> <p><u>AOM wywołane przez serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV ([24]-[25])</u> populacja ATP/ PPA: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 67% [95% CI: 17; 87]; RR=0,33 [95% CI: 0,14; 0,81] populacja ITT: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 70% [95% CI: 30; 87]; RR=0,31 [95% CI: 0,13; 0,69] IS (p<0,05)/ IK na korzyść szczepionki PHiD-CV</p> <p><u>AOM wywołane przez serotypy wykazujące odporność krzyżową względem serotypów zawartych w szczepionce PHiD-CV ([24])</u> populacja ATP/ PPA: RR=0,74 [95% CI: 0,19; 2,96] populacja ITT: RR=0,72 [95% CI: 0,24; 2,13]</p> <p>NS (p>0,05) szczepionka PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych IK na korzyść szczepionki PHiD-CV</p> <p><u>AOM wywołane przez serotypy niewykazujące odporności krzyżowej względem serotypów zawartych w szczepionce PHiD-CV ([24]-[25])</u> populacja ATP/ PPA: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 26% [95% CI: -232; 83]; RR=0,74 [95% CI: 0,19; 2,96] populacja ITT: skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 15% [95% CI: -154; 71]; RR=0,86 [95% CI: 0,30; 2,44]</p> <p>NS (p>0,05) szczepionka PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych IK na korzyść szczepionki PHiD-CV</p>	
Nosicielstwo	Ryzyko nosicielstwa pneumokoków	Brak danych
	Jakikolwiek serotyp pneumokoka ([47])	

5.4. Podsumowanie analizy klinicznej dla szczepionki PHiD-CV w porównaniu do wybranych komparatorów – technologii opcjonalnych (szczepionki przeciw pneumokokowej PCV13 oraz szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych) w populacji ogólnej oraz w populacji ryzyka

Analizowany parametr kliniczny	Porównanie	
	PHiD-CV w schemacie 2+1/3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokoków w schemacie 2+1/3+1 [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [17]-[23], [29]-[47]	PHiD-CV w schemacie 3+1 vs PHiD-CV w schemacie 2+1 [29]-[47], [48]-[55]
	<p>schemat 3+1 / 2+1 skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 10% [95% CI: -12; 28] NS (p>0,05) szczepionka PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych IK na korzyść szczepionki PHiD-CV</p> <p><u>Serotyp pneumokoka zawarty w szczepionce PHiD-CV ([47])</u> schemat 3+1 / 2+1 skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV 29% [95% CI: 6; 47] IS (p<0,05)/ IK na korzyść szczepionki PHiD-CV</p> <p><u>Nosicielstwo jakiegokolwiek serotypu pneumokokowego ([44])</u> schemat 3+1 1 miesiąc po 3. dawce: RR=0,93 [95% CI: 0,83; 1,05]; NS (p>0,05) szczepionka PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych IK na korzyść szczepionki PHiD-CV 3 miesiące po 4. dawce: RR=0,84 [95% CI: 0,77; 0,93]; 10 miesięcy po 4. dawce: RR=0,72 [95% CI: 0,65; 0,79]; IS (p<0,05)/ IK na korzyść szczepionki PHiD-CV</p> <p>schemat 2+1 1 miesiąc po 2. dawce: RR=1,02 [95% CI: 0,91; 1,16]; NS (p>0,05) szczepionka PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych IK na korzyść szczepionki PHiD-CV 3 miesiące po 3. dawce: RR=0,86 [95% CI: 0,77; 0,95]; 10 miesięcy po 3. dawce: RR=0,85 [95% CI: 0,77; 0,93]; IS (p<0,05)/ IK na korzyść szczepionki PHiD-CV</p> <p><u>Nosicielstwo serotypu pneumokokowego zawartego w szczepionce PHiD-CV ([44])</u> schemat 3+1 1 miesiąc po 3. dawce: RR=0,81 [95% CI: 0,68; 0,97]; 3 miesiące po 4. dawce: RR=0,61 [95% CI: 0,52; 0,71]; 10 miesięcy po 4. dawce: RR=0,44 [95% CI: 0,37; 0,52]; IS (p<0,05)/ IK na korzyść szczepionki PHiD-CV</p> <p>schemat 2+1 1 miesiąc po 2. dawce: RR=0,99 [95% CI: 0,82; 1,19]; NS (p>0,05) szczepionka PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych IK na korzyść szczepionki PHiD-CV 3 miesiące po 3. dawce: RR=0,62 [95% CI: 0,52; 0,74]; 10 miesięcy po 3. dawce: RR=0,63 [95% CI: 0,54; 0,74]; IS (p<0,05)/ IK na korzyść szczepionki PHiD-CV</p>	
	<p>Odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA (okres obserwacji 1 miesiąc):</p>	
Immunogenność	<p><u>schemat 3+0 – szczepienie pierwotne</u> (meta-analiza badań: [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12]; [44]) IS (p<0,05) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w odniesieniu do wszystkich analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) oraz 6A. i 19A. (odporność krzyżowa)</p>	<p><u>schemat 3+0 vs schemat 2+0 – szczepienie pierwotne</u> (meta-analiza badań: [48]-[50]; [44]) IS (p<0,05) na korzyść szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 5., 6B., 7F., 14., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A. (odporność krzyżowa) NS (p>0,05) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 9V.,</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.

Analizowany parametr kliniczny	Porównanie	
	PHiD-CV w schemacie 2+1/3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokoków w schemacie 2+1/3+1 [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [17]-[23], [29]-[47]	PHiD-CV w schemacie 3+1 vs PHiD-CV w schemacie 2+1 [29]-[47], [48]-[55]
	<p><u>schemat 3+1 ([44])</u> IS (p<0,05) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w odniesieniu do wszystkich analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) oraz 6A. i 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p><u>schemat 2+1 ([44])</u> IS (p<0,05) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w odniesieniu do wszystkich analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) oraz 6A. i 19A. (odporność krzyżowa)</p>	<p>18C., 19F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 19A. (odporność krzyżowa) IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w odniesieniu do wszystkich analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) oraz 6A. i 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p><u>schemat 3+1 vs schemat 2+1 (meta-analiza badań: [48]-[50]; [44])</u> NS (p>0,05) w odniesieniu do wszystkich analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) oraz 6A. i 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1 w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 5., 18C., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 6B., 9V., 19F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NK w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom obecnym w szczepionce PHiD-CV: 4., 7F., 14.</p>
	Odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie ≥8 mierzona w teście OPA (okres obserwacji 1 miesiąc):	
	<p><u>schemat 3+0 – szczepienie pierwotne</u> (meta-analiza badań: [1][2][4]; [5][6]; [8][10][11]; [12]) IS (p<0,05) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w odniesieniu do wszystkich analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) oraz 6A. i 19A. (odporność krzyżowa)</p>	<p><u>schemat 3+0 vs 2+0 – szczepienie pierwotne ([48]-[50])</u> IS (p<0,05) na korzyść szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 6B., 7F., 18C., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NS (p>0,05) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 9V., 14., 19F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1 w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi: 4. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 5., 6B., 7F., 14., 18C., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NK w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi: 9V. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p> <p><u>schemat 3+1 vs schemat 2+1 ([48]-[50])</u> IS (p<0,05) na korzyść szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 5., 6B., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NS (p>0,05) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 7F., 9V., 14., 18C., 19F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1 w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 19F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 5., 6B., 18C., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NK w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 7F., 9V., 14. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p>
Profil bezpieczeństwa	Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w ciągu 4 dni od szczepienia:	
	<u>schemat 3+0 – szczepienie pierwotne</u>	<u>schemat 3+0 vs. schemat 2+0 – szczepienie pierwotne</u>

5.4. Podsumowanie analizy klinicznej dla szczepionki PHiD-CV w porównaniu do wybranych komparatorów – technologii opcjonalnych (szczepionki przeciw pneumokokowej PCV13 oraz szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych) w populacji ogólnej oraz w populacji ryzyka

Analizowany parametr kliniczny	Porównanie	
	PHiD-CV w schemacie 2+1/3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokoków w schemacie 2+1/3+1 [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [17]-[23], [29]-[47]	PHiD-CV w schemacie 3+1 vs PHiD-CV w schemacie 2+1 [29]-[47], [48]-[55]
	<p>(meta-analiza badań: [2]; [5]; [8][10]; [12]; [14][16]; [44])</p> <p>NS ($p > 0,05$) w odniesieniu do: bólu w miejscu iniekcji, zaczerwienienia w miejscu iniekcji, obrzęku w miejscu iniekcji, gorączki $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$,</p> <p>IS ($p < 0,05$) na korzyść szczepionki niezawierającej antygenów pneumokoków w odniesieniu do: ospałości, drażliwości, utraty apetytu</p> <p>IK na korzyść szczepionki niezawierającej antygenów pneumokoków w odniesieniu do: bólu w miejscu iniekcji, zaczerwienienia w miejscu iniekcji, obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, drażliwości, utraty apetytu</p> <p><u>schemat 3+1</u> ([44])</p> <p>IS ($p < 0,05$) /IK na korzyść szczepionki niezawierającej antygenów pneumokoków w odniesieniu do: bólu w miejscu iniekcji, zaczerwienienia w miejscu iniekcji, obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, drażliwości, utraty apetytu</p> <p><u>schemat 2+1</u> ([44])</p> <p>IS ($p < 0,05$) /IK na korzyść szczepionki niezawierającej antygenów pneumokoków w odniesieniu do: bólu w miejscu iniekcji, zaczerwienienia w miejscu iniekcji, obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, drażliwości, utraty apetytu</p>	<p>(meta-analiza badań: [48]-[50]; [44])</p> <p>IS ($p < 0,05$) na korzyść szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1 w odniesieniu do: zaczerwienienia w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, drażliwości, utraty apetytu</p> <p>NS ($p > 0,05$) w odniesieniu do: bólu w miejscu iniekcji, obrzęku w miejscu iniekcji</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1 w odniesieniu do: bólu w miejscu iniekcji, zaczerwienienia w miejscu iniekcji, obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, drażliwości, utraty apetytu</p> <p><u>schemat 3+1 vs schemat 2+1</u> (meta-analiza badań: [48]-[50]; [44])</p> <p>IS ($p < 0,05$) na korzyść szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w odniesieniu do: bólu w miejscu iniekcji, zaczerwienienia w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$</p> <p>NS ($p > 0,05$) w odniesieniu do: obrzęku w miejscu iniekcji, drażliwości, utraty apetytu</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w odniesieniu do: bólu w miejscu iniekcji, zaczerwienienia w miejscu iniekcji, obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, drażliwości, utraty apetytu</p>
	Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych:	
	<p><u>schemat 3+0 – szczepienie pierwotne</u></p> <p>(meta-analiza badań: [2]; [5]; [8][10]; [12]; [14])</p> <p>NS ($p > 0,05$) w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych w okresie 3-5 miesięcy</p> <p><u>schemat 3+1</u> ([44])</p> <p>NS ($p > 0,05$) /NK w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych w okresie 18 miesięcy</p> <p><u>schemat 3+1</u> ([28])</p> <p>NS ($p > 0,05$) /NK w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych w okresie 33 miesięcy</p> <p><u>schemat 2+1</u> ([44])</p> <p>NS ($p > 0,05$) /NK w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych w okresie 18 miesięcy</p>	<p><u>schemat 3+0 vs schemat 2+0 – szczepienie pierwotne</u> ([48]-[50])</p> <p>NS ($p > 0,05$) /NK w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych w okresie 3 miesięcy</p> <p><u>schemat 3+1 vs schemat 2+1</u> ([48]-[50])</p> <p>NS ($p > 0,05$) /NK w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych w okresie 1 miesiąca</p> <p><u>schemat 3+1 vs schemat 2+1</u> ([44])</p> <p>NS ($p > 0,05$) /NK w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych w okresie 18 miesięcy</p>

IS – różnica istotna statystycznie; NS – różnica nieistotna statystycznie; IK – różnica istotna klinicznie; NK – różnica nieistotna klinicznie.

Tabela 77. Zestawienie wyników uzyskanych w poszczególnych badaniach dotyczących zastosowania szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci z grupy ryzyka – urodzonych przedwcześnie lub urodzonych o czasie oraz zakażonych lub niezakażonych wirusem HIV odnośnie do ich istotności statystycznej i klinicznej.

Analizowany parametr kliniczny	Porównanie	
	PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych ≤ 36 . tygodniem ciąży vs PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych > 36 . tygodniu ciąży [56]-[63]	PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV vs PHiD-CV w schemacie 3+1 / 3+0 / 2+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV [64]-[68]
Immunogenność	Odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ ug/mL mierzone w teście ELISA (okres obserwacji 1 miesiąc)	
	PHiD-CV (dzieci urodzone w 27.-30. tygodniu ciąży) vs PHiD-CV (dzieci urodzone > 36 .	PHiD-CV (w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV, schemat 3+1) vs PHiD-CV (w populacji dzieci

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.

Analizowany parametr kliniczny	Porównanie	
	PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych ≤36. tygodniem ciąży vs PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych >36. tygodniem ciąży [56]-[63]	PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV vs PHiD-CV w schemacie 3+1 / 3+0 / 2+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV [64]-[68]
	<p><u>tygodnia ciąży) schemat 3+0 – szczepienie pierwotne</u></p> <p>IS (p<0,05) na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi: 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NS (p>0,05) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych w 27.-30. tygodniu ciąży w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi obecnemu w szczepionce PHiD-CV: 18C.</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 6B., 9V., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NK w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 5., 7F., 14., 19F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p> <p><u>PHiD-CV (dzieci urodzone w 31.-36. tygodniu ciąży) vs PHiD-CV (dzieci urodzone >36. tygodnia ciąży) schemat 3+0 – szczepienie pierwotne</u></p> <p>NS (p>0,05) w odniesieniu do wszystkich analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych w 31.-36. tygodniu ciąży w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 6B., 18C., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NK w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 5., 7F., 9V., 14., 19F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p> <p><u>PHiD-CV (dzieci urodzone w 27.-30. tygodniu ciąży) vs PHiD-CV (dzieci urodzone >36. tygodnia ciąży) schemat 3+1</u></p> <p>NS (p>0,05) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych w 27.-30. tygodniu ciąży w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 18C. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NK w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 19F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p> <p><u>PHiD-CV (dzieci urodzone w 31.-36. tygodniu ciąży) vs PHiD-CV (dzieci urodzone >36. tygodnia ciąży) schemat 3+1</u></p> <p>NS (p>0,05) w odniesieniu do wszystkich analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw</p>	<p><u>niezakażonych wirusem HIV, schemat 3+1)</u></p> <p>NS (p>0,05) w odniesieniu do wszystkich analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 6B., 14. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 9V., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p> <p>NK w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 7F., 18C. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p> <p><u>PHiD-CV (w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV, schemat 3+1) vs PHiD-CV (w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, schemat 3+0 – szczepienie pierwotne)</u></p> <p>IS (p<0,05) na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NS (p>0,05) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 7F., 9V., 14., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi: 6B. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p> <p>NK w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi: 18C. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p> <p><u>PHiD-CV (w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV, schemat 3+1) vs PHiD-CV (w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, schemat 2+1)</u></p> <p>NS (p>0,05) w odniesieniu do wszystkich analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 9V., 14. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 6B., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NK w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 7F., 18C. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p> <p><u>PHiD-CV (w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, matki zakażone wirusem HIV, schemat 3+1) vs PHiD-CV (w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, matki niezakażone wirusem HIV, schemat 3+1)</u></p> <p>IS (p<0,05) na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem</p>

5.4. Podsumowanie analizy klinicznej dla szczepionki PHiD-CV w porównaniu do wybranych komparatorów – technologii opcjonalnych (szczepionki przeciw pneumokokowej PCV13 oraz szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych) w populacji ogólnej oraz w populacji ryzyka

Analizowany parametr kliniczny	Porównanie	
	PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych ≤ 36 . tygodniem ciąży vs PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych > 36 . tygodniu ciąży [56]-[63]	PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV vs PHiD-CV w schemacie 3+1 / 3+0 / 2+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV [64]-[68]
	<p>serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych w 31.-36. tygodniu ciąży w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 18C., 23F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 6A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 6B. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NK w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 5., 7F., 9V., 14., 19F. (obecny w szczepionce PHiD-CV)</p>	<p>HIV, których matki są zakażone, w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi: 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NS ($p > 0,05$) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 6A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki są zakażone, w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 6B., 19F., 23F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NK w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 7F., 9V., 14., 18C. (obecny w szczepionce PHiD-CV)</p>
	Odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocyta przeciwciał w mianie ≥ 8 mierzona w teście OPA (okres obserwacji 1 miesiąc)	
	<p><u>PHiD-CV (dzieci urodzone w 27.-30. tygodniu ciąży) vs PHiD-CV (dzieci urodzone > 36. tygodnia ciąży) schemat 3+0 – szczepienie pierwotne</u></p> <p>IS na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi: 5. (obecny w szczepionce PHiD-CV)</p> <p>NS ($p > 0,05$) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych w 27.-30. tygodniu ciąży w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 6B., 14., 18C. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 6A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 5., 19F., 23F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NK w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 7F., 9V. (obecny w szczepionce PHiD-CV)</p>	<p><u>PHiD-CV (w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV, schemat 3+1) vs PHiD-CV (w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, schemat 3+1)</u></p> <p>IS ($p < 0,05$) na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 19F. (obecny w szczepionce PHiD-CV)</p> <p>NS ($p > 0,05$) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 23F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 5., 6B., 9V., 19F., 23F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 6A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NK w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 7F., 14., 18C. (obecny w szczepionce PHiD-CV)</p>
	<p><u>PHiD-CV (dzieci urodzone w 31.-36. tygodniu ciąży) vs PHiD-CV (dzieci urodzone > 36. tygodnia ciąży) schemat 3+0 – szczepienie pierwotne</u></p> <p>IS ($p < 0,05$) na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych w 31.-36. tygodniu ciąży w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi: 6A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NS ($p > 0,05$) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych w 31.-36. tygodniu ciąży w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 6B., 14., 19F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 6A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 18C., 23F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NK w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 7F., 9V. (obecny w szczepionce PHiD-CV)</p>	<p><u>PHiD-CV (w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV, schemat 3+1) vs PHiD-CV (w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, schemat 3+0 – szczepienie pierwotne)</u></p> <p>IS ($p < 0,05$) na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 14., 18C., 23F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NS ($p > 0,05$) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 6B., 7F., 9V., 19F.</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NK w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi: 7F. (obecny w szczepionce PHiD-CV)</p>
	<p><u>PHiD-CV (dzieci urodzone w 27.-30. tygodniu ciąży) vs PHiD-CV (dzieci urodzone > 36. tygodnia ciąży) schemat 3+1 – szczepienie pierwotne</u></p> <p>NS ($p > 0,05$) w odniesieniu do wszystkich analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 9V., 18C. (obecny w szczepionce</p>	<p><u>PHiD-CV (w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV, schemat 3+1) vs PHiD-CV (w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, schemat 2+1)</u></p> <p>NS ($p > 0,05$) w odniesieniu do wszystkich analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 9V., 18C. (obecny w szczepionce</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.

Analizowany parametr kliniczny	Porównanie	
	PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych ≤36. tygodniem ciąży vs PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych >36. tygodniu ciąży [S6]-[63]	PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV vs PHiD-CV w schemacie 3+1 / 3+0 / 2+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV [64]-[68]
	<p><u>tygodnia ciąży) schemat 3+1</u></p> <p>NS (p>0,05) w odniesieniu do wszystkich analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych w 27.-30. tygodniu ciąży w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 6B. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p> <p>NK w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p> <p><u>PHiD-CV (dzieci urodzone w 31.-36. tygodniu ciąży) vs PHiD-CV (dzieci urodzone >36. tygodnia ciąży) schemat 3+1</u></p> <p>NS (p>0,05) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych w 31.-36. tygodniu ciąży w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 6B. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 5., 19F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NK w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 7F., 9V., 14., 18C., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p>	<p>PHiD-CV) i 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 5., 6B., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NK w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 7F., 14. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p> <p><u>PHiD-CV (w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, matki zakażone wirusem HIV, schemat 3+1) vs PHiD-CV (w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, matki niezakażone wirusem HIV, schemat 3+1)</u></p> <p>IS (p<0,05) na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki są zakażone, w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi: 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NS (p>0,05) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki są zakażone, w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 6B., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki nie są zakażone, w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi: 1. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p> <p>NK w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 5., 7F., 9V., 14., 18C. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p>
	<u>Średnia geometryczna stężenia (GMC) przeciwciał mierzona w teście ELISA (okres obserwacji 1 miesiąc)</u>	
	<p><u>schemat 3+0 – szczepienie pierwotne</u></p> <p>IS (p<0,05) na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych o czasie (w ≥36. tygodniu ciąży) w porównaniu do grupy dzieci urodzonych przedwcześnie (w 27.-30. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 14., 18C., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NS (p>0,05) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 9V., 19F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych o czasie (≥36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do wszystkich analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IS (p<0,05) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych o czasie (w ≥36. tygodniu ciąży) w porównaniu do grupy dzieci urodzonych przedwcześnie (w 31.-36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NS (p>0,05) / NK w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi: 6A. (odporność krzyżowa)</p>	<p><u>schemat 3+1 vs schemat 3+1</u></p> <p>IS (p<0,05) na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 6B., 9V., 14. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IS (p<0,05) na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV w porównaniu do grupy dzieci zakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 5., 18C. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p> <p>NS (p>0,05) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 6B., 7F., 9V., 14., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV w porównaniu do grupy dzieci zakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 5., 18C., 19F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p> <p><u>schemat 3+1 vs schemat 3+0</u></p> <p>IS (p<0,05) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci zakażonych wirusem</p>

5.4. Podsumowanie analizy klinicznej dla szczepionki PHiD-CV w porównaniu do wybranych komparatorów – technologii opcjonalnych (szczepionki przeciw pneumokokowej PCV13 oraz szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych) w populacji ogólnej oraz w populacji ryzyka

Analizowany parametr kliniczny	Porównanie	
	PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych ≤ 36 . tygodniem ciąży vs PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych > 36 . tygodniem ciąży [56]-[63]	PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV vs PHiD-CV w schemacie 3+1 / 3+0 / 2+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV [64]-[68]
	<p>IS ($p < 0,05$) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie (w 31.-36. tygodniu ciąży) w porównaniu do grupy dzieci urodzonych o czasie (≥ 36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi: 19F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p style="text-align: center;"><u>schemat 3+1</u></p> <p>IS ($p < 0,05$) na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych o czasie (w ≥ 36. tygodniu ciąży) w porównaniu do grupy dzieci urodzonych przedwcześnie (w 27.-30. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 9V., 18C., 19F., 23F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NS ($p > 0,05$) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 7F., 14. (obecny w szczepionce PHiD-CV)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych o czasie (w ≥ 36. tygodniu ciąży) w porównaniu do grupy dzieci urodzonych przedwcześnie (w 27.-30. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14. 18C., 19F., 23F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IS ($p < 0,05$) na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych o czasie (w ≥ 36. tygodniu ciąży) w porównaniu do grupy dzieci urodzonych przedwcześnie (w 31.-36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 9V., 14. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IS ($p < 0,05$) na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie (w 31.-36. tygodniu ciąży) w porównaniu do grupy dzieci urodzonych o czasie (w ≥ 36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 7F., 23F. (obecny w szczepionce PHiD-CV)</p> <p>NS ($p > 0,05$) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 7F., 14. (obecny w szczepionce PHiD-CV)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych o czasie (w ≥ 36. tygodniu ciąży) w porównaniu do grupy dzieci urodzonych przedwcześnie (w 31.-36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 9V., 14. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 6A. 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie (w 31.-36. tygodniu ciąży) w porównaniu do grupy dzieci urodzonych o czasie (w ≥ 36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 7F., 18C., 19F., 23F. (obecny w szczepionce PHiD-CV)</p>	<p>HIV w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw wszystkim analizowanym serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p style="text-align: center;"><u>schemat 3+1 vs schemat 2+1</u></p> <p>IS ($p < 0,05$) na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 7F., 9V., 14., 23F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 6A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IS ($p < 0,05$) na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV w porównaniu do grupy dzieci zakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 18C., 19F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NS ($p > 0,05$) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi 6B. (obecny w szczepionce PHiD-CV)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 23F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 6A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV w porównaniu do grupy dzieci zakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 18C., 19F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p style="text-align: center;"><u>schemat 3+1 vs schemat 3+1</u></p> <p>IS ($p < 0,05$) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki niezakażone) w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki zakażone) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi 18C. (obecny w szczepionce PHiD-CV)</p> <p>IS ($p < 0,05$) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki zakażone) w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki niezakażone) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 19F., 23F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p>
	Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał mierzona w teście OPA (okres obserwacji 1 miesiąc)	
	<p style="text-align: center;"><u>schemat 3+0 – szczepienie pierwotne</u></p> <p>IS ($p < 0,05$) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych o czasie (≥ 36. tygodniu ciąży) w porównaniu do grupy dzieci urodzonych przedwcześnie (w 27.-30. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 5., 9V., 19F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IS ($p < 0,05$) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych</p>	<p style="text-align: center;"><u>schemat 3+1 vs schemat 3+1</u></p> <p>IS ($p < 0,05$) na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV w porównaniu do grupy dzieci zakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecny w szczepionce PHiD-CV) i 6A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NS ($p > 0,05$) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi 19A. (odporność krzyżowa)</p>

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.

Analizowany parametr kliniczny	Porównanie	
	PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych ≤36. tygodniem ciąży vs PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych >36. tygodniu ciąży [56]-[63]	PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV vs PHiD-CV w schemacie 3+1 / 3+0 / 2+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV [64]-[68]
	<p>przedwcześnie (w 27.-30. tygodniu ciąży) w porównaniu do grupy dzieci urodzonych o czasie (≥36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 6B., 7F., 14., 18C., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IS (p<0,05) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych o czasie (w ≥36. tygodniu ciąży) w porównaniu do grupy dzieci urodzonych przedwcześnie (w 31.-36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 9V., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p> <p>IS (p<0,05) na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie (w 31.-36. tygodniu ciąży) w porównaniu do grupy dzieci urodzonych o czasie (≥36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 6B., 7F., 14., 18C., 19F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A. (odporność krzyżowa)</p> <p>NS (p>0,05) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi: 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie (w 31.-36. tygodniu ciąży) w porównaniu do grupy dzieci urodzonych o czasie (≥36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 6B., 7F., 14., 18C., 19F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A (odporność krzyżowa)</p> <p><u>schemat 3+1</u></p> <p>IS (p<0,05) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych o czasie (w ≥36. tygodniu ciąży) w porównaniu do grupy dzieci urodzonych przedwcześnie (w 27.-30. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 9V., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IS (p<0,05) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie (w 27.-30. tygodniu ciąży) w porównaniu do grupy dzieci urodzonych o czasie (≥36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 6B., 7F., 14., 18C. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IS (p<0,05) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych o czasie (w ≥36. tygodniu ciąży) w porównaniu do grupy dzieci urodzonych przedwcześnie (w 31.-36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IS (p<0,05) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie (w 31.-36. tygodniu ciąży) w porównaniu do grupy dzieci urodzonych o czasie (≥36. tygodniu ciąży) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 7F., 9V., 14., 18C. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A. (odporność krzyżowa)</p>	<p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV w porównaniu do grupy dzieci zakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p><u>schemat 3+1 vs schemat 3+0</u></p> <p>IS (p<0,05) na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw wszystkim analizowanym serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p><u>schemat 3+1 vs schemat 3+1</u></p> <p>IS (p<0,05) na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV w porównaniu do grupy dzieci zakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 6B., 9V., 18C., 19F., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A. (odporność krzyżowa)</p> <p>IS (p<0,05) na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 5., 7F., 14. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 19A. (odporność krzyżowa)</p> <p><u>schemat 3+1 vs schemat 3+1</u></p> <p>IS (p<0,05) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki niezakażone) w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki zakażone) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 5., 6B., 9V., 18C., 23F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV)</p> <p>IS (p<0,05) / IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki zakażone) w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki niezakażone) w odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 7F., 14., 19F. (obecnym w szczepionce PHiD-CV) i 6A., 19A. (odporność krzyżowa)</p>
Profil bezpieczeństwa	Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w ciągu 4 dni od szczepienia	
	PHiD-CV (dzieci urodzone w ≤36. tygodniu ciąży) vs PHiD-CV (dzieci urodzone >36. tygodnia ciąży) 1. dawka	PHiD-CV (w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV, schemat 3+1) vs PHiD-CV (w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, schemat 3+1) NS (p>0,05) w odniesieniu do: bólu, zaczerwienienia lub obrzeku w miejscu iniekcji, ospałości,

5.4. Podsumowanie analizy klinicznej dla szczepionki PHiD-CV w porównaniu do wybranych komparatorów – technologii opcjonalnych (szczepionki przeciw pneumokokowej PCV13 oraz szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych) w populacji ogólnej oraz w populacji ryzyka

Analizowany parametr kliniczny	Porównanie	
	PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych ≤ 36 . tygodniem ciąży vs PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych > 36 . tygodniu ciąży [56]-[63]	PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV vs PHiD-CV w schemacie 3+1 / 3+0 / 2+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV [64]-[68]
	<p>IS ($p < 0,05$) na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych ≤ 36. tygodnia ciąży w odniesieniu do: zaczerwienienia w miejscu iniekcji, obrzęku w miejscu iniekcji</p> <p>NS ($p > 0,05$) w odniesieniu do: gorączki $\geq 39^\circ\text{C}$, bólu w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki $\geq 38^\circ\text{C}$, drażliwości, utraty apetytu</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych ≤ 36. tygodnia ciąży w odniesieniu do: zaczerwienienia w miejscu iniekcji, obrzęku w miejscu iniekcji, gorączki $\geq 39^\circ\text{C}$, bólu w miejscu iniekcji, ospałości, drażliwości, utraty apetytu</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży w odniesieniu do: gorączki $\geq 38^\circ\text{C}$</p> <p style="text-align: center;"><u>2. dawka</u></p> <p>IS ($p < 0,05$) na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych ≤ 36. tygodnia ciąży w odniesieniu do: zaczerwienienia w miejscu iniekcji, obrzęku w miejscu iniekcji</p> <p>NS ($p > 0,05$) w odniesieniu do: gorączki $\geq 39^\circ\text{C}$, bólu w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki $\geq 38^\circ\text{C}$, drażliwości, utraty apetytu</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych ≤ 36. tygodnia ciąży w odniesieniu do: zaczerwienienia w miejscu iniekcji, obrzęku w miejscu iniekcji</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży w odniesieniu do: gorączki $\geq 39^\circ\text{C}$, bólu w miejscu iniekcji, gorączki $\geq 38^\circ\text{C}$, drażliwości, utraty apetytu</p> <p>NK w odniesieniu do: ospałości</p> <p style="text-align: center;"><u>3. dawka</u></p> <p>IS ($p < 0,05$) na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych ≤ 36. tygodnia ciąży w odniesieniu do: zaczerwienienia w miejscu iniekcji, obrzęku w miejscu iniekcji, utraty apetytu</p> <p>NS ($p > 0,05$) w odniesieniu do: gorączki $\geq 39^\circ\text{C}$, bólu w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki $\geq 38^\circ\text{C}$, drażliwości IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych ≤ 36. tygodnia ciąży w odniesieniu do: zaczerwienienia w miejscu iniekcji, obrzęku w miejscu iniekcji, gorączki $\geq 39^\circ\text{C}$, bólu w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki $\geq 38^\circ\text{C}$, drażliwości</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży w odniesieniu do: utraty apetytu</p> <p style="text-align: center;"><u>4. dawka (uzupełniająca)</u></p> <p>IS ($p < 0,05$) na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży w odniesieniu do: zaczerwienienia w miejscu iniekcji, obrzęku w miejscu iniekcji</p> <p>NS ($p > 0,05$) w odniesieniu do: gorączki $\geq 38^\circ\text{C}$, gorączki $\geq 39^\circ\text{C}$, gorączki $\geq 40^\circ\text{C}$, bólu w miejscu iniekcji, ospałości, drażliwości, utraty apetytu</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych ≤ 36. tygodnia ciąży w odniesieniu do: gorączki $\geq 38^\circ\text{C}$, gorączki $\geq 40^\circ\text{C}$, zaczerwienienia w miejscu iniekcji, obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, drażliwości, utraty apetytu</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu</p>	<p>gorączki $\geq 37,5^\circ\text{C}$, drażliwości, utraty apetytu</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV w odniesieniu do: bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, utraty apetytu</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV w odniesieniu do: gorączki $\geq 37,5^\circ\text{C}$, drażliwości</p> <p><u>PHiD-CV (w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV, schemat 3+1) vs PHiD-CV (w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, schemat 3+0 – szczepienie pierwotne)</u></p> <p>IS ($p < 0,05$) w odniesieniu do: bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki $\geq 37,5^\circ\text{C}$, drażliwości, utraty apetytu</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV w odniesieniu do: bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki $\geq 37,5^\circ\text{C}$, drażliwości, utraty apetytu</p> <p><u>PHiD-CV (w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV, schemat 3+1) vs PHiD-CV (w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, schemat 2+1)</u></p> <p>IS ($p < 0,05$) w odniesieniu do: obrzęku w miejscu iniekcji, utraty apetytu</p> <p>NS ($p > 0,05$) w odniesieniu do: bólu lub zaczerwienienia w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki $\geq 37,5^\circ\text{C}$, drażliwości</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV w odniesieniu do: bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, drażliwości, utraty apetytu</p> <p>NK w odniesieniu do: gorączki $\geq 37,5^\circ\text{C}$</p> <p><u>PHiD-CV (w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, matki zakażone wirusem HIV, schemat 3+1) vs PHiD-CV (w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, matki niezakażone wirusem HIV, schemat 3+1)</u></p> <p>NS ($p > 0,05$) w odniesieniu do: bólu w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki $\geq 37,5^\circ\text{C}$, drażliwości, utraty apetytu</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki są zakażone, w odniesieniu do: bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, drażliwości, utraty apetytu</p> <p>IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki nie są zakażone, w odniesieniu do: gorączki $\geq 37,5^\circ\text{C}$</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.

Analizowany parametr kliniczny	Porównanie	
	PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych ≤36. tygodniem ciąży vs PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych >36. tygodniem ciąży [S6]-[63]	PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV vs PHiD-CV w schemacie 3+1 / 3+0 / 2+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV [64]-[68]
	ciężcy w odniesieniu do: gorączki ≥39°C	
	Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w ciągu 31 dni od szczepienia	
	<p><u>PHiD-CV (dzieci urodzone w ≤36. tygodniu ciąży) vs PHiD-CV (dzieci urodzone >36. tygodnia ciąży)</u> <u>schemat 3+0 – szczepienie pierwotne</u> NS (p>0,05) w odniesieniu do: działań niepożądanych ogółem, infekcji górnych dróg oddechowych, infekcji w miejscu guzka, gorączki, zapalenia oskrzelików, astmy, wymiotów, wysypki, IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych ≤36. tygodnia ciąży w odniesieniu do: działań niepożądanych ogółem, infekcji w miejscu guzka, gorączki, zapalenia oskrzelików, astmy, wymiotów, wysypki IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży w odniesieniu do: infekcji górnych dróg oddechowych</p> <p style="text-align: center;"><u>schemat 3+1</u> NS (p>0,05) w odniesieniu do: działań niepożądanych ogółem, infekcji górnych dróg oddechowych, infekcji w miejscu guzka, zapalenia migdałków, wymiotów, krwaka w miejscu iniekcji, wysypki, astmy, zapalenia oskrzeli, krwotoku w miejscu iniekcji, bólu zębów, zapalenia spojówek, świądu w miejscu iniekcji, wysypki w miejscu iniekcji, zapalenia krtani, złego samopoczucia, grzybicy jamy ustnej, zapalenia ucha środkowego, ostrego zapalenia ucha środkowego, szkarlatyny, infekcji układu moczowego, zapalenia błony maziowej, pokrzywki IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych ≤36. tygodnia ciąży w odniesieniu do: działań niepożądanych ogółem, infekcji w miejscu guzka, zapalenia migdałków, krwaka w miejscu iniekcji, wysypki, zapalenia spojówek, wysypki w miejscu iniekcji, złego samopoczucia, grzybicy jamy ustnej, infekcji układu moczowego, zapalenia błony maziowej, pokrzywki IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży w odniesieniu do: infekcji górnych dróg oddechowych, wymiotów, astmy, zapalenia oskrzeli, krwotoku w miejscu iniekcji, bólu zębów, świądu w miejscu iniekcji, zapalenia krtani, zapalenia ucha środkowego, ostrego zapalenia ucha środkowego, szkarlatyny</p>	<p><u>PHiD-CV (w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV, schemat 3+1) vs PHiD-CV (w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, schemat 3+1)</u> NS (p>0,05) w odniesieniu do: co najmniej 1 działania niepożądanego, kaszlu, biegunki, zatkanego nosa IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV w odniesieniu do: co najmniej 1 działania niepożądanego, kaszlu, biegunki IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV w odniesieniu do: zatkanego nosa</p> <p><u>PHiD-CV (w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV, schemat 3+1) vs PHiD-CV (w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, schemat 3+0 – szczepienie pierwotne)</u> IS (p<0,05) w odniesieniu do: co najmniej 1 działania niepożądanego, kaszlu, zatkanego nosa, wysypki NS (p>0,05) w odniesieniu do: biegunki, IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV w odniesieniu do: co najmniej 1 działania niepożądanego, kaszlu, zatkanego nosa, wysypki, biegunki</p> <p><u>PHiD-CV (w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV, schemat 3+1) vs PHiD-CV (w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, schemat 2+1)</u> NS (p>0,05) w odniesieniu do: co najmniej 1 działania niepożądanego, kaszlu, biegunki, zatkanego nosa, wysypki IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV w odniesieniu do: biegunki, wysypki IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV w odniesieniu do: co najmniej 1 działania niepożądanego, kaszlu, zatkanego nosa</p> <p><u>PHiD-CV (w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, matki zakażone wirusem HIV, schemat 3+1) vs PHiD-CV (w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, matki niezakażone wirusem HIV, schemat 3+1)</u> NS (p>0,05) w odniesieniu do: co najmniej 1 działania niepożądanego, kaszlu, biegunki, wymiotów, wodnistego wycieku z nosa IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki są zakażone, w odniesieniu do: co najmniej 1 działania niepożądanego, kaszlu, wodnistego wycieku z nosa IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki nie są zakażone, w odniesieniu do: biegunki, wymiotów</p>
	Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych:	

5.4. Podsumowanie analizy klinicznej dla szczepionki PHiD-CV w porównaniu do wybranych komparatorów – technologii opcjonalnych (szczepionki przeciw pneumokokowej PCV13 oraz szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych) w populacji ogólnej oraz w populacji ryzyka

Analizowany parametr kliniczny	Porównanie	
	PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych ≤ 36 . tygodniem ciąży vs PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych > 36 . tygodniu ciąży [56]-[63]	PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV vs PHiD-CV w schemacie 3+1 / 3+0 / 2+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV [64]-[68]
	<p><u>PHiD-CV (dzieci urodzone w ≤ 36. tygodniu ciąży) vs PHiD-CV (dzieci urodzone > 36. tygodnia ciąży)</u> <u>schemat 3+0 – szczepienie pierwotne</u> NS ($p > 0,05$) w odniesieniu do: ciężkich działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych zakończonych zgonem, poszczególnych ciężkich działań niepożądanych (pojedyncze przypadki) w okresie 5 miesięcy IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży w odniesieniu do: ciężkich działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych zakończonych zgonem</p> <p><u>schemat 3+1</u> brak</p>	<p><u>schemat 3+1 vs schemat 3+1</u> IS ($p < 0,05$) /IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV w porównaniu do grupy dzieci zakażonych wirusem HIV w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych w okresie 9 miesięcy</p> <p><u>schemat 3+1 vs schemat 3+0</u> IS ($p < 0,05$) /IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV w porównaniu do grupy dzieci zakażonych wirusem HIV w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych w okresie 9 miesięcy</p> <p><u>schemat 3+1 vs schemat 2+1</u> IS ($p < 0,05$) /IK na korzyść szczepionki PHiD-CV w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV w porównaniu do grupy dzieci zakażonych wirusem HIV w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych w okresie 9 miesięcy</p> <p><u>schemat 3+1 vs schemat 3+1</u> NS ($p > 0,05$) /NK w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych w okresie 9 miesięcy w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki zakażone) w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki niezakażone)</p>

IS – różnica istotna statystycznie; NS – różnica nieistotna statystycznie; IK – różnica istotna klinicznie; NK – różnica nieistotna klinicznie.

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.

6. Analiza kliniczna szczepionki PCV13 w populacji ogólnej oraz w populacji dzieci z grup ryzyka

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych oraz materiałów uzyskanych od Zamawiającego opracowanie nie odnaleziono badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie efektywności klinicznej i rzeczywistej (skuteczności klinicznej i rzeczywistej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) szczepionki 13-walentnej Prevenar 13® (PCV13):

- w schemacie 3+1 lub 2+1 względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (lub placebo) w populacji ogólnej,
- w schemacie trzydawkowym względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji dzieci z grup ryzyka.

6.1. Szczepionka PCV13 w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV13 w schemacie 2+1 w populacji ogólnej

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne [82] z zastosowaniem szczepionki PCV13 przeciwko pneumokokom, podawanej w dwóch różnych schematach:

- schemat 2+1 – szczepionka podawana w 2., 4. i 11,5. miesiącu życia lub w 3., 5. i 11,5. miesiącu życia
- schemat 3+1 - szczepionka podawana w 2., 4., 6. i 11,5. miesiącu życia lub w 2., 3., 4. i 11,5. miesiącu życia.

W badaniu o akronimie 10PN-PD-DIT-002 [82] szczepionkę PHiD-CV podawano w 2., 3., 4., i 11. miesiącu życia w schemacie 3+1 oraz w 2., 4., i 11. miesiącu życia w schemacie 2+1. Z tego względu w ramach zestawienia wyników badania [82] z zastosowaniem szczepionki PCV13 uwzględniono wyniki grup dzieci szczepionych w 2., 3., 4., i 11,5. miesiącu życia w schemacie 3+1 oraz w 2., 4., i 11,5. miesiącu życia w schemacie 2+1.

Wyniki dotyczące immunogenności szczepionki PCV13 podano dla populacji PP, czyli populacji dzieci poddanych szczepieniu, dla których są dostępne dane dotyczące immunogenności szczepionki. Mediana okresu obserwacji wyniosła 1 miesiąc od szczepienia (28 dni ± 7 dni). Nie podano danych dotyczących profilu bezpieczeństwa stosowania szczepionki PCV13 [82].

Szczegółowa charakterystyka analizowanego badania klinicznego wraz z charakterystyką populacji, interwencji (wnioskowanej i opcjonalnej) oraz kryteriami włączenia i wykluczenia z badania znajduje

6.1. Szczepionka PCV13 w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV13 w schemacie 2+1 w populacji ogólnej

się w Aneksie (rozdział 18.5.) do niniejszego opracowania.

6.1.1. Immunogenność szczepionki PCV13 podawanej w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV13 podawanej w schemacie 2+1

W analizie wzięto pod uwagę następujące parametry kliniczne:

- odsetek dzieci osiągających minimalne ($\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$) 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,
- odsetek dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw wybranym antygenom po 3. dawce szczepionki dla schematu 3+1 oraz po 2. dawce szczepionki dla schematu 2+1 mierzona w teście OPA.

6.1.1.1. Immunogenność szczepionki PCV13 po 3. dawce w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV13 po 2. dawce w schemacie 2+1

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

Tabela 78. Analiza immunogenności szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV13 (2 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) [82].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana PCV13 3 dawki [n*/N (%)]	Grupa kontrolna PCV13 2 dawki [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Anty-1	84/ 88 (96)	83/ 89 (93)	>0,05	1,02 [0,94; 1,12]	-
Anty-3	87/ 88 (99)	85/ 89 (96)	>0,05	1,04 [0,98; 1,11]	-
Anty-4	67/ 88 (76)	73/ 89 (82)	>0,05	0,93 [0,79; 1,08]	-
Anty-5	79/ 88 (90)	82/ 89 (92)	>0,05	0,97 [0,88; 1,08]	-
Anty-6A	80/ 88 (91)	77/ 89 (87)	>0,05	1,05 [0,94; 1,18]	-
Anty-6B	39/ 88 (44)	10/ 89 (11)	<0,05	3,94 [2,16; 7,41]	4 [3; 5]
Anty-7F	87/ 88 (99)	86/ 89 (97)	>0,05	1,02 [0,97; 1,09]	-
Anty-9V	84/ 88 (96)	71/ 89 (80)	<0,05	1,20 [1,08; 1,37]	7 [4; 16]
Anty-14	81/ 88 (92)	80/ 89 (90)	>0,05	1,02 [0,93; 1,14]	-
Anty-18C	82/ 88 (93)	81/ 89 (91)	>0,05	1,02 [0,93; 1,13]	-
Anty-19A	79/ 88 (90)	68/ 89 (76)	<0,05	1,17 [1,03; 1,36]	8 [5; 43]
Anty-19F	86/ 88 (98)	86/ 89 (97)	>0,05	1,01 [0,95; 1,08]	-
Anty-23F	73/ 88 (83)	52/ 89 (58)	<0,05	1,42 [1,17; 1,76]	5 [3; 9]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Zastosowanie w grupie badanej trzech dawek szczepionki PCV13, w porównaniu z dwiema dawkami szczepionki PCV13 w grupie kontrolnej, istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększyło odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 6B., 9V., 19A. i 23F. Obliczono, że zastosowanie trzech dawek szczepionki PCV13, zamiast dwóch dawek, wśród:

- 4 dzieci spowoduje, że 1 z nich osiągnie minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-6B,
- 7 dzieci spowoduje, że 1 z nich osiągnie minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-9V,

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.

- 8 dzieci spowoduje, że 1 z nich osiągnie minimalne stężenie ochronne przeciwciał anti-19A,
- 5 dzieci spowoduje, że 1 z nich osiągnie minimalne stężenie ochronne przeciwciał anti-23F, w okresie obserwacji 1 miesiąca po podaniu ostatniej dawki szczepionki [82].

W badaniu [82] wykazano również brak **istotnych statystycznie różnic** ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami (trzy dawki szczepionki PCV13 w grupie badanej w porównaniu do dwóch dawek szczepionki PCV13 w grupie kontrolnej) w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne pozostałych analizowanych przeciwciał ($\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$) przeciw serotypom: 1., 3., 4., 5., 6A., 7F., 9V., 14., 18C., 19F.

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 analizowanych przeciwciał

Tabela 79. Analiza immunogenności szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV13 (2 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 6B., 14., 19A., 23F.) [82].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana PCV13 3 dawki [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV13 2 dawki [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Anty-6B	37/ 38 (97)	25/ 34 (74)	<0,05	1,32 [1,11; 1,72]	5 [3; 12]
Anty-14	40/ 40 (100)	40/ 40 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-19A	38/ 40 (95)	30/ 36 (83)	>0,05	1,14 [0,97; 1,40]	-
Anty-23F	36/ 39 (89)	31/ 35 (89)	>0,05	1,04 [0,88; 1,26]	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Zastosowanie w grupie badanej trzech dawek szczepionki PCV13, w porównaniu z dwiema dawkami szczepionki PCV13 w grupie kontrolnej, istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększyło odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypowi 6B. Obliczono, że zastosowanie trzech dawek szczepionki PCV13, zamiast dwóch dawek, wśród 5 dzieci spowoduje, że 1 z nich osiągnie aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-6B w okresie obserwacji 1 miesiąca od podania ostatniej dawki szczepionki [82].

W badaniu [82] wykazano również brak **istotnych statystycznie różnic** ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami (trzy dawki szczepionki PCV13 w grupie badanej w porównaniu do dwóch dawek szczepionki PCV13 w grupie kontrolnej) w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypom: 14., 19A., 23F.

6.1.1.2. Immunogenność szczepionki PCV13 po 4. dawce w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV13 po 3. dawce w schemacie 2+1

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

6.1. Szczepionka PCV13 w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV13 w schemacie 2+1 w populacji ogólnej

Tabela 80. Analiza immunogenności szczepionki PCV13 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV13 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) [82].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana PCV13 4 dawki [n*/N (%)]	Grupa kontrolna PCV13 3 dawki [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Anty-1	89/ 89 (100)	93/ 93 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-3	88/ 89 (99)	91/ 93 (98)	>0,05	1,01 [0,96; 1,07]	-
Anty-4	89/ 89 (100)	92/ 93 (99)	>0,05	1,01 [0,96; 1,06]	-
Anty-5	88/ 89 (99)	93/ 93 (100)	>0,05	0,99 [0,94; 1,04]	-
Anty-6A	89/ 89 (100)	93/ 93 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-6B	84/ 89 (94)	90/ 93 (97)	>0,05	0,98 [0,90; 1,05]	-
Anty-7F	89/ 89 (100)	93/ 93 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-9V	89/ 89 (100)	93/ 93 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-14	86/ 89 (97)	93/ 93 (100)	>0,05	0,97 [0,91; 1,02]	-
Anty-18C	89/ 89 (100)	92/ 93 (99)	>0,05	1,01 [0,96; 1,06]	-
Anty-19A	86/ 89 (97)	88/ 93 (95)	>0,05	1,02 [0,95; 1,10]	-
Anty-19F	89/ 89 (100)	93/ 93 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-23F	88/ 89 (99)	92/ 93 (99)	>0,05	1,00 [0,99; 1,01]	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W badaniu referencyjnym [82] wykazano, że podanie czterech dawek szczepionki PCV13, w porównaniu do podania trzech dawek szczepionki PCV13, było **porównywalnie** ($p > 0,05$) **immunogenne**, co mierzono odsetkiem dzieci osiągających minimalne ($\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$) stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) w okresie obserwacji 1 miesiąca od podania ostatniej dawki szczepionki.

6.1.2. Profil bezpieczeństwa szczepionki PCV13 podawanej w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV13 podawanej w schemacie 2+1

W badaniu klinicznym [82] nie podano żadnych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa.

6.1.3. Podsumowanie wyników analizy klinicznej stosowania szczepionki PCV13 podawanej w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV13 podawanej w schemacie 2+1

W randomizowanym badaniu [82] wykazano, że zastosowanie trzech dawek szczepionki PCV13, w porównaniu do dwóch dawek szczepionki PCV13, istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększyło odsetek dzieci osiągających minimalne ($\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$) stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 6B., 9V., 19A. i 23F. W przypadku pozostałych analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom: 1., 3., 4., 5., 6A., 7F., 14., 18C., 19F.) nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic odnośnie do immunogenności szczepionki mierzonej w teście ELISA za pomocą odsetka dzieci osiągających minimalne ($\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$) stężenie ochronne przeciwciał w okresie 1 miesiąca obserwacji. W badaniu [82] wykazano również, że zastosowanie w grupie badanej trzech dawek szczepionki PCV13, w porównaniu z dwiema dawkami szczepionki PCV13 w grupie kontrolnej, istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększyło odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną 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.

mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypowi 6B. mierzoną w teście OPA. Natomiast, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypom: 14., 19A, 23F. Wskazuje to, że **trzy dawki szczepionki PCV13 są nieco bardziej immunogenne w porównaniu do dwóch dawek podanych dzieciom przed ukończeniem 6. miesiąca życia.**

Z kolei, zastosowanie czterech dawek szczepionki PCV13, 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 ($\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$) stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) w okresie 1 miesiąca obserwacji [82]. **Zatem, szczepionka PCV13 podawana w schemacie 3+1 jest równie immunogenna, jak szczepionka PCV13 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.**

6.2. Szczepionka PCV13 w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży

Ze względu na brak badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie efektywności klinicznej i rzeczywistej (skuteczności klinicznej i rzeczywistej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) szczepionki PHiD-CV względem szczepionki PCV13 w populacji dzieci z grup ryzyka w analizowanym trzydawkowym schemacie szczepień, w niniejszej analizie uwzględniono również porównanie populacji dzieci z grupy ryzyka (grupa badana) z populacją ogólną dzieci (grupa kontrolna) otrzymujących szczepionkę PCV13.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i włączono do analizy nierandomizowane badanie kliniczne [83] porównujące szczepionkę PCV13 podawaną w schemacie szczepień 3+1 w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych (przed 37. tygodniem ciąży) z populacją dzieci urodzonych o czasie (w 37. tygodniu ciąży). Szczepionkę PCV13 podawano w schemacie szczepień 3+1 - trzy dawki (szczepienie pierwotne) do 4. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w 12. miesiącu życia. Badanie opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne [83].

W badaniu wyniki dotyczące immunogenności podano dla populacji PPA (ang. *Per Protocol Analysis*), dla której dostępne były dane dotyczące immunogenności szczepionki PCV13 (nie podano definicji). Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła: 1 miesiąc [83].

6.2. Szczepionka PCV13 w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży

Szczegółowa charakterystyka analizowanego badania klinicznego wraz z charakterystyką populacji, interwencji (wnioskowanej i opcjonalnej) oraz kryteriami włączenia i wykluczenia z badania znajduje się w Aneksie (rozdział 18.5.) do niniejszego opracowania.

6.2.1. Immunogenność szczepionki PCV13 w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży

W analizie klinicznej wzięto pod uwagę następujące parametry kliniczne z zakresu immunogenności:

- odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne ($\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$) stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA,
- wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał mierzone w teście ELISA.

6.2.1.1. Immunogenność szczepionki PCV13 w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne) w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży

Analiza immunogenności szczepionki PCV13 w grupie urodzonych przedwcześnie (<37. tygodnia ciąży) względem dzieci urodzonych o czasie (w ≥ 37 . tygodniu ciąży) w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne) [83].

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

Tabela 81. Analiza immunogenności szczepionki PCV13 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$) przeciwciał (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) [83].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana PCV13 dzieci urodzone przedwcześnie (<37. tygodnia ciąży) [n*/N (%)]	Grupa kontrolna PCV13 dzieci urodzone o czasie (w ≥ 37 . tygodniu ciąży) [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Anty-1	93/99 (93,94)	93/97 (95,88)	>0,05	0,98 [0,91; 1,05]	-
Anty-3	85/99 (85,86)	88/97 (90,72)	>0,05	1,06 [0,98; 1,16]	-
Anty-4	96/99 (96,97)	96/97 (98,97)	>0,05	0,98 [0,92; 1,03]	-
Anty-5	71/99 (71,72)	88/97 (90,72)	<0,05	0,79 [0,68; 0,90]	6 [4; 13]
Anty-6A	82/99 (82,65)	92/97 (94,85)	<0,05	0,87 [0,78; 0,96]	9 [5; 30]
Anty-6B	72/99 (72,73)	85/97 (87,63)	<0,05	0,83 [0,71; 0,95]	7 [4; 27]
Anty-7F	98/99 (98,99)	96/97 (98,97)	>0,05	1,00 [0,95; 1,05]	-
Anty-9V	96/99 (96,97)	94/97 (96,91)	>0,05	1,00 [0,94; 1,07]	-
Anty-14	99/99 (100)	95/97 (97,94)	>0,05	1,03 [0,97; 1,07]	-
Anty-18C	96/99 (96,97)	95/97 (97,94)	>0,05	0,99 [0,93; 1,05]	-
Anty-19A	98/99 (98,99)	96/97 (98,97)	>0,05	1,00 [0,95; 1,05]	-
Anty-19F	98/99 (98,99)	96/97 (98,97)	>0,05	1,00 [0,95; 1,05]	-
Anty-23F	85/99 (85,86)	90/97 (92,78)	>0,05	4,66 [3,33; 6,73]	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **mniejszy** odsetek dzieci urodzonych przedwcześnie (przed 37. tygodniem ciąży) osiągnął minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 5., 6A. i 6B., w porównaniu do odsetka dzieci urodzonych o czasie (w ≥ 37 . tygodniu ciąży) po podaniu 3 dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki PCV13 [83]. Obliczenia wykazały, że zastosowanie

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.

szczepionki PCV13 w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie (przed 37. tygodniem ciąży), w porównaniu do grupy dzieci urodzonych o czasie (w ≥ 37 . tygodniu ciąży), spowoduje, że 1 dziecko wśród:

- 6 dzieci nie osiągnie minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał przeciw serotypowi 5.,
 - 7 dzieci nie osiągnie minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał przeciw serotypowi 6A.,
 - 9 dzieci nie osiągnie minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał przeciw serotypowi 6B.,
- w okresie obserwacji 1 miesiąca po podaniu 3. dawki szczepionki PCV13.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami (grupą dzieci urodzonych przedwcześnie przed 37. tygodniem ciąży vs grupą dzieci urodzonych o czasie w ≥ 37 . tygodniu ciąży) w zakresie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 3., 4., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F. w okresie obserwacji 1 miesiąca po podaniu 3. dawki szczepionki PCV13 [83].

Średnia geometryczna stężenia (GMC) przeciwciał

Tabela 82. Analiza immunogenności szczepionki PCV13 (3 dawki) – średnia geometryczna stężenia (GMC; $\mu\text{g/mL}$) przeciwciał (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) [83].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana PCV13 dzieci urodzone przedwcześnie (<37. tygodnia ciąży) [średnia]	Grupa kontrolna PCV13 dzieci urodzone o czasie (w ≥ 37 . tygodniu ciąży) [średnia]	Wartość p*	Stosunek GMC *
Anty-1	1,26	1,79	<0,05	0,70
Anty-3	0,83	0,86	>0,05	0,96
Anty-4	1,96	2,46	>0,05	0,80
Anty-5	0,56	1,03	<0,05	0,54
Anty-6A	1,22	2,01	<0,05	0,61
Anty-6B	0,73	1,30	<0,05	0,56
Anty-7F	2,14	3,02	<0,05	0,71
Anty-9V	1,26	1,70	<0,05	0,74
Anty-14	7,48	6,08	>0,05	1,23
Anty-18C	1,93	1,93	>0,05	1,00
Anty-19A	2,85	3,35	>0,05	0,85
Anty-19F	2,21	3,05	<0,05	0,72
Anty-23F	0,86	1,36	<0,05	0,64

* dane podane w publikacji [83]. Stosunek GMC – GMC dla grupy badanej/ GMC dla grupy kontrolnej.

Wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie (przed 37. tygodniem ciąży) były **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze** w odniesieniu do serotypów: 1., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 19F. i 23F., w porównaniu do wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał w grupie dzieci urodzonych o czasie (w ≥ 37 . tygodniu ciąży) po podaniu 3 dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki PCV13 [83].

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami (grupą dzieci urodzonych przedwcześnie przed 37. tygodniem ciąży vs grupą dzieci urodzonych o czasie w

6.2. Szczepionka PCV13 w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży

≥37. tygodniu ciąży) w zakresie wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 3., 4., 14., 18C., 19A., w okresie obserwacji 1 miesiąca po podaniu 3. dawki szczepionki PCV13 [83].

6.2.1.2. Immunogenność szczepionki PCV13 w schemacie szczepień 3+1 w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży

W ramach analizy immunogenności szczepionki PCV13 w grupie urodzonych przedwcześnie (<37. tygodnia ciąży) względem dzieci urodzonych o czasie (w ≥37. tygodniu ciąży) w schemacie 3+1 nie podano konkretnych danych liczbowych w badaniu [83]. W uwzględnionym doniesieniu konferencyjnym stwierdzono jedynie, że zastosowanie 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki PCV13 zwiększyło odpowiedź odpornościową u wszystkich zaszczepionych dzieci. **Nie wykazano istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** między porównywanymi grupami (grupą dzieci urodzonych przedwcześnie przed 37. tygodniem ciąży vs grupą dzieci urodzonych o czasie w ≥37. tygodniu ciąży) w zakresie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw wszystkim analizowanym serotypom zawartym w szczepionce PCV13 w okresie obserwacji 1 miesiąca po podaniu 4. dawki (uzupełniającej). Natomiast, wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie (przed 37. tygodniem ciąży) były **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejsze** w odniesieniu do 8 spośród 13 serotypów zawartych w szczepionce PCV13, w porównaniu do wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał w grupie dzieci urodzonych o czasie (w ≥37. tygodniu ciąży) po podaniu 4. dawki (uzupełniającej). Ocena aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał, mierzonej w teście (OPA), potwierdziła obserwowane wyniki, wskazujące na silniejszą odpowiedź odpornościową u dzieci urodzonych o czasie [83].

6.2.2. Profil bezpieczeństwa szczepionki PCV13 w schemacie szczepień 3+1 w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży

W badaniu [83] nie uwzględniono żadnych danych z zakresu profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13 w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie przed 37. tygodniem ciąży, w porównaniu do grupy dzieci urodzonych o czasie w ≥37. tygodniu ciąży.

6.2.3. Podsumowanie analizy klinicznej dla szczepionki PCV13 w schemacie szczepień 3+1 w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży

Wyniki nierandomizowanego badania [83] wykazały, że odpowiedź odpornościowa w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie (<37. tygodnia ciąży) jest nieco słabsza niż w grupie dzieci urodzonych o czasie (w ≥37. tygodniu ciąży). Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy odsetek dzieci urodzonych

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.

przedwcześnie osiągnął minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 5., 6A. i 6B., w porównaniu do odsetka dzieci urodzonych o czasie oraz wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie były istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze w odniesieniu do serotypów: 1., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 19F. i 23F., w porównaniu do wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał w grupie dzieci urodzonych o czasie po podaniu 3 dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki PCV13 [83].

Jednak, po zastosowaniu 4. dawki (uzupełniającej) podobny ($p > 0,05$) odsetek dzieci z obu porównywanych grup osiągnął minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw wszystkim analizowanym serotypom zawartym w szczepionce PCV13. Natomiast, wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie (przed 37. tygodniem ciąży) pozostały istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze w odniesieniu do 8 spośród 13 serotypów zawartych w szczepionce PCV13, w porównaniu do wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał w grupie dzieci urodzonych o czasie po podaniu 4. dawki (uzupełniającej). Ocena aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w teście (OPA) potwierdziła obserwowane wyniki, wskazujące na silniejszą odpowiedź odpornościową u dzieci urodzonych o czasie [83].

Podsumowując, szczepionka PCV13 była immunogenna, zarówno w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie (<37. tygodnia ciąży), jak i w grupie dzieci urodzonych o czasie (w ≥ 37 . tygodniu ciąży), przy czym odpowiedź odpornościowa dzieci urodzonych o czasie była nieco silniejsza.

7. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13 w schemacie trzydawkowym w populacji ogólnej – porównanie pośrednie

Analizowano dwie szczepionki przeciwko pneumokokom:

- PHiD-CV - szczepionka 10-walentna, skoniugowana,
- PCV13 – szczepionka 13-walentna, skoniugowana.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych oraz materiałów uzyskanych od Zamawiającego opracowanie nie odnaleziono żadnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektywności klinicznej i rzeczywistej (skuteczności klinicznej i rzeczywistej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) szczepionki 10-walentnej Synflorix® (PHiD-CV) względem szczepionki 13-walentnej Prevenar 13® (PCV13) w populacji ogólnej w analizowanym trzydawkowym schemacie szczepień pierwotnych (3+0). Zidentyfikowano jedynie randomizowane badanie kliniczne o akronimie 113994 [166]-[167], w którym bezpośrednio porównano szczepionkę PHiD-CV ze szczepionką PCV13 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w

populacji ogólnej. Jednak, celem badania [166]-[167] była ocena immunogenności i profilu bezpieczeństwa eksperymentalnej szczepionki 2189242A, a szczepionki PHiD-CV i PCV13 wybrano na jej komparatory. Ponadto, wyniki badania klinicznego pochodzą z rejestru badań klinicznych (www.gsk-clinicalstudyregister.com), a jego wyniki nie zostały dotychczas opublikowane w postaci pełnotekstowej publikacji. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego analizowanych schematów immunoprofilaktycznych z wykorzystaniem komparatora pośredniego w postaci szczepionki PCV7, a wyniki badania o akronimie 113994 [166]-[167] przedstawiono dodatkowo w niniejszej analizie klinicznej w rozdziale 8., w ramach uzupełnienia wyników porównania pośredniego szczepionek PHiD-CV i PCV13.

Do analizy schematu szczepień przeciwko pneumokokom wykonywanego w 3 dawkach szczepień pierwotnych do 6. miesiąca życia włączono wyniki sześciu randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV7 o akronimach: 10PN-PD-DIT-001 [84]-[90], 10PN-PD-DIT-003 [91]-[93], 10PN-PD-DIT-011 [94]-[102], 10PN-PD-DIT-012 [103]-[109], 10PN-PD-DIT-027 [110]-[115], 10PN-PD-DIT-036 [116]-[122]. Ponadto, włączono referencję [105], w której przedstawiono surowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa badanych szczepionek z trzech uwzględnionych badań klinicznych [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109]. Dziewięć włączonych referencji: [89], [90], [102], [104], [105], [109], [111], [114], [122] zostało opublikowanych w postaci pełnotekstowych publikacji, natomiast pozostałe referencje zostały opublikowane w formie: protokołów badań lub doniesień konferencyjnych/ posterów/ abstraktów.

Do analizy schematu szczepień przeciwko pneumokokom wykonywanego w 3 dawkach szczepień pierwotnych do 6. miesiąca życia włączono wyniki jedenastu randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania szczepionki PCV13 ze szczepionką PCV7: [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161]. Jedenaście włączonych referencji: [125], [128], [131], [132], [133], [138], [141], [145], [152], [153], [156] zostało opublikowanych w postaci pełnotekstowych publikacji, natomiast pozostałe referencje zostały opublikowane w postaci: protokołów badań lub doniesień konferencyjnych/ posterów/ abstraktów. Badania [144] ostatecznie nie uwzględniono, ponieważ nie podano konkretnych liczebności grup, a jedynie zakresy, dlatego nie można było przeprowadzić obliczeń statystycznych.

Ze względu na podobną: metodykę badań, charakterystykę populacji, schemat szczepień, analizowane punkty końcowe, okres obserwacji i ocenę w skali *Jadad*, możliwe jest przeprowadzenie porównania pośredniego wyników badań klinicznych o akronimach: 10PN-PD-DIT-001 [84]-[90], 10PN-PD-DIT-003 [91]-[93], 10PN-PD-DIT-011 [94]-[102], 10PN-PD-DIT-012 [103]-[109], 10PN-PD-DIT-027 [110]-[115], 10PN-PD-DIT-036 [116]-[122] porównujących szczepionkę PHiD-CV ze szczepionką PCV7 z badaniami: [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161] porównującymi szczepionkę PCV13 ze szczepionką

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.

PCV7 (patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdział 18.4).

Szczegółowa charakterystyka analizowanych badań klinicznych wraz z charakterystyką populacji, interwencji (technologii wnioskowanej i opcjonalnej) oraz kryteriami włączenia i wykluczenia z badania znajduje się w w Aneksie (rozdział 18.5.) do niniejszego opracowania.

W analizie wzięto pod uwagę następujące parametry kliniczne:

- odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne ($\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$) stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw poszczególnym antygenom po 3 dawkach szczepionki;
- odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną (określającą moc opłaszczania antygeny przez przeciwciała) przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciw poszczególnym antygenom po 3 dawkach szczepionki;
- stężenie przeciwciał po 3 dawkach szczepionki oceniany testem ELISA (średnia geometryczna stężenia poszczególnych przeciwciał; GMC);
- miano opsonofagocytarne przeciwciał po 3 dawkach szczepionki (średnia geometryczna miana poszczególnych przeciwciał; GMT);
- profil bezpieczeństwa analizowanej immunoprofilaktyki (ryzyko wystąpienia: ciężkich działań niepożądanych, bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki, drażliwości lub utraty apetytu).

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie skuteczności klinicznej (mierzonej ryzykiem zachorowania na: IChP, zapalenie płuc, AOM lub inne zakażenie pneumokokowe) szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13. Z tego względu porównanie analizowanych szczepionek oparto o parametry mierzące ich immunogenność (wymienione powyżej).

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Ze względu na podobne metody przeprowadzenia badań, podobną populację oraz te same analizowane parametry kliniczne, możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego danych dla badań: [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161]. Charakterystykę i porównanie badań klinicznych wykorzystanych do porównania pośredniego umieszczono w rozdziale 18.4. (Aneks do niniejszego opracowania). Porównania pośrednie dotyczyły:

- odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne ($\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$) stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw poszczególnym antygenom po 3 dawkach szczepionki; przeprowadzono porównanie pośrednie dla badań [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148], [149]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158],
- odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciw poszczególnym antygenom po 3 dawkach szczepionki; przeprowadzono porównanie pośrednie dla badań [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133], [134],
- wartości stężenia przeciwciał (GMC) skierowanych przeciw poszczególnym antygenom po 3 dawkach szczepionki; przeprowadzono porównanie pośrednie dla badań [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125]; [128], [130]; [133], [134]; [141], [143]; [149]; [151], [152]; [156], [158],
- wartości miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT) skierowanych przeciw poszczególnym antygenom po 3 dawkach szczepionki; przeprowadzono porównanie pośrednie dla badań [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [156],
- odsetka dzieci, które osiągnęły: minimalne ($\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$) stężenie ochronne przeciwciał [89]; [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130], [133], [134], [136]; [141], [143]; [148]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158], aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 [89]; [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [134], [136], GMC [89]; [102]; [110], [112]; [116], [122] vs [125]; [128], [130]; [134]; [141], [143]; [151], [152]; [156], [158] oraz GMT [89]; [102]; [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [156], [158] przeciwciał skierowanych przeciw antygenom serotypów: 6A. i 19A. po 3 dawkach szczepionki; przeprowadzono meta-analizy danych z badań wymienionych powyżej;
- profilu bezpieczeństwa dla danych z badań [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [136]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [147], [148]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161], dotyczących ryzyka wystąpienia po każdej dawce szczepionki: ciężkich działań niepożądanych oraz bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki, drażliwości lub utraty apetytu.

W przypadku badania [103]-[109] wyniki podane w publikacji [105] przedstawiono oddzielnie dla populacji polskiej oraz filipińskiej. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki uzyskane w populacji polskiej.

W analizie nie uwzględniono wyników badań, w przypadku których podano jedynie zakres liczby zaszczepionych dzieci, ponieważ w takich przypadkach nie można było przeprowadzić obliczeń statystycznych.

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.

Badania dotyczące bezpośredniego porównania szczepionek PHiD-CV i PCV7 uwzględniały minimalne stężenie ochronne przeciwciał wynoszące $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$, natomiast badania odnoszące się do bezpośredniego porównania szczepionek PCV13 i PCV7 uwzględniały minimalne stężenie ochronne przeciwciał wynoszące $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$. Różnice te wiążą się z zastosowaniem odmiennych wariantów testu ELISA wykorzystanego przy pomiarach. Jednak, minimalne stężenia ochronne przeciwciał mierzone przy zastosowaniu tych testów są sobie równoważne [397]-[400]. Bardziej szczegółowe wyjaśnienie znajduje się w rozdziale 3.5. niniejszego opracowania.

7.1.1. Immunogenność szczepionki PHiD-CV w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych – 3 dawki do 6. miesiąca życia

Do analizy immunogenności szczepionki PHiD-CV w porównaniu ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych – 3 dawki do 6. miesiąca życia włączono wyniki z 14 randomizowanych badań klinicznych: [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [141]-[143], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161], uwzględnionych w publikacjach [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148], [149]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158].

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, obliczenia przeprowadzono metodą 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). W celu ujednoczenia zapisu w całej analizie, w tabeli podano wyniki cząstkowe i wyniki meta-analiz dla porównań bezpośrednich szczepionek PHiD-CV i PCV7 oraz szczepionek PCV13 i PCV7 obliczone w programie StatsDirect, jedynie wynik porównania pośredniego pochodzi z modelu do porównań pośrednich (model opracowany przez ██████████).

7.1.1.1. Immunogenność szczepionki PHiD-CV w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7 - minimalne stężenie ochronne przeciwciał

Do analizy surogatu włączono wyniki z 14 randomizowanych badań klinicznych [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [141]-[143], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161], uwzględnionych w

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

publikacjach [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148], [149]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158].

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-1

Tabela 83. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7 (3 dawki); liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 1.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	1 070/ 1 100 (97,3)	15/ 371 (4,0)	24,06 [14,82; 39,46]
	[91][92]	58/ 59 (98,3)	1/ 58 (1,7)	57,02 [10,75; 322,37]
	[94][95][102]	161/ 173 (93,1)	1/ 170 (0,6)	158,21 [28,57; 895,86]
	[103][104]	280/ 285 (98,2)	3/ 96 (3,1)	31,44 [11,18; 91,96]
	[110][112]	176/ 178 (98,9)	5/ 178 (2,8)	35,20 [15,43; 82,02]
	[116][122]	344/ 344 (100)	7/ 123 (5,7)	16,51 [8,85; 35,87]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[125][127]	92/ 94 (97,9)	27/ 108 (25,0)	3,91 [2,88; 5,51]
	[128][130]	274*/ 285 (96,1)	4*/ 279 (1,4)	67,06 [26,49; 172,06]
	[133][134][136]	241/ 252 (95,6)	4/ 248 (1,6)	59,29 [23,47; 152,10]
	[141]	79*/ 80 (98,8)	2*/ 83 (2,4)	40,98 [11,80; 148,90]
	[151][152]	199*/ 206 (96,6)	1*/ 195 (0,5)	188,37 [33,92; 1 066,58]
	[148]	1 185/ 1 212 (97,8)	3/ 164 (1,8)	53,45 [18,66; 156,68]
	[153][155]	155*/ 156 (99,4)	4*/ 158 (2,5)	39,25 [15,70; 100,49]
	[156][158]	91*/ 91 (100)	2*/ 89 (2,4)	35,80 [12,70; 160,82]
Meta-analiza				39,97 [8,66; 184,48]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,70 [0,20; 2,45]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w immunogenności szczepionek mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PCV13) przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1. ($p > 0,05$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p < 0,0000$).

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-4

Tabela 84. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7 (3 dawki); liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 4.)

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.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	1 074/ 1 106 (97,1)	373/ 373 (100)	0,97 [0,96; 0,98]
	[91][92]	57/ 59 (96,6)	58/ 58 (100)	0,97 [0,89; 1,05]
	[94][95][102]	170/ 173 (98,3)	170/ 170 (100)	0,98 [0,95; 1,01]
	[103][104]	282/ 285 (98,9)	96/ 96 (100)	0,99 [0,97; 1,04]
	[110][112]	180/ 185 (97,3)	189/ 191 (99,0)	0,98 [0,95; 1,01]
	[116][122]	343/ 344 (99,7)	123/ 123 (100)	1,00 [0,99; 1,04]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[125][127]	91/ 94 (95,8)	106/ 107 (99,1)	0,98 [0,92; 1,02]
	[128][130]	280*/ 285 (98,2)	274*/ 279 (98,2)	1,00 [0,97; 1,03]
	[133][134][136]	238/ 252 (94,4)	246/ 251 (98,0)	0,96 [0,93; 0,997]
	[141]	79*/ 80 (98,8)	83*/ 83 (100)	0,99 [0,94; 1,05]
	[151][152]	197*/ 203 (97,0)	188*/ 192 (97,9)	0,99 [0,95; 1,03]
	[148][149]	1 182/ 1 216 (97,2)	163/ 165 (98,8)	0,98 [0,97; 1,02]
	[153][155]	156*/ 156 (100)	158*/ 158 (100)	1,00 [0,98; 1,02]^
	[156][158]	91*/ 91 (100)	89*/ 89 (100)	1,00 [0,96; 1,04]^
Meta-analiza				0,99 [0,98; 1,004]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,99 [0,98; 1,01]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w immunogenności szczepionek ocenianej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PCV13) przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 4. ($p > 0,05$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p = 0,07$).

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anti-5

Tabela 85. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7 (3 dawki); liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 5.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB/Peto OR [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	1 093/ 1 104 (99,0)	7/ 374 (1,9)	52,90 [25,97; 108,85]
	[91][92]	58/ 59 (98,3)	1/ 58 (1,7)	57,02 [10,75; 322,37]
	[94][95][102]	171/ 173 (98,8)	4/ 168 (2,4)	41,51 [16,58; 106,33]
	[103][104]	282/ 285 (98,9)	2/ 96 (2,1)	47,49 [13,59; 172,63]
	[110][112]	179/ 181 (98,9)	0/ 178 (0)	Peto OR=51,67 [34,18; 78,10]
	[116][122]	344/ 344 (100)	18/ 123 (14,6)	6,83 [4,55; 10,53]
	Meta-analiza (Peto OR)			
PCV13 vs PCV7	[125][127]	93/ 93 (100)	45/ 107 (42,1)	2,36 [1,93; 3,00]
	[128][130]	265*/ 285 (93,0)	88*/ 279 (31,6)	2,95 [2,49; 3,53]
	[133][134][136]	226/ 252 (89,7)	61/ 197 (31,0)	1,94 [1,67; 2,29]
	[141]	79*/ 80 (98,8)	51*/ 83 (61,5)	1,61 [1,38; 1,95]
	[151][152]	171*/ 201 (85,1)	45*/ 185 (24,3)	3,50 [2,72; 4,57]

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB/Peto OR [95% CI]*
	[148]	1 125/ 1 210 (93,0)	54/ 158 (34,2)	2,72 [2,22; 3,42]
	[153][155]	154*/ 156 (98,7)	60*/ 158 (38,2)	2,60 [2,16; 3,21]
	[156][158]	91*/ 91 (100)	51*/ 89 (57,5)	1,74 [1,48; 2,12]
	Meta-analiza (RB)			2,46 [2,00; 3,02]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				Peto OR=5,76 [4,55; 7,30]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, wykazano, że **istotnie statystycznie większy odsetek dzieci szczepionych szczepionką 10-walentną osiągnął minimalne stężenie ochronne** ($\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PCV13) **przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 5. w porównaniu do szczepionki 13-walentnej** ($p < 0,0001$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p < 0,0000$).

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-6B

Tabela 86. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7 (3 dawki); liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwciało antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	725/ 1 100 (65,9)	294/ 372 (79,0)	0,83 [0,78; 0,89]
	[91][92]	39/ 59 (66,1)	46/ 58 (79,3)	0,83 [0,65; 1,04]
	[94][95][102]	151/ 173 (87,3)	157/ 169 (92,9)	0,94 [0,87; 1,01]
	[103][104]	244/ 285 (85,6)	91/ 96 (94,8)	0,90 [0,85; 0,98]
	[110][112]	113/ 174 (64,9)	124/ 180 (68,9)	0,94 [0,81; 1,09]
	[116][122]	318/ 344 (92,4)	121/ 123 (98,4)	0,94 [0,90; 0,99]
	Meta-analiza			0,90 [0,86; 0,96]
PCV13 vs PCV7	[125][127]	83/ 94 (88,3)	97/ 107 (88,8)	0,97 [0,88; 1,07]
	[128][130]	221*/ 285 (77,5)	243*/ 279 (87,1)	0,89 [0,82; 0,96]
	[133][134][136]	220/ 252 (87,3)	232/ 250 (92,8)	0,94 [0,88; 0,997]
	[141]	80*/ 80 (100)	83*/ 83 (100)	1,00 [0,95; 1,05]^
	[151][152]	166*/ 196 (84,7)	169*/ 194 (87,1)	0,97 [0,89; 1,06]
	[148][149]	1 124/ 1 209 (93,0)	160/ 165 (97,0)	0,96 [0,93; 1,0003]
	[153][155]	151*/ 156 (96,8)	151*/ 158 (95,6)	1,01 [0,96; 1,07]
	[156][158]	90*/ 91 (98,8)	89*/ 89 (100)	0,99 [0,95; 1,04]
Meta-analiza			0,97 [0,93; 1,01]	
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,93 [0,88; 0,98]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7 stwierdzono, że **istotnie statystycznie mniejszy odsetek dzieci szczepionych szczepionką 10-walentną osiągnął minimalne stężenie ochronne** ($\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla

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.

szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PCV13) przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B. w porównaniu do szczepionki 13-walentnej ($0,001 < p < 0,01$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p < 0,0000$).

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anti-7F

Tabela 87. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7 (3 dawki); liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	1 101/ 1 107 (99,5)	17/ 375 (4,5)	21,94 [13,93; 34,91]
	[91][92]	58/ 59 (98,3)	3/ 58 (5,2)	19,01 [6,95; 55,42]
	[94][95][102]	171/ 173 (98,8)	5/ 169 (3,0)	33,41 [14,67; 77,83]
	[103][104]	285/ 285 (100)	5/ 96 (5,2)	17,61 [8,59; 44,47]
	[110][112]	186/ 187 (99,5)	11/ 183 (6,0)	16,55 [9,52; 29,35]
	[116][122]	344/ 344 (100)	4/ 123 (3,3)	27,52 [12,38; 78,52]
	Meta-analiza			21,78 [16,34; 29,03]
PCV13 vs PCV7	[125][127]	93/ 94 (98,9)	7/ 105 (6,7)	14,84 [7,53; 30,30]
	[128][130]	281*/ 285 (98,6)	11*/ 279 (4,0)	25,01 [14,24; 44,51]
	[133][134][136]	248/ 252 (98,4)	7/ 248 (2,8)	34,87 [17,23; 71,64]
	[141]	80*/ 80 (100)	2*/ 83 (2,4)	33,39 [11,88; 149,83]
	[151][152]	199*/ 203 (98,0)	5*/ 192 (2,6)	37,64 [16,47; 87,75]
	[148]	1 207/ 1 213 (99,5)	6/ 164 (3,7)	27,20 [12,84; 58,97]
	[153][155]	156*/ 156 (100)	2*/ 158 (1,3)	63,40 [22,16; 286,59]
	[156][158]	91*/ 91 (100)	4*/ 89 (4,8)	19,89 [9,05; 56,47]
Meta-analiza			28,68 [21,40; 38,43]	
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,79 [0,53; 1,18]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w immunogenności szczepionek mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PCV13) przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F. ($p > 0,05$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,25$).

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anti-9V

Tabela 88. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7 (3 dawki); liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 9V.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	1 082/ 1 103 (98,1)	372/ 374 (99,5)	0,99 [0,98; 1,001]
	[91][92]	56/ 59 (94,9)	57/ 58 (98,3)	0,97 [0,87; 1,05]
	[94][95][102]	170/ 173 (98,3)	167/ 169 (98,8)	0,99 [0,96; 1,03]
	[103][104]	285/ 285 (100)	96/ 96 (100)	1,00 [0,99; 1,04]^
	[110][112]	181/ 186 (97,3)	184/ 187 (98,4)	0,99 [0,95; 1,02]
	[116][122]	343/ 344 (99,7)	122/ 123 (99,2)	1,01 [0,99; 1,04]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[125][127]	91/ 94 (96,8)	107/ 108 (99,1)	0,98 [0,92; 1,02]
	[128][130]	281*/ 285 (98,6)	269*/ 279 (96,4)	1,02 [0,995; 1,06]
	[133][134][136]	228/ 252 (90,5)	248/ 252 (98,4)	0,92 [0,87; 0,96]
	[141]	79*/ 80 (98,8)	83*/ 83 (100)	0,99 [0,94; 1,05]
	[151][152]	189*/ 204 (92,6)	184*/ 195 (94,4)	0,98 [0,93; 1,04]
	[148][149]	1 161/ 1 212 (95,8)	156/ 158 (98,7)	0,97 [0,95; 1,004]
	[153][155]	154*/ 156 (98,7)	158*/ 158 (100)	0,99 [0,96; 1,02]
	[156][158]	91*/ 91 (100)	89*/ 89 (100)	1,00 [0,96; 1,04]^
Meta-analiza				0,98 [0,96; 1,004]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,01 [1,00; 1,02]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w immunogenności pomiędzy analizowanymi szczepionkami mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PCV13) przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 9V. ($p > 0,05$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,21$).

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-14

Tabela 89. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7 (3 dawki); liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 14.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	1 095/ 1 100 (99,5)	372/ 374 (99,5)	1,00 [0,99; 1,02]
	[91][92]	57/ 59 (96,6)	58/ 58 (100)	0,97 [0,89; 1,05]
	[94][95][102]	173/ 173 (100)	168/ 169 (99,4)	1,01 [0,98; 1,03]
	[103][104]	285/ 285 (100)	96/ 96 (100)	1,00 [0,99; 1,04]^
	[110][112]	187/ 187 (100)	192/ 192 (100)	1,00 [0,98; 1,02]^
	[116][122]	342/ 344 (99,4)	123/ 123 (100)	1,00 [0,98; 1,03]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[125][127]	92/ 94 (97,9)	104/ 107 (97,2)	1,01 [0,95; 1,07]
	[128][130]	282*/ 285 (98,9)	272*/ 279 (97,5)	1,01 [0,99; 1,04]
	[133][134][136]	245/ 251 (97,6)	245/ 252 (97,2)	1,00 [0,97; 1,04]

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.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
	[141]	80*/ 80 (100)	83*/ 83 (100)	1,00 [0,95; 1,05]^
	[151][152]	169*/ 185 (91,4)	174*/ 186 (93,5)	0,98 [0,92; 1,04]
	[148][149]	1 161/ 1 175 (98,8)	162/ 163 (99,4)	0,99 [0,98; 1,02]
	[153][155]	153*/ 156 (98,1)	154*/ 158 (97,5)	1,01 [0,97; 1,05]
	[156][158]	91*/ 91 (100)	89*/ 89 (100)	1,00 [0,96; 1,04]^
	Meta-analiza			1,00 [0,99; 1,01]
	PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)			1,00 [0,99; 1,01]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w immunogenności szczepionek mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PCV13) przeciwciał przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 14. ($p > 0,05$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,96$).

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-18C

Tabela 90. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7 (3 dawki); liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	1 058/ 1 102 (96,0)	370/ 374 (98,9)	0,97 [0,96; 0,99]
	[91][92]	59/ 59 (100)	57/ 58 (98,3)	1,02 [0,94; 1,09]
	[94][95][102]	172/ 173 (99,4)	167/ 169 (98,8)	1,01 [0,98; 1,04]
	[103][104]	281/ 285 (98,6)	95/ 96 (99,0)	1,00 [0,97; 1,05]
	[110][112]	178/ 189 (94,2)	187/ 191 (97,9)	0,96 [0,92; 1,002]
	[116][122]	343/ 344 (99,7)	123/ 123 (100)	1,00 [0,99; 1,04]
	Meta-analiza			0,99 [0,97; 1,01]
PCV13 vs PCV7	[125][127]	91/ 94 (96,8)	105/ 106 (99,1)	0,98 [0,92; 1,02]
	[128][130]	277*/ 285 (97,2)	275*/ 279 (98,6)	0,99 [0,96; 1,01]
	[133][134][136]	244/ 252 (96,8)	248/ 252 (98,4)	0,98 [0,95; 1,01]
	[141]	80*/ 80 (100)	83*/ 83 (100)	1,00 [0,95; 1,05]^
	[151][152]	194*/ 204 (95,1)	175*/ 188 (93,1)	1,02 [0,97; 1,08]
	[148][149]	1 180/ 1 214 (97,2)	163/ 165 (98,8)	0,98 [0,97; 1,02]
	[153][155]	152*/ 156 (97,4)	155*/ 158 (98,1)	0,99 [0,85; 1,03]
	[156][158]	91*/ 91 (100)	89*/ 89 (100)	1,00 [0,96; 1,04]^
Meta-analiza			0,99 [0,98; 1,003]	
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)			1,00 [0,99; 1,01]	

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w immunogenności pomiędzy

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

analizowanymi szczepionkami mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PCV13) przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C. ($p > 0,05$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,97$).

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-19F

Tabela 91. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7 (3 dawki); liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	1 053/ 1 104 (95,4)	372/ 375 (99,2)	0,96 [0,95; 0,98]
	[91][92]	58/ 59 (98,3)	57/ 58 (98,3)	1,00 [0,92; 1,08]
	[94][95][102]	171/ 173 (98,8)	170/ 170 (100)	0,99 [0,96; 1,02]
	[103][104]	282/ 285 (98,9)	95/ 96 (99,0)	1,00 [0,98; 1,05]
	[110][112]	174/ 183 (95,1)	189/ 189 (100)	0,95 [0,91; 0,98]
	[116][122]	340/ 344 (98,8)	123/ 123 (100)	0,99 [0,97; 1,03]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[125][127]	92/ 94 (97,9)	103/ 106 (97,2)	1,01 [0,95; 1,07]
	[128][130]	273*/ 285 (95,8)	268*/ 279 (96,0)	1,00 [0,96; 1,03]
	[133][134][136]	247/ 252 (98,0)	245/ 251 (97,6)	1,00 [0,97; 1,04]
	[141]	79*/ 80 (98,8)	83*/ 83 (100)	0,99 [0,94; 1,05]
	[151][152]	190*/ 200 (95,0)	178*/ 188 (94,7)	1,00 [0,95; 1,06]
	[148][149]	1 186/ 1 208 (98,2)	161/ 165 (97,6)	1,01 [0,99; 1,05]
	[153][155]	147*/ 156 (94,2)	156*/ 158 (98,7)	0,95 [0,90; 0,99]
	[156][158]	89*/ 91 (97,6)	88*/ 89 (98,8)	0,99 [0,93; 1,04]
Meta-analiza				1,00 [0,98; 1,01]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,98 [0,97; 1,00]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w immunogenności szczepionek mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PCV13) przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F. ($p > 0,05$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p = 0,03$).

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-23F

Tabela 92. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7 (3 dawki); liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F.).

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.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	897/ 1 102 (81,4)	352/ 374 (94,1)	0,86 [0,83; 0,90]
	[91][92]	46/ 59 (78,0)	56/ 58 (96,6)	0,81 [0,68; 0,92]
	[94][95][102]	160/ 173 (92,5)	159/ 169 (94,1)	0,98 [0,92; 1,04]
	[103][104]	269/ 285 (94,4)	95/ 96 (99,0)	0,95 [0,92; 1,003]
	[110][112]	133/ 175 (76,0)	171/ 184 (92,9)	0,82 [0,74; 0,89]
	[116][122]	331/ 344 (96,2)	121/ 123 (98,4)	0,98 [0,95; 1,02]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[125][127]	89/ 94 (94,7)	103/ 108 (95,4)	0,99 [0,92; 1,06]
	[128][130]	253*/ 285 (88,7)	250*/ 279 (89,5)	0,99 [0,93; 1,05]
	[133][134][136]	228/ 252 (90,5)	237/ 252 (94,0)	0,96 [0,91; 1,01]
	[141]	76*/ 80 (95,0)	83*/ 83 (100)	0,95 [0,88; 1,01]
	[151][152]	182*/ 202 (90,1)	166*/ 186 (89,2)	1,01 [0,94; 1,08]
	[148][149]	1 079/ 1 214 (88,9)	157/ 165 (95,2)	0,93 [0,90; 0,98]
	[153][155]	151*/ 156 (96,8)	147*/ 158 (93,0)	1,04 [0,99; 1,10]
	[156][158]	90*/ 91 (98,8)	88*/ 89 (98,8)	1,00 [0,95; 1,05]
Meta-analiza				0,98 [0,96; 1,01]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,93 [0,87; 0,99]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, stwierdzono, że **istotnie statystycznie mniejszy odsetek dzieci szczepionych szczepionką 10-walentną osiągnął minimalne stężenie ochronne** ($\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PCV13) **przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F. w porównaniu do szczepionki 13-walentnej** ($0,01 < p < 0,05$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p=0,0001$).

Podsumowując, szczepionki PHiD-CV i PCV13 okazały się porównywalnie ($p > 0,05$) immunogenne w zakresie indukcji wymaganego minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał mierzonego w teście ELISA w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki, ponieważ nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odsetkach dzieci, które osiągnęły to stężenie w odniesieniu do serotypów: 1., 4., 7F., 9V., 14., 18C., 19F. Natomiast, szczepionka PHiD-CV okazała się bardziej ($p < 0,05$) immunogenna w zakresie serotypu 5., a szczepionka PCV13 w odniesieniu do serotypów: 6B. i 23F.

7.1.1.2. Immunogenność szczepionki PHiD-CV w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7 - aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie ≥ 8

Do analizy surogatu włączono wyniki z 9 randomizowanych badań klinicznych [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137],

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

uwzględnionych w publikacjach [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133], [134].

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-1

Tabela 93. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB/ Peto OR [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	176/ 268 (65,7)	4/ 89 (4,5)	14,61 [5,95; 37,41]
	[91][92]	28/ 52 (53,8)	1/ 50 (2,0)	26,92 [5,04; 153,87]
	[94][95][102]	81/ 161 (50,3)	2/ 156 (1,3)	39,24 [10,96; 143,80]
	[103][104]	62/ 144 (43,1)	0/ 49 (0)	Peto OR=7,13 [3,57; 14,25]
	[110][112]	77/ 126 (61,1)	8/ 125 (6,4)	9,55 [4,96; 18,88]
	[116][122]	150/ 162 (92,6)	8/ 62 (12,9)	7,18 [3,94; 13,87]
	Meta-analiza (Peto OR)			
PCV13 vs PCV7	[127]	25*/ 30 (83,33)	2*/ 32 (6,25)	13,33 [4,08; 48,49]
	[130]	93*/ 100 (93,0)	4*/ 92 (4,3)	21,39 [8,72; 54,66]
	[133][134]	91/ 92 (98,9)	9/ 92 (9,8)	10,11 [5,63; 18,91]
	Meta-analiza (RB)			
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				Peto OR=0,41 [0,26; 0,64]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano, że **istotnie statystycznie mniejszy odsetek dzieci szczepionych szczepionką 10-walentną osiągnął aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1. w porównaniu do szczepionki 13-walentnej** ($0,0001 < p < 0,001$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p=0,0001$).

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-4

Tabela 94. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 4.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	266/ 267 (99,6)	88/ 88 (100)	1,00 [0,98; 1,05]
	[91][92]	50/ 51 (98,0)	50/ 50 (100)	0,98 [0,91; 1,08]
	[94][95][102]	155/ 159 (97,5)	154/ 154 (100)	0,98 [0,94; 1,01]
	[103][104]	143/ 145 (98,6)	49/ 49 (100)	0,99 [0,96; 1,08]
	[110][112]	130/ 132 (98,5)	129/ 129 (100)	0,98 [0,95; 1,02]
	[116][122]	158/ 161 (98,1)	63/ 63 (100)	0,99 [0,95; 1,06]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	29*/ 30 (96,67)	33*/ 33 (100)	0,97 [0,84; 1,11]

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.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
	[130]	92*/ 92 (100)	94*/ 94 (100)	1,00 [0,84; 1,04]^
	[133][134]	90/ 92 (97,8)	91/ 92 (98,9)	0,99 [0,93; 1,04]
	Meta-analiza			0,99 [0,97; 1,01]
	PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)			0,99 [0,97; 1,02]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w immunogenności szczepionek mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 4. ($p > 0,05$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,57$).

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-5

Tabela 95. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 5.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB/ Peto OR [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	239/ 263 (90,9)	3/ 88 (3,4)	26,66 [9,51; 77,97]
	[91][92]	48/ 52 (92,3)	1/ 50 (2,0)	46,15 [8,78; 261,10]
	[94][95][102]	141/ 159 (88,7)	3/ 153 (2,0)	45,22 [15,80; 132,70]
	[103][104]	127/ 144 (88,2)	0/ 49 (0)	Peto OR=49,35 [24,96; 97,57]
	[110][112]	122/ 134 (91,0)	2/ 132 (1,5)	60,09 [16,98; 218,78]
	[116][122]	161/ 165 (97,6)	6/ 62 (9,7)	10,08 [4,99; 21,64]
	Meta-analiza (Peto OR)			
PCV13 vs PCV7	[127]	30*/ 30 (100)	2*/ 33 (6,06)	13,38 [5,01; 58,65]
	[130]	99*/ 100 (99,0)	4*/ 94 (4,3)	23,27 [9,48; 59,40]
	[133][134]	84/ 91 (92,3)	2/ 93 (2,2)	42,92 [12,28; 156,15]
	Meta-analiza (RB)			24,97 [12,91; 48,28]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				Peto OR=1,10 [0,71; 1,71]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi szczepionkami w odsetku dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 5. ($p > 0,05$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,66$).

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-6B

Tabela 96. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	242/ 262 (92,4)	85/ 89 (95,5)	0,97 [0,92; 1,04]
	[91][92]	46/ 50 (92,0)	48/ 49 (98,0)	0,94 [0,83; 1,04]
	[94][95][102]	121/ 148 (81,8)	147/ 151 (97,4)	0,84 [0,77; 0,90]
	[103][104]	122/ 145 (84,1)	44/ 49 (89,8)	0,94 [0,84; 1,09]
	[110][112]	104/ 130 (80,0)	105/ 123 (85,4)	0,94 [0,83; 1,05]
	[116][122]	152/ 162 (93,8)	63/ 63 (100)	0,94 [0,90; 1,01]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	25*/ 27 (92,59)	28*/ 30 (93,33)	0,99 [0,81; 1,19]
	[130]	96*/ 100 (96,0)	93*/ 94 (98,9)	0,97 [0,91; 1,02]
	[133][134]	93/ 94 (98,9)	94/ 94 (100)	0,99 [0,95; 1,04]
	Meta-analiza			
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,94 [0,90; 0,99]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano, że **istotnie statystycznie mniejszy odsetek dzieci szczepionych szczepionką 10-walentną osiągnął aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B. w porównaniu do szczepionki 13-walentnej** w okresie obserwacji 1. miesiąca od momentu ostatniego szczepienia ($0,01 < p < 0,05$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p=0,007$).

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-7F

Tabela 97. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	263/ 264 (99,6)	16/ 88 (18,2)	5,48 [3,62; 8,65]
	[91][92]	51/ 52 (98,1)	9/ 46 (19,6)	5,01 [2,95; 9,22]
	[94][95][102]	153/ 158 (96,8)	21/ 138 (15,2)	6,36 [4,37; 9,53]
	[103][104]	141/ 144 (97,9)	5/ 49 (10,2)	9,60 [4,50; 22,07]
	[110][112]	125/ 127 (98,4)	38/ 114 (33,3)	2,95 [2,32; 3,89]
	[116][122]	164/ 164 (100)	40/ 59 (67,8)	1,48 [1,27; 1,81]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	22*/ 22 (100)	5*/ 24 (20,83)	4,45 [2,40; 10,60]
	[130]	99*/ 99 (100)	74*/ 94 (78,7)	1,27 [1,16; 1,43]
	[133][134]	94/ 94 (100)	68/ 89 (76,4)	1,31 [1,18; 1,49]
	Meta-analiza			
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				2,95 [1,55; 5,61]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator,

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.

jakim była szczepionka PCV7, wykazano, że **istotnie statystycznie większy odsetek dzieci szczepionych szczepionką 10-walentną osiągnął aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F. w porównaniu do szczepionki 13-walentnej** ($0,001 < p < 0,01$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p < 0,0000$).

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-9V

Tabela 98. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 9V.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	268/ 268 (100)	89/ 89 (100)	1,00 [0,99; 1,05]^
	[91][92]	52/ 52 (100)	50/ 50 (100)	1,00 [0,93; 1,08]^
	[94][95][102]	155/ 155 (100)	149/ 150 (99,3)	1,01 [0,98; 1,04]
	[103][104]	144/ 144 (100)	49/ 49 (100)	1,00 [0,97; 1,08]^
	[110][112]	129/ 129 (100)	125/ 125 (100)	1,00 [0,97; 1,03]^
	[116][122]	164/ 165 (99,4)	62/ 63 (98,4)	1,01 [0,98; 1,09]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	27*/ 27 (100)	27*/ 27 (100)	1,00 [0,87; 1,15]^
	[130]	89*/ 89 (100)	89*/ 89 (100)	1,00 [0,96; 1,04]^
	[133][134]	93/ 93 (100)	93/ 94 (98,9)	1,01 [0,96; 1,06]
	Meta-analiza			
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,00 [0,98; 1,02]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi szczepionkami w odsetku dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciw serotypowi pneumokokowemu 9V. ($p > 0,05$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,98$).

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-14

Tabela 99. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 14.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV	[84][85][89]	266/ 267 (99,6)	88/ 89 (98,9)	1,01 [0,99; 1,06]

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
vs PCV7	[91][92]	52/ 52 (100)	50/ 50 (100)	1,00 [0,93; 1,08]^
	[94][95][102]	154/ 160 (96,3)	151/ 154 (98,1)	0,98 [0,94; 1,02]
	[103][104]	142/ 145 (97,9)	48/ 49 (98,0)	1,00 [0,96; 1,10]
	[110][112]	135/ 135 (100)	123/ 127 (96,9)	1,03 [0,99; 1,08]
	[116][122]	163/ 165 (98,8)	62/ 63 (98,4)	1,00 [0,97; 1,08]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	27*/ 27 (100)	30*/ 30 (100)	1,00 [0,87; 1,13]^
	[130]	95*/ 95 (100)	89*/ 89 (100)	1,00 [0,96; 1,04]^
	[133][134]	94/ 94 (100)	94/ 94 (100)	1,00 [0,96; 1,04]^
	Meta-analiza			
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,01 [0,99; 1,03]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy szczepionkami w odsetku dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 14. ($p > 0,05$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,57$).

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-18C

Tabela 100. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	249/ 266 (93,6)	84/ 88 (95,5)	0,98 [0,93; 1,06]
	[91][92]	50/ 52 (96,2)	49/ 50 (98,0)	0,98 [0,89; 1,08]
	[94][95][102]	144/ 157 (91,7)	149/ 149 (100)	0,92 [0,87; 0,96]
	[103][104]	137/ 144 (95,1)	48/ 49 (98,0)	0,97 [0,92; 1,07]
	[110][112]	101/ 129 (78,3)	120/ 129 (93,0)	0,84 [0,75; 0,93]
	[116][122]	142/ 159 (89,3)	61/ 63 (96,8)	0,92 [0,86; 1,01]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	27*/ 27 (100)	29*/ 30 (96,67)	1,03 [0,87; 1,18]
	[130]	100*/ 100 (100)	93*/ 94 (98,9)	1,01 [0,96; 1,06]
	[133][134]	94/ 94 (100)	94/ 94 (100)	1,00 [0,96; 1,04]^
	Meta-analiza			
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,94 [0,90; 0,98]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, stwierdzono, że **istotnie statystycznie mniejszy odsetek dzieci szczepionych szczepionką 10-walentną osiągnął aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu**

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.

serotypu 18C. w porównaniu do szczepionki 13-walentnej ($0,001 < p < 0,01$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p=0,0001$).

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-19F

Tabela 101. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	235/ 268 (87,7)	82/ 89 (92,1)	0,95 [0,89; 1,04]
	[91][92]	50/ 52 (96,2)	49/ 50 (98,0)	0,98 [0,89; 1,08]
	[94][95][102]	150/ 159 (94,3)	133/ 147 (90,5)	1,04 [0,98; 1,12]
	[103][104]	142/ 143 (99,3)	45/ 49 (91,8)	1,08 [1,02; 1,23]
	[110][112]	121/ 133 (91,0)	106/ 130 (81,5)	1,12 [1,01; 1,24]
	[116][122]	159/ 164 (97,0)	55/ 61 (90,2)	1,08 [1,00; 1,21]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	21*/ 25 (84,00)	20*/ 25 (80,00)	1,05 [0,79; 1,42]
	[130]	96*/ 100 (96,0)	88*/ 94 (93,6)	1,03 [0,95; 1,11]
	[133][134]	85/ 94 (90,4)	87/ 94 (92,6)	0,98 [0,89; 1,07]
	Meta-analiza			
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,02 [0,96; 1,08]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi szczepionkami w odsetku dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F. ($p > 0,05$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p=0,53$).

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-23F

Tabela 102. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	245/ 261 (93,9)	85/ 87 (97,7)	0,96 [0,92; 1,02]
	[91][92]	48/ 51 (94,1)	50/ 50 (100)	0,94 [0,85; 1,04]
	[94][95][102]	132/ 146 (90,4)	147/ 148 (99,3)	0,91 [0,85; 0,95]
	[103][104]	132/ 143 (92,3)	49/ 49 (100)	0,93 [0,87; 1,02]
	[110][112]	124/ 133 (93,2)	130/ 130 (100)	0,93 [0,88; 0,97]
	[116][122]	160/ 164 (97,6)	62/ 63 (98,4)	0,99 [0,95; 1,07]
	Meta-analiza			

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PCV13 vs PCV7	[127]	25*/ 27 (92,59)	26*/ 26 (100)	0,93 [0,78; 1,11]
	[130]	96*/ 100 (96,0)	89*/ 93 (95,7)	1,00 [0,94; 1,08]
	[133][134]	93/ 94 (98,9)	93/ 94 (98,9)	1,00 [0,95; 1,05]
	Meta-analiza			0,99 [0,96; 1,03]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,95 [0,92; 0,99]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, stwierdzono, że **istotnie statystycznie mniejszy odsetek dzieci szczepionych szczepionką 10-walentną osiągnął aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F. w porównaniu do szczepionki 13-walentnej** ($0,001 < p < 0,01$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p=0,004$).

Podsumowując, szczepionki PHiD-CV i PCV13 okazały się podobnie immunogenne ($p > 0,05$), gdy ich immunogenność mierzono za pomocą aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie ≥ 8 w teście opsonofagocytarnym (OPA), w odniesieniu do serotypów: 4., 5., 9V., 14., 19F., natomiast szczepionka PHiD-CV okazała się bardziej ($p < 0,05$) immunogenna w odniesieniu do serotypu 7F., a szczepionka PCV13 w zakresie serotypów: 1., 6B., 18C., 23F.

7.1.1.3. Immunogenność szczepionki PHiD-CV w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7 – średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC; ang. *Geometric Mean Concentration*)

Do analizy surogatu włączono wyniki z 12 randomizowanych badań klinicznych [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125], [128]-[131], [133]-[134], [141], [146]-[149], [150]-[151], uwzględnionych w publikacjach [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125]; [128], [130]; [133], [134]; [141], [143]; [149]; [151], [152]; [156], [158] w przypadku oceny immunogenności szczepionek (PHiD-CV, PCV13, PCV7) względem serotypów wspólnych: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. oraz wyniki z 11 randomizowanych badań klinicznych w przypadku oceny immunogenności szczepionek względem serotypów występujących tylko w szczepionkach PHiD-CV i PCV13, a nieobecnych w szczepionce PCV7: 1., 5., 7F., ponieważ w badaniu [146]-[149] nie podano wyników dotyczących tych serotypów.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-1 (GMC)

Tabela 103. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał

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.

przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 1.

Porównanie	Badanie	GMC [95% CI]		WMD dla Ln(GMC) [95% CI]*	Iloraz GMC [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	1,05 [1,00; 1,10]	0,03 [0,03; 0,03]	3,56 [3,51; 3,60]	35,00 [35,00; 35,00]
	[94][95][102]+Meningitec	1,17 [1,03; 1,33]	0,03 [0,03; 0,03]	3,66 [3,54; 3,79]	39,00 [39,00; 39,00]
	[94][95][102]+NeisVac-C	1,09 [0,96; 1,24]	0,03 [0,03; 0,03]	3,59 [3,46; 3,72]	36,33 [36,33; 36,33]
	[94][95][102]+Hib-MenC	1,00 [0,86; 1,15]	0,03 [0,03; 0,03]	3,51 [3,36; 3,65]	33,33 [33,33; 33,33]
	[103][104] - populacja polska	1,04 [0,94; 1,15]	0,03 [0,03; 0,03]	3,55 [3,44; 3,65]	34,67 [34,67; 34,67]
	[91][92]	0,82 [0,65; 1,02]	0,03 [0,02; 0,03]	3,31 [3,01; 3,61]	27,33 [20,20; 36,98]
	[110][112]	1,31 [1,16; 1,48]	0,03 [0,03; 0,03]	3,78 [3,65; 3,90]	43,67 [43,67; 43,67]
	[116][122]	3,41 [3,14; 3,71]	0,04 [0,04; 0,05]	4,45 [4,31; 4,58]	85,25 [74,21; 97,94]
	Meta-analiza			0,03 [0,02; 0,05]^	3,68 [3,49; 3,87]
PCV13 vs PCV7	[125]	2,51 [2,11; 2,98]	0,07 [0,05; 0,10]	3,58 [3,19; 3,97]	35,86 [24,57; 52,33]
	[133][134]	2,03 [1,78; 2,32]	0,02 [0,02; 0,03]	4,62 [4,38; 4,86]	101,5 [79,63; 129,12]
	[128][130]	1,83 [1,64; 2,04]	0,03 [0,02; 0,03]	4,11 [3,88; 4,34]	61,00 [48,44; 76,82]
	[141][143]	4,14 [3,45; 4,96]	0,02 [0,02; 0,02]	5,33 [5,15; 5,51]	207,00 [207,00; 207,00]
	[151][152]	1,95 [1,72; 2,22]	0,03 [0,03; 0,04]	4,17 [3,98; 4,37]	65,00 [53,68; 78,70]
	[156][158]	7,44 [6,25; 8,85]	0,02 [0,02; 0,03]	5,92 [5,65; 6,19]	372,00 [285,99; 483,88]
	Meta-analiza			0,03 [0,02; 0,05]^	4,63 [4,00; 5,26]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-0,95 [-1,61; -0,29]	0,39 [0,17; 0,88]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMC osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1. na korzyść szczepionki PCV13** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMC= -0,95 [-1,61; -0,29]; iloraz GMC=0,39 [0,17; 0,88]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMC w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-4 (GMC)

Tabela 104. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 4.

Badanie	GMC [95% CI]	WMD dla Ln(GMC)	Iloraz GMC
---------	--------------	-----------------	------------

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)	[95% CI]*	[95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	1,45 [1,38; 1,53]	2,78 [2,58; 3,00]	-0,65 [-0,74; -0,56]	0,52 [0,48; 0,57]
	[94][95][102]+Meningitec	1,88 [1,70; 2,09]	2,78 [2,46; 3,14]	-0,39 [-0,55; -0,23]	0,68 [0,58; 0,79]
	[94][95][102]+NeisVac-C	1,96 [1,76; 2,19]	2,78 [2,46; 3,14]	-0,35 [-0,51; -0,19]	0,71 [0,60; 0,83]
	[94][95][102]+Hib-MenC	1,70 [1,52; 1,92]	2,78 [2,46; 3,14]	-0,49 [-0,66; -0,32]	0,61 [0,52; 0,72]
	[103][104] - populacja polska	1,64 [1,49; 1,80]	2,14 [1,88; 2,44]	-0,27 [-0,43; -0,11]	0,77 [0,65; 0,90]
	[91][92]	1,36 [1,09; 1,70]	2,59 [2,16; 3,10]	-0,64 [-0,93; -0,36]	0,53 [0,40; 0,70]
	[110][112]	1,59 [1,38; 1,83]	2,44 [2,19; 2,73]	-0,43 [-0,61; -0,25]	0,65 [0,55; 0,78]
	[116][122]	4,00 [3,67; 4,35]	5,35 [4,66; 6,15]	-0,29 [-0,45; -0,13]	0,75 [0,64; 0,88]
	Meta-analiza		2,84 [2,51; 3,22]^	-0,44 [-0,55; -0,32]	0,65 [0,58; 0,73]
PCV13 vs PCV7	[125]	1,77 [1,51; 2,07]	2,45 [2,06; 2,90]	-0,33 [-0,56; -0,09]	0,72 [0,58; 0,91]
	[133][134]	1,31 [1,19; 1,45]	1,93 [1,75; 2,13]	-0,39 [-0,53; -0,25]	0,68 [0,59; 0,78]
	[128][130]	2,18 [1,98; 2,40]	2,99 [2,68; 3,33]	-0,32 [-0,46; -0,17]	0,73 [0,63; 0,84]
	[141][143]	2,89 [2,45; 3,42]	4,64 [4,00; 5,37]	-0,47 [-0,70; -0,25]	0,62 [0,50; 0,78]
	[151][152]	2,19 [1,95; 2,46]	2,58 [2,26; 2,95]	-0,16 [-0,34; -0,01]	0,85 [0,71; 1,01]
	[149]	1,46 [1,40; 1,52]	1,95 [1,73; 2,19]	-0,29 [-0,41; -0,16]	0,75 [0,66; 0,85]
	[156][158]	5,40 [4,62; 6,30]	6,97 [5,94; 8,18]	-0,26 [-0,48; -0,03]	0,77 [0,62; 0,97]
	Meta-analiza		3,01 [2,34; 3,87]^	-0,32 [-0,41; -0,22]	0,73 [0,66; 0,80]
PHiD-CV vs. PCV13 (porównanie pośrednie)				-0,12 [-0,27; -0,03]	0,89 [0,76; 1,03]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMC osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 4. na korzyść szczepionki PCV13** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMC= -0,12 [-0,27; -0,03]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Natomiast, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 4. w okresie obserwacji 1. miesiąca od momentu ostatniego szczepienia uwzględniając iloraz GMC=0,89 [0,76; 1,03].

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMC w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-5 (GMC)

Tabela 105. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 5.

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.

Porównanie	Badanie	GMC [95% CI]		WMD dla Ln(GMC) [95% CI]*	Iloraz GMC [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	1,70 [1,62; 1,78]	0,03 [0,03; 0,03]	4,04 [3,99; 4,08]	56,67 [56,67; 56,67]
	[94][95][102]+Meningitec	1,96 [1,78; 2,17]	0,03 [0,03; 0,04]	4,18 [4,00; 4,35]	65,33 [54,83; 77,85]
	[94][95][102]+NeisVac-C	1,87 [1,69; 2,08]	0,03 [0,03; 0,04]	4,13 [3,96; 4,31]	62,33 [52,29; 74,31]
	[94][95][102]+Hib-MenC	1,69 [1,49; 1,91]	0,03 [0,03; 0,04]	4,03 [3,84; 4,22]	56,33 [46,68; 67,98]
	[103][104] - populacja polska	1,62 [1,48; 1,78]	0,03 [0,03; 0,03]	3,99 [3,90; 4,08]	54,00 [54,00; 54,00]
	[91][92]	1,35 [1,08; 1,68]	0,03 [0,03; 0,04]	3,81 [3,54; 4,07]	45,00 [34,57; 58,58]
	[110][112]	2,16 [1,92; 2,43]	0,03 [0,03; 0,03]	4,28 [4,16; 4,39]	72,00 [72,00; 72,00]
	[116][122]	4,52 [4,24; 4,83]	0,07 [0,06; 0,08]	4,17 [4,01; 4,33]	64,57 [55,16; 75,59]
	Meta-analiza		0,03 [0,03; 0,04]^		4,09 [4,01; 4,17]
PCV13 vs PCV7	[125]	2,37 [2,05; 2,74]	0,28 [0,23; 0,35]	2,14 [1,88; 2,39]	8,46 [6,56; 10,92]
	[133][134]	1,33 [1,18; 1,50]	0,20 [0,16; 0,24]	1,89 [1,66; 2,13]	6,65 [5,30; 8,35]
	[128][130]	1,31 [1,17; 1,46]	0,20 [0,18; 0,23]	1,88 [1,71; 2,04]	6,55 [5,56; 7,71]
	[141][143]	2,47 [2,09; 2,92]	0,43 [0,35; 0,53]	1,75 [1,48; 2,01]	5,74 [4,42; 7,47]
	[151][152]	0,93 [0,82; 1,06]	0,20 [0,18; 0,23]	1,54 [1,36; 1,71]	4,65 [3,89; 5,56]
	[156][158]	5,06 [4,37; 8,85]	0,39 [0,30; 0,49]	2,56 [2,13; 2,99]	12,97 [8,42; 19,99]
	Meta-analiza		0,27 [0,20; 0,35]^		1,93 [1,68; 2,18]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				2,16 [1,90; 2,42]	8,81 [6,80; 11,41]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p<0,0001 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMC osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 5. na korzyść szczepionki PHiD-CV** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMC=2,16 [1,90; 2,42]; iloraz GMC=8,81 [6,80; 11,41]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Przedstawione wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na wykazane w ramach porównania pośredniego istotne statystycznie różnice w immunogenności szczepionki PCV7 między porównywanymi ramionami badań, które mogą odzwierciedlać różnice metodologiczne między uwzględnionymi badaniami.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-6B (GMC)

Tabela 106. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B.

№	Badanie	GMC [95% CI]	WMD dla Ln(GMC)	Iloraz GMC
---	---------	--------------	-----------------	------------

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)	[95% CI]*	[95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	0,33 [0,30; 0,36]	0,59 [0,51; 0,67]	-0,58 [-0,75; -0,42]	0,56 [0,48; 0,66]
	[94][95][102]+Meningitec	0,96 [0,82; 1,12]	1,32 [1,12; 1,57]	-0,32 [-0,55; -0,09]	0,73 [0,58; 0,92]
	[94][95][102]+NeisVac-C	0,85 [0,72; 1,01]	1,32 [1,12; 1,57]	-0,44 [-0,68; -0,20]	0,64 [0,51; 0,82]
	[94][95][102]+Hib-MenC	0,71 [0,59; 0,86]	1,32 [1,12; 1,57]	-0,62 [-0,87; -0,37]	0,54 [0,42; 0,69]
	[103][104] - populacja polska	0,73 [0,64; 0,84]	1,23 [0,96; 1,58]	-0,52 [-0,81; -0,24]	0,59 [0,45; 0,79]
	[91][92]	0,24 [0,17; 0,35]	0,57 [0,40; 0,83]	-0,86 [-1,38; -0,35]	0,42 [0,25; 0,70]
	[110][112]	0,35 [0,28; 0,43]	0,41 [0,34; 0,51]	-0,16 [-0,45; -0,14]	0,85 [0,64; 1,15]
	[116][122]	1,40 [1,24; 1,58]	2,07 [1,75; 2,44]	-0,39 [-0,60; -0,19]	0,68 [0,55; 0,83]
	Meta-analiza		0,98 [0,60; 1,58]^	-0,46 [-0,58; -0,35]	0,63 [0,56; 0,71]
PCV13 vs PCV7	[125]	2,73 [2,04; 3,66]	2,95 [2,18; 3,98]	-0,08 [-0,50; 0,34]	0,93 [0,60; 1,42]
	[133][134]	2,10 [1,77; 2,49]	3,14 [2,64; 3,74]	-0,40 [-0,65; -0,16]	0,67 [0,52; 0,86]
	[128][130]	0,98 [0,84; 1,14]	1,49 [1,27; 1,75]	-0,42 [-0,64; -0,20]	0,66 [0,53; 0,82]
	[141][143]	4,37 [3,58; 5,33]	4,82 [4,09; 5,67]	-0,10 [-0,36; 0,16]	0,91 [0,70; 1,17]
	[151][152]	1,45 [1,20; 1,75]	1,56 [1,28; 1,89]	-0,07 [-0,34; 0,20]	0,93 [0,71; 1,21]
	[149]	2,52 [2,36; 2,69]	2,93 [2,47; 3,48]	-0,15 [-0,33; 0,03]	0,86 [0,72; 1,03]
	[156][158]	5,71 [4,64; 7,03]	4,88 [3,96; 6,01]	0,16 [-0,14; 0,45]	1,17 [0,87; 1,57]
	Meta-analiza		2,84 [1,81; 4,43]^	-0,16 [-0,35; 0,02]	0,85 [0,71; 1,02]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-0,30 [-0,51; -0,08]	0,74 [0,60; 0,92]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ 0,001<p<0,01 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMC osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B. na korzyść szczepionki PCV13** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMC= -0,30 [-0,51; -0,08]; iloraz GMC=0,74 [0,60; 0,92]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Przedstawione wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na wykazane w ramach porównania pośredniego istotne statystycznie różnice w immunogenności szczepionki PCV7 między porównywanymi ramionami badań, które mogą odzwierciedlać różnice metodologiczne między uwzględnionymi badaniami.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-7F (GMC)

Tabela 107. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F.

№	Badanie	GMC [95% CI]	WMD dla Ln(GMC)	Iloraz GMC
---	---------	--------------	-----------------	------------

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.

		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)	[95% CI]*	[95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	1,72 [1,64; 1,80]	0,04 [0,04; 0,04]	3,76 [3,71; 3,81]	43,00 [43,00; 43,00]
	[94][95][102]+Meningitec	2,82 [2,54; 3,14]	0,04 [0,03; 0,04]	4,26 [4,08; 4,43]	70,50 [59,31; 83,80]
	[94][95][102]+NeisVac-C	2,57 [2,32; 2,86]	0,04 [0,03; 0,04]	4,16 [3,98; 4,34]	64,25 [54,02; 76,42]
	[94][95][102]+Hib-MenC	2,25 [1,98; 2,55]	0,04 [0,03; 0,04]	4,03 [3,84; 4,22]	56,25 [46,58; 67,93]
	[103][104] - populacja polska	2,25 [2,07; 2,45]	0,04 [0,03; 0,04]	4,03 [3,86; 4,20]	56,25 [47,67; 66,38]
	[91][92]	1,58 [1,28; 1,95]	0,04 [0,03; 0,05]	3,68 [3,35; 4,01]	39,50 [28,44; 54,86]
	[110][112]	1,77 [1,57; 1,99]	0,04 [0,03; 0,04]	3,79 [3,60; 3,98]	44,25 [36,68; 53,39]
	[116][122]	4,08 [3,77; 4,41]	0,03 [0,03; 0,04]	4,91 [4,75; 5,08]	136,00 [115,45; 160,21]
	Meta-analiza			0,04 [0,04; 0,04]^	4,08 [3,80; 4,37]
PCV13 vs PCV7	[125]	1,81 [1,60; 2,05]	0,07 [0,06; 0,09]	3,25 [3,01; 3,49]	25,86 [20,41; 32,76]
	[133][134]	2,57 [2,28; 2,89]	0,04 [0,03; 0,04]	4,16 [3,98; 4,35]	64,25 [53,28; 77,48]
	[128][130]	2,59 [2,36; 2,85]	0,04 [0,04; 0,05]	4,17 [4,02; 4,32]	64,75 [56,09; 74,75]
	[141][143]	3,67 [3,14; 4,29]	0,04 [0,03; 0,05]	4,52 [4,22; 4,82]	91,75 [67,89; 124,00]
	[151][152]	2,27 [2,05; 2,33]	0,06 [0,05; 0,06]	3,63 [3,52; 3,74]	37,83 [33,90; 42,22]
	[156][158]	6,97 [6,07; 8,00]	0,04 [0,03; 0,05]	5,16 [4,87; 5,45]	174,25 [130,73; 232,26]
	Meta-analiza			0,05 [0,04; 0,06]^	4,14 [3,70; 4,58]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-0,06 [-0,58; 0,46]	0,94 [0,56; 1,58]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMC osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F. (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMC= -0,06 [-0,58; 0,46]; iloraz GMC=0,94 [0,56; 1,58]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMC w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-9V (GMC)

Tabela 108. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 9V.

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Porównanie	Badanie	GMC [95% CI]		WMD dla Ln(GMC) [95% CI]*	Iloraz GMC [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	1,32 [1,25; 1,38]	2,68 [2,47; 2,91]	-0,71 [-0,80; -0,61]	0,49 [0,45; 0,54]
	[94][95][102]+Meningitec	1,77 [1,58; 2,00]	3,17 [2,75; 3,64]	-0,58 [-0,77; -0,40]	0,56 [0,47; 0,67]
	[94][95][102]+NeisVac-C	1,72 [1,52; 1,95]	3,17 [2,75; 3,64]	-0,61 [-0,80; -0,42]	0,54 [0,45; 0,65]
	[94][95][102]+Hib-MenC	1,58 [1,40; 1,77]	3,17 [2,75; 3,64]	-0,70 [-0,88; -0,51]	0,50 [0,42; 0,60]
	[103][104] - populacja polska	1,51 [1,37; 1,66]	2,70 [2,32; 3,14]	-0,58 [-0,76; -0,40]	0,56 [0,47; 0,67]
	[91][92]	1,12 [0,91; 1,38]	2,64 [2,07; 3,36]	-0,86 [-1,18; -0,54]	0,42 [0,31; 0,59]
	[110][112]	1,47 [1,29; 1,68]	2,14 [1,91; 2,40]	-0,38 [-0,55; -0,20]	0,69 [0,58; 0,82]
	[116][122]	3,39 [3,09; 3,71]	5,09 [4,34; 5,96]	-0,41 [-0,59; -0,22]	0,67 [0,56; 0,80]
	Meta-analiza		3,00 [2,60; 3,46]^	-0,59 [-0,69; -0,49]	0,55 [0,50; 0,61]
PCV13 vs PCV7	[125]	1,47 [1,26; 1,71]	1,82 [1,59; 2,09]	-0,21 [-0,42; -0,01]	0,81 [0,66; 0,99]
	[133][134]	0,98 [0,89; 1,08]	1,40 [1,27; 1,55]	-0,36 [-0,50; -0,22]	0,70 [0,61; 0,80]
	[128][130]	1,65 [1,51; 1,80]	1,96 [1,77; 2,17]	-0,17 [-0,31; -0,04]	0,84 [0,74; 0,96]
	[141][143]	1,97 [1,70; 2,27]	2,92 [2,55; 3,34]	-0,39 [-0,59; -0,20]	0,67 [0,56; 0,82]
	[151][152]	1,34 [1,19; 1,50]	1,46 [1,28; 1,65]	-0,09 [-0,26; 0,09]	0,92 [0,77; 1,09]
	[149]	1,09 [1,05; 1,14]	1,35 [1,23; 1,49]	-0,21 [-0,32; -0,11]	0,81 [0,73; 0,90]
	[156][158]	3,33 [2,90; 3,83]	3,78 [3,31; 4,33]	-0,13 [-0,32; 0,07]	0,88 [0,73; 1,07]
	Meta-analiza		1,95 [1,61; 2,36]^	-0,22 [-0,32; -0,12]	0,80 [0,72; 0,88]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-0,37 [-0,51; -0,23]	0,69 [0,60; 0,80]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ 0,0001<p<0,001 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMC osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności szczepionek mierzonej na podstawie średniej geometrycznej stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 9V. na korzyść szczepionki PCV13** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMC= -0,37 [-0,51; -0,23]; iloraz GMC=0,69 [0,60; 0,80]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Przedstawione wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na wykazane w ramach porównania pośredniego istotne statystycznie różnice w immunogenności szczepionki PCV7 między porównywanymi ramionami badań, które mogą odzwierciedlać różnice metodologiczne między uwzględnionymi badaniami.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-14 (GMC)

Tabela 109. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 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.

Porównanie	Badanie	GMC [95% CI]		WMD dla Ln(GMC) [95% CI]*	Iloraz GMC [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	2,90 [2,75; 3,05]	4,49 [4,07; 4,96]	-0,44 [-0,55; -0,33]	0,65 [0,58; 0,72]
	[94][95][102]+Meningitec	3,75 [3,25; 4,31]	5,97 [5,05; 7,07]	-0,46 [-0,68; -0,25]	0,63 [0,50; 0,78]
	[94][95][102]+NeisVac-C	3,79 [3,37; 4,26]	5,97 [5,05; 7,07]	-0,45 [-0,66; -0,25]	0,63 [0,52; 0,78]
	[94][95][102]+Hib-MenC	3,36 [2,91; 3,88]	5,97 [5,05; 7,07]	-0,57 [-0,80; -0,35]	0,56 [0,45; 0,70]
	[103][104] - populacja polska	3,31 [2,98; 3,68]	5,23 [4,39; 6,24]	-0,46 [-0,66; -0,25]	0,63 [0,52; 0,78]
	[91][92]	2,33 [1,76; 3,09]	4,32 [3,44; 5,43]	-0,62 [-0,98; -0,26]	0,54 [0,37; 0,78]
	[110][112]	3,33 [2,93; 3,78]	3,64 [3,24; 4,10]	-0,09 [-0,26; 0,08]	0,91 [0,77; 1,09]
	[116][122]	5,54 [5,02; 6,12]	8,51 [7,27; 9,95]	-0,43 [-0,61; -0,24]	0,65 [0,54; 0,78]
	Meta-analiza		5,34 [4,48; 6,36]^	-0,42 [-0,53; -0,31]	0,66 [0,59; 0,73]
PCV13 vs PCV7	[125]	4,26 [3,49; 5,21]	5,32 [4,27; 6,61]	-0,22 [-0,52; 0,07]	0,80 [0,60; 1,08]
	[133][134]	4,74 [4,18; 5,39]	5,67 [5,02; 6,40]	-0,18 [-0,35; 0,00]	0,84 [0,70; 0,99]
	[128][130]	4,14 [3,68; 4,66]	4,61 [4,07; 5,23]	-0,11 [-0,28; 0,06]	0,90 [0,76; 1,07]
	[141][143]	9,76 [8,34; 11,43]	11,59 [9,79; 13,71]	-0,17 [-0,40; 0,06]	0,84 [0,67; 1,06]
	[151][152]	2,84 [2,35; 3,43]	2,39 [1,98; 2,90]	0,17 [-0,10; 0,44]	1,19 [0,91; 1,56]
	[149]	5,10 [4,85; 5,36]	6,21 [5,40; 7,14]	-0,20 [-0,35; -0,05]	0,82 [0,71; 0,95]
	[156][158]	14,83 [12,38; 17,77]	16,29 [13,36; 19,85]	-0,09 [-0,36; 0,17]	0,91 [0,70; 1,19]
	Meta-analiza		6,29 [4,09; 9,66]^	-0,12 [-0,24; 0,00]	0,88 [0,78; 0,99]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-0,30 [-0,46; -0,14]	0,74 [0,63; 0,87]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMC osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 14. na korzyść PCV13** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMC= -0,30 [-0,46; -0,14]; iloraz GMC=0,74 [0,63; 0,87]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMC w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego i wiarygodnością otrzymanych wyników.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-18C (GMC)

Tabela 110. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C.

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Porównanie	Badanie	GMC [95% CI]		WMD dla Ln(GMC) [95% CI]*	Iloraz GMC [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	1,66 [1,56; 1,77]	2,46 [2,25; 2,69]	-0,39 [-0,50; -0,28]	0,67 [0,60; 0,75]
	[94][95][102]+Meningitec	2,43 [2,07; 2,84]	3,01 [2,65; 3,42]	-0,21 [-0,42; -0,01]	0,81 [0,66; 0,99]
	[94][95][102]+NeisVac-C	3,92 [3,38; 4,54]	3,01 [2,65; 3,42]	0,26 [0,07; 0,46]	1,30 [1,07; 1,58]
	[94][95][102]+Hib-MenC	2,34 [2,01; 2,71]	3,01 [2,65; 3,42]	-0,25 [-0,45; -0,06]	0,78 [0,64; 0,95]
	[103][104] - populacja polska	3,74 [3,28; 4,28]	2,64 [2,25; 3,11]	0,35 [0,14; 0,56]	1,42 [1,15; 1,75]
	[91][92]	2,60 [2,06; 3,28]	2,40 [1,85; 3,11]	0,08 [-0,27; 0,43]	1,08 [0,76; 1,54]
	[110][112]	1,07 [0,92; 1,25]	2,10 [1,83; 2,40]	-0,67 [-0,88; -0,47]	0,51 [0,41; 0,63]
	[116][122]	5,80 [5,17; 6,52]	5,13 [4,31; 6,11]	0,12 [-0,09; 0,33]	1,13 [0,92; 1,39]
	Meta-analiza		2,87 [2,45; 3,35]^	-0,10 [-0,34; 0,15]	0,91 [0,71; 1,16]
PCV13 vs. PCV7	[125]	1,46 [1,25; 1,72]	2,38 [2,02; 2,81]	-0,49 [-0,72; -0,26]	0,61 [0,49; 0,77]
	[133][134]	1,37 [1,24; 1,52]	1,79 [1,63; 1,96]	-0,27 [-0,40; -0,13]	0,77 [0,67; 0,88]
	[128][130]	1,94 [1,76; 2,14]	2,25 [2,04; 2,49]	-0,15 [-0,29; -0,01]	0,86 [0,75; 0,99]
	[141][143]	2,39 [2,04; 2,82]	3,07 [2,64; 3,56]	-0,25 [-0,47; -0,03]	0,78 [0,62; 0,97]
	[151][152]	1,61 [1,42; 1,82]	1,70 [1,47; 1,96]	-0,05 [-0,24; 0,14]	0,95 [0,78; 1,15]
	[149]	1,37 [1,32; 1,43]	1,61 [1,44; 1,80]	-0,16 [-0,28; -0,04]	0,85 [0,76; 0,96]
	[156][158]	4,57 [3,98; 5,24]	4,73 [4,09; 5,47]	-0,03 [-0,23; 0,17]	0,97 [0,79; 1,18]
	Meta-analiza		2,33 [1,91; 2,84]^	-0,19 [-0,31; -0,08]	0,82 [0,73; 0,92]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,10 [-0,17; 0,37]	1,10 [0,84; 1,45]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMC osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności szczepionek mierzonej w oparciu o średnią geometryczną stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C. w okresie obserwacji 1. miesiąca od momentu ostatniego szczepienia (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMC=0,10 [-0,17; 0,37]; iloraz GMC=1,10 [0,84; 1,45]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMC w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego i wiarygodnością otrzymanych wyników.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-19F (GMC)

Tabela 111. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F.

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.

Porównanie	Badanie	GMC [95% CI]		WMD dla Ln(GMC) [95% CI]*	Iloraz GMC [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	1,84 [1,71; 1,98]	3,42 [3,16; 3,70]	-0,62 [-0,73; -0,51]	0,54 [0,48; 0,60]
	[94][95][102]+Meningitec	4,93 [4,28; 5,68]	2,56 [2,29; 2,86]	0,66 [0,48; 0,84]	1,93 [1,61; 2,31]
	[94][95][102]+NeisVac-C	4,71 [4,09; 5,42]	2,56 [2,29; 2,86]	0,61 [0,43; 0,79]	1,84 [1,54; 2,20]
	[94][95][102]+Hib-MenC	3,81 [3,32; 4,37]	2,56 [2,29; 2,86]	0,40 [0,22; 0,57]	1,49 [1,25; 1,77]
	[103][104] - populacja polska	5,30 [4,77; 5,89]	2,38 [2,04; 2,78]	0,80 [0,61; 0,99]	2,23 [1,85; 2,68]
	[91][92]	2,65 [2,02; 3,49]	3,32 [2,64; 4,18]	-0,23 [-0,58; 0,13]	0,80 [0,56; 1,14]
	[110][112]	1,96 [1,64; 2,34]	3,04 [2,71; 3,42]	-0,44 [-0,65; -0,23]	0,64 [0,52; 0,80]
	[116][122]	7,41 [6,67; 8,23]	2,77 [2,45; 3,13]	0,98 [0,82; 1,15]	2,68 [2,27; 3,15]
	Meta-analiza		2,80 [2,59; 3,02]^	0,27 [-0,22; 0,76]	1,31 [0,80; 2,15]
PCV13 vs PCV7	[125]	2,12 [1,81; 2,49]	2,59 [2,18; 3,07]	-0,20 [-0,43; 0,03]	0,82 [0,65; 1,03]
	[133][134]	1,85 [1,69; 2,04]	2,24 [2,01; 2,50]	-0,19 [-0,34; -0,05]	0,83 [0,72; 0,95]
	[128][130]	1,73 [1,56; 1,92]	2,86 [2,53; 3,24]	-0,50 [-0,66; -0,34]	0,60 [0,52; 0,71]
	[141][143]	3,60 [3,00; 4,32]	4,77 [4,17; 5,47]	-0,28 [-0,51; -0,05]	0,75 [0,60; 0,95]
	[151][152]	2,25 [1,97; 2,56]	2,47 [2,11; 2,89]	-0,09 [-0,30; 0,11]	0,91 [0,74; 1,11]
	[149]	2,15 [2,06; 2,25]	2,30 [2,02; 2,61]	-0,07 [-0,20; 0,07]	0,93 [0,82; 1,07]
	[156][158]	3,88 [3,18; 4,72]	4,20 [3,55; 4,96]	-0,08 [-0,34; 0,18]	0,92 [0,71; 1,20]
	Meta-analiza		2,93 [2,45; 3,50]^	-0,21 [-0,35; -0,06]	0,81 [0,70; 0,94]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,48 [-0,04; 0,99]	1,61 [0,97; 2,69]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMC osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F. (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMC=0,48 [-0,04; 0,99]; iloraz GMC=1,61 [0,97; 2,69]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMC w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego i wiarygodnością otrzymanych wyników.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-23F (GMC)

Tabela 112. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F.

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Porównanie	Badanie	GMC [95% CI]		WMD dla Ln(GMC) [95% CI]*	Iloraz GMC [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	0,53 [0,50; 0,57]	1,34 [1,18; 1,52]	-0,93 [-1,07; -0,79]	0,40 [0,34; 0,46]
	[94][95][102]+Meningitec	1,30 [1,13; 1,49]	2,46 [2,04; 2,98]	-0,64 [-0,87; -0,40]	0,53 [0,42; 0,67]
	[94][95][102]+NeisVac-C	1,20 [1,02; 1,40]	2,46 [2,04; 2,98]	-0,72 [-0,96; -0,47]	0,49 [0,38; 0,62]
	[94][95][102]+Hib-MenC	0,96 [0,82; 1,13]	2,46 [2,04; 2,98]	-0,94 [-1,19; -0,69]	0,39 [0,30; 0,50]
	[103][104] - populacja polska	1,11 [0,98; 1,26]	2,20 [1,83; 2,65]	-0,68 [-0,91; -0,46]	0,50 [0,40; 0,63]
	[91][92]	0,53 [0,38; 0,73]	1,44 [1,14; 1,82]	-1,00 [-1,40; -0,60]	0,37 [0,25; 0,54]
	[110][112]	0,54 [0,44; 0,66]	1,24 [1,04; 1,47]	-0,83 [-1,10; -0,56]	0,44 [0,33; 0,57]
	[116][122]	1,96 [1,75; 2,19]	3,94 [3,26; 4,77]	-0,70 [-0,92; -0,48]	0,50 [0,40; 0,62]
	Meta-analiza		2,05 [1,48; 2,84]^	-0,80 [-0,90; -0,71]	0,45 [0,41; 0,49]
PCV13 vs PCV7	[125]	1,32 [1,11; 1,58]	1,86 [1,55; 2,23]	-0,34 [-0,60; -0,09]	0,71 [0,55; 0,91]
	[133][134]	1,33 [1,17; 1,51]	1,90 [1,68; 2,15]	-0,36 [-0,53; -0,18]	0,70 [0,59; 0,83]
	[128][130]	1,26 [1,11; 1,43]	1,44 [1,25; 1,65]	-0,13 [-0,32; 0,05]	0,88 [0,72; 1,06]
	[141][143]	1,93 [1,56; 2,37]	3,25 [2,78; 3,80]	-0,52 [-0,78; -0,26]	0,59 [0,46; 0,77]
	[151][152]	1,38 [1,18; 1,60]	1,46 [1,25; 1,70]	-0,06 [-0,27; -0,16]	0,95 [0,76; 1,17]
	[149]	1,18 [1,11; 1,25]	1,71 [1,48; 1,97]	-0,37 [-0,53; -0,22]	0,69 [0,59; 0,81]
	[156][158]	4,29 [3,56; 5,16]	4,11 [3,40; 4,98]	0,04 [-0,22; 0,31]	1,04 [0,80; 1,37]
	Meta-analiza		8,08 [1,60; 2,70]^	-0,25 [-0,41; -0,09]	0,78 [0,66; 0,91]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-0,55 [-0,74; -0,36]	0,58 [0,48; 0,70]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMC osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności szczepionek mierzonej na podstawie średniej geometrycznej stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F. na korzyść szczepionki PCV13** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMC= -0,55 [-0,74; -0,36]; iloraz GMC=0,58 [0,48; 0,70]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMC w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego i wiarygodnością otrzymanych wyników.

Podsumowując, szczepionki PHiD-CV i PCV13 były podobnie (p>0,05) immunogenne w zakresie indukcji produkcji przeciwciał, mierzonej testem ELISA w postaci średniej geometrycznej stężenia przeciwciał, skierowanych przeciw serotypom: 7F., 18C. i 19F. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Szczepionka PCV13 była istotnie statystycznie (p<0,05) bardziej immunogenna w zakresie indukcji produkcji przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 6B.,

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.

9V., 14., 23F. Natomiast, szczepionka PHiD-CV okazała się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) bardziej immunogenna w odniesieniu do stymulacji produkcji przeciwciał anti-5.

7.1.1.4. Immunogenność szczepionki PHiD-CV w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7 – średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT; ang. *Geometric Mean Titer*)

Do analizy surogatu włączono wyniki z 10 randomizowanych badań klinicznych [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [156]-[158], uwzględnionych w publikacjach [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [156].

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anti-1 (GMT)

Tabela 113. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1.

Porównanie	Badanie	GMT [95% CI]		WMD dla Ln(GMT) [95% CI]*	Iloraz GMT [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	25,3 [21,0; 30,6]	4,7 [3,9; 5,6]	1,68 [1,42; 1,94]	5,38 [4,15; 6,98]
	[94][95][102]+Meningitec	23,9 [17,9; 32,0]	4,2 [3,9; 4,5]	1,74 [1,44; 2,04]	5,69 [4,21; 7,69]
	[94][95][102]+NeisVac-C	18,8 [14,4; 24,4]	4,2 [3,9; 4,5]	1,50 [1,23; 1,77]	4,48 [3,42; 5,87]
	[94][95][102]+Hib-MenC	19,7 [14,9; 26,1]	4,2 [3,9; 4,5]	1,55 [1,26; 1,83]	4,69 [3,52; 6,24]
	[103][104]-populacja polska	14,8 [11,2; 19,6]	4,0 [4,0; 4,0]	1,31 [1,03; 1,59]	3,70 [3,70; 3,70]
	[91][92]	15,5 [10,3; 23,1]	4,1 [3,9; 4,4]	1,33 [0,92; 1,74]	3,78 [2,52; 5,66]
	[110][112]	20,8 [15,8; 27,4]	4,7 [4,1; 5,2]	1,49 [1,19; 1,79]	4,43 [3,29; 5,96]
	[116][122]	187,8 [146,7; 240,6]	6,3 [4,6; 8,8]	3,39 [2,99; 3,80]	29,81 [19,92; 44,60]
	Meta-analiza		4,22 [4,05; 4,40]^	1,74 [1,37; 2,11]	5,66 [3,86; 8,31]
PCV13 vs PCV7	[125]	45,3 [26,7; 76,7]	4,6 [3,6; 5,9]	2,29 [1,70; 2,87]	9,85 [5,52; 17,56]
	[128][130]	50,0 [39,0; 64,0]	4,0 [4,0; 4,0]	2,53 [2,28; 2,77]	12,50 [12,50; 12,50]
	[133][134][136]	51,83 [38,84; 69,16]	4,41 [4,06; 4,80]	2,46 [2,16; 2,76]	11,75 [8,74; 15,81]
	[156]	214,0 [168,3; 272,1]	4,0 [3,9; 4,5]	3,98 [3,73; 4,23]	53,50 [41,39; 69,15]
		Meta-analiza		4,19 [3,97; 4,42]^	2,83 [1,96; 3,69]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-1,09 [-2,03; -0,15]	0,34 [0,11; 1,01]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ $p > 0,05$ dla porównania wyników meta-analizy wartości GMT osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej**

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1. na korzyść szczepionki PCV13 (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMT= -1,09 [-2,03; -0,15]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Natomiast, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1. w okresie obserwacji 1. miesiąca od momentu ostatniego szczepienia uwzględniając iloraz GMT=0,34 [0,11; 1,01]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMT w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego i wiarygodnością otrzymanych wyników.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anty-4 (GMT)

Tabela 114. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 4.

Porównanie	Badanie	GMT [95% CI]		WMD dla Ln(GMT) [95% CI]*	Iloraz GMT [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	734,9 [655,6; 823,9]	1 010,4 [846,0; 1 206,7]	-0,32 [-0,53; -0,11]	0,73 [0,59; 0,90]
	[94][95][102]+Meningitec	697,4 [617,8; 787,3]	926,2 [779,5; 1 100,4]	-0,28 [-0,49; -0,07]	0,75 [0,61; 0,93]
	[94][95][102]+NeisVac-C	755,6 [660,9; 863,7]	926,2 [779,5; 1 100,4]	-0,20 [-0,42; 0,01]	0,82 [0,66; 1,01]
	[94][95][102]+Hib-MenC	669,8 [553,8; 810,0]	926,2 [779,5; 1 100,4]	-0,32 [-0,58; -0,07]	0,72 [0,56; 0,93]
	[103][104]-populacja polska	602,9 [494,8; 734,6]	513,0 [388,2; 677,9]	0,16 [-0,18; 0,50]	1,18 [0,84; 1,65]
	[91][92]	705,5 [520,6; 956,3]	895,6 [654,0; 1 226,6]	-0,24 [-0,68; 0,20]	0,79 [0,51; 1,21]
	[110][112]	600,4 [492,2; 732,3]	838,4 [718,7; 978,2]	-0,33 [-0,59; -0,08]	0,72 [0,56; 0,92]
	[116][122]	631,9 [535,5; 745,7]	1 457,0 [1 153,5; 1 840,3]	-0,84 [-1,12; -0,55]	0,43 [0,33; 0,58]
Meta-analiza		913,12 [786,27; 1 060,44]^		-0,31 [-0,47; -0,14]	0,74 [0,63; 0,87]
PCV13 vs PCV7	[125]	430,5 [271,2; 683,4]	624,1 [440,2; 885,0]	-0,37 [-0,95; 0,21]	0,69 [0,39; 1,22]
	[128][130]	1 573,0 [1 283,0; 1 929,0]	1 861,0 [1 540,0; 2 248,0]	-0,17 [-0,45; 0,11]	0,85 [0,64; 1,12]
	[133][134][136]	359,32 [276,04; 467,72]	535,68 [421,13; 681,37]	-0,40 [-0,76; -0,04]	0,67 [0,47; 0,96]
	[156]	523,0 [425,9; 641,7]	837,0 [645,4; 1 084,7]	-0,47 [-0,80; -0,14]	0,62 [0,45; 0,87]
	Meta-analiza		853,89 [436,26; 1 671,31]^		-0,33 [-0,50; -0,15]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,02 [-0,22; 0,26]	1,02 [0,80; 1,29]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMT osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej miana

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.

opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 4. (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMT=0,02 [-0,22; 0,26]; iloraz GMT=1,02 [0,80; 1,29]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMT w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego i wiarygodnością otrzymanych wyników.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anty-5 (GMT)

Tabela 115. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 5.

Porównanie	Badanie	GMT [95% CI]		WMD dla Ln(GMT) [95% CI]*	Iloraz GMT [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	59,9 [51,4; 69,7]	4,5 [3,9; 5,3]	2,59 [2,37; 2,80]	13,31 [10,72; 16,52]
	[94][95][102]+Meningitec	91,7 [72,7; 115,7]	4,2 [4,0; 4,5]	3,08 [2,84; 3,32]	21,83 [17,17; 27,77]
	[94][95][102]+NeisVac-C	71,4 [56,5; 90,4]	4,2 [4,0; 4,5]	2,83 [2,59; 3,08]	17,00 [13,33; 21,68]
	[94][95][102]+Hib-MenC	77,4 [61,0; 98,2]	4,2 [4,0; 4,5]	2,91 [2,67; 3,16]	18,43 [14,39; 23,50]
	[103][104]-populacja polska	67,2 [52,2; 86,6]	4,0 [4,0; 4,0]	2,82 [2,57; 3,07]	16,80 [16,80; 16,80]
	[91][92]	39,7 [28,2; 56,0]	4,1 [3,9; 4,3]	2,27 [1,92; 2,62]	9,68 [6,86; 13,68]
	[110][112]	60,1 [48,2; 74,8]	4,2 [3,9; 4,6]	2,66 [2,43; 2,90]	14,31 [11,36; 18,03]
	[116][122]	238,1 [199,9; 283,5]	5,3 [4,2; 6,6]	3,80 [3,52; 4,09]	44,92 [33,82; 59,68]
	Meta-analiza		4,19 [4,09; 4,30]^	2,87 [2,60; 3,15]	17,69 [13,21; 23,70]
PCV13 vs PCV7	[125]	250,5 [164,8; 380,7]	5,3 [3,6; 7,8]	3,86 [3,29; 4,43]	47,26 [26,82; 83,30]
	[128][130]	162,0 [126,0; 208,0]	5,0 [4,0; 5,0]	3,48 [3,20; 3,75]	32,40 [24,70; 42,50]
	[133][134][136]	90,86 [67,10; 123,02]	4,15 [3,94; 4,38]	3,09 [2,78; 3,39]	21,89 [16,12; 29,73]
	[156]	108,0 [86,8; 133,8]	4,0 [b.d.]	-	-
		Meta-analiza		4,58 [4,00; 5,24]^	3,43 [2,98; 3,89]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-0,56 [-1,09; -0,03]	0,57 [0,33; 0,98]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMT osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 5. na korzyść szczepionki PCV13** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMT= -0,56 [-1,09; -0,03]; iloraz GMT=0,57 [0,33; 0,98]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMT przeciwciał anti-5 w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego i wiarygodnością otrzymanych wyników.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anti-6B (GMT)

Tabela 116. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B.

Porównanie	Badanie	GMT [95% CI]		WMD dla Ln(GMT) [95% CI]*	Iloraz GMT [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	457,4 [373,7; 559,9]	999,4 [716,4; 1 394,4]	-0,78 [-1,17; -0,39]	0,46 [0,31; 0,67]
	[94][95][102]+Meningitec	459,1 [334,2; 630,8]	1 575,3 [1 230,8; 2 016,0]	-1,23 [-1,64; -0,83]	0,29 [0,20; 0,43]
	[94][95][102]+NeisVac-C	404,6 [287,7; 569,1]	1 575,3 [1 230,8; 2 016,0]	-1,36 [-1,78; -0,94]	0,26 [0,17; 0,39]
	[94][95][102]+Hib-MenC	354,2 [243,4; 515,3]	1 575,3 [1 230,8; 2 016,0]	-1,49 [-1,94; -1,04]	0,22 [0,14; 0,35]
	[103][104]-populacja polska	361,9 [255,0; 513,7]	805,0 [436,9; 1 483,4]	-0,80 [-1,50; -0,10]	0,45 [0,23; 0,89]
	[91][92]	332,4 [211,4; 522,9]	1 120,6 [752,5; 1 668,8]	-1,22 [-1,82; -0,61]	0,30 [0,16; 0,54]
	[110][112]	296,4 [198,0; 443,7]	633,0 [419,0; 956,4]	-0,76 [-1,34; -0,18]	0,47 [0,26; 0,83]
	[116][122]	597,0 [459,3; 776,0]	1 456,0 [1 116,8; 1 898,3]	-0,89 [-1,26; -0,52]	0,41 [0,28; 0,60]
	Meta-analiza		1 176,91 [771,99; 1 794,23]^		-1,08 [-1,29; -0,88]
PCV13 vs PCV7	[125]	689,1 [318,4; 1 491,5]	626,1 [328,9; 1 192,0]	0,10 [-0,91; 1,10]	1,10 [0,40; 3,00]
	[128][130]	744,0 [557,0; 995,0]	1 161,0 [921,0; 1 462,0]	-0,44 [-0,82; -0,07]	0,64 [0,45; 0,92]
	[133][134][136]	1 054,65 [817,34; 1 360,87]	1 513,66 [1 206,64; 1 898,81]	-0,36 [-0,70; -0,02]	0,70 [0,50; 0,98]
	[156]	2 248,0 [1 526,8; 3 308,8]	2 200,0 [1 523,9; 3 175,6]	0,02 [-0,51; 0,55]	1,02 [0,60; 1,73]
	Meta-analiza		1 084,75 [697,24; 2 367,32]^		-0,30 [-0,52; -0,08]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-0,78 [-1,08; -0,48]	0,44 [0,29; 0,66]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMT osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B. na korzyść szczepionki PCV13** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMT= -0,78 [-1,08; -0,48]; iloraz GMT=0,44 [0,29; 0,66]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej 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.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMT przeciwciał anti-6B w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego i wiarygodnością otrzymanych wyników.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anti-7F (GMT)

Tabela 117. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F.

Porównanie	Badanie	GMT [95% CI]		WMD dla Ln(GMT) [95% CI]*	Iloraz GMT [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs. PCV7	[84][85][89]	2 253,9 [1 966,9; 2 582,8]	10,2 [6,5; 15,8]	5,40 [4,93; 5,86]	220,97 [139,14; 350,94]
	[94][95][102]+Meningitec	2 513,3 [2 106,1; 2 999,3]	8,7 [6,3; 11,9]	5,67 [5,30; 6,03]	288,89 [199,67; 417,96]
	[94][95][102]+NeisVac-C	2 821,3 [2 297,9; 3 463,9]	8,7 [6,3; 11,9]	5,78 [5,40; 6,16]	324,29 [222,18; 473,32]
	[94][95][102]+Hib-MenC	2 290,5 [1 802,3; 2 910,9]	8,7 [6,3; 11,9]	5,57 [5,17; 5,97]	263,28 [178,60; 388,11]
	[103][104]-populacja polska	2 002,2 [1 543,1; 2 597,9]	6,9 [4,3; 11,1]	5,67 [5,13; 6,21]	290,17 [169,85; 495,73]
	[91][92]	2 596,6 [1 724,6; 3 909,5]	11,6 [6,0; 22,3]	5,41 [4,64; 6,18]	223,84 [102,70; 487,89]
	[110][112]	2 136,1 [1 707,9; 2 671,5]	18,4 [12,1; 28,0]	4,75 [4,28; 5,23]	116,09 [72,40; 186,15]
	[116][122]	3 968,4 [3 422,1; 4 601,8]	152,2 [76,6; 302,5]	3,26 [2,56; 3,96]	26,07 [12,87; 52,84]
	Meta-analiza			13,93 [4,21; 46,12]^	5,23 [4,77; 5,68]
PCV13 vs. PCV7	[125]	2 110,7 [1 375,1; 3 239,7]	8,7 [4,4; 16,9]	5,49 [4,69; 6,29]	242,61 [108,20; 543,99]
	[128][130]	11 545,0 [9 364,0; 14 233,0]	115,0 [75,0; 177,0]	4,61 [4,13; 5,09]	100,39 [62,37; 161,58]
	[133][134][136]	9 493,77 [7 339,13; 12 280,98]	128,00 [79,55; 205,97]	4,31 [3,77; 4,85]	74,17 [43,10; 127,63]
	[156]	4 715,0 [3 873,2; 5 739,4]	12,0 [7,2; 19,8]	5,97 [5,43; 6,52]	392,92 [229,90; 671,53]
	Meta-analiza			35,31 [1,88; 664,94]^	5,08 [4,23; 5,94]
PHiD-CV vs. PCV13 (porównanie pośrednie)				0,15 [-0,82; 1,11]	1,16 [0,44; 3,05]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMT osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F. (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMT=0,15 [-0,82; 1,11]; iloraz GMT=1,16 [0,44; 3,05]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMT przeciwciał anti-7F w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego i wiarygodnością otrzymanych wyników.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anti-9V (GMT)

Tabela 118. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 9V.

Porównanie	Badanie	GMT [95% CI]		WMD dla Ln(GMT) [95% CI]*	Iloraz GMT [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	1 399,7 [1 241,7; 1 577,9]	1 233,3 [988,4; 1 538,8]	0,13 [-0,13; 0,38]	1,13 [0,89; 1,45]
	[94][95][102]+Meningitec	1 005,6 [825,3; 1 225,2]	1 305,0 [1 046,3; 1 627,6]	-0,26 [-0,56; 0,04]	0,77 [0,57; 1,03]
	[94][95][102]+NeisVac-C	1 108,8 [905,9; 1 357,1]	1 305,0 [1 046,3; 1 627,6]	-0,16 [-0,46; 0,14]	0,85 [0,63; 1,14]
	[94][95][102]+Hib-MenC	1 122,6 [938,9; 1 342,3]	1 305,0 [1 046,3; 1 627,6]	-0,15 [-0,43; 0,13]	0,86 [0,65; 1,14]
	[103][104]-populacja polska	1 171,7 [966,1; 1 421,1]	1 166,0 [782,6; 1 737,2]	0,00 [-0,44; 0,45]	1,00 [0,64; 1,57]
	[91][92]	1 821,3 [1 425,5; 2 327,2]	1 432,9 [987,9; 2 078,3]	0,24 [-0,21; 0,69]	1,27 [0,82; 1,98]
	[110][112]	1 277,7 [1 053,3; 1 550,1]	1 194,0 [1 009,5; 1 412,1]	0,07 [-0,19; 0,32]	1,07 [0,83; 1,38]
	[116][122]	1 051,4 [902,7; 1 224,7]	1 901,3 [1 364,2; 2 650,0]	-0,59 [-0,96; -0,23]	0,55 [0,38; 0,80]
	Meta-analiza		1 313,17 [1 173,75; 1 469,15]^		-0,09 [-0,26; 0,07]
PCV13 vs PCV7	[125]	2 375,9 [1 264,4; 4 464,6]	1 691,6 [976,1; 2 931,6]	0,34 [-0,50; 1,18]	1,40 [0,62; 3,18]
	[128][130]	4 938,0 [3 615,0; 6 745,0]	5 380,0 [3 936,0; 7 353,0]	-0,09 [-0,53; 0,36]	0,92 [0,59; 1,43]
	[133][134][136]	4 035,40 [2 932,68; 5 552,75]	3 259,01 [2 288,43; 4 641,25]	0,21 [-0,26; 0,69]	1,24 [0,77; 1,98]
	[156]	941,0 [531,3; 1 668,0]	1 123,0 [660,7; 1 907,4]	-0,18 [-0,96; 0,60]	0,84 [0,38; 1,83]
	Meta-analiza		2 418,54 [611,62; 9 563,63]^		0,06 [-0,23; 0,34]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-0,15 [-0,47; 0,18]	0,86 [0,62; 1,19]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMT osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 9V. (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMT= -0,15 [-0,47; 0,18]; iloraz GMT=0,86 [0,62; 1,19]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMT przeciwciał anti-9V w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego

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.

porównania pośredniego i wiarygodnością otrzymanych wyników.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anty-14 (GMT)

Tabela 119. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 14.

Porównanie	Badanie	GMT [95% CI]		WMD dla Ln(GMT) [95% CI]*	Iloraz GMT [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	1 061,0 [924,4; 1 217,7]	1 890,6 [1 439,8; 2 482,5]	-0,58 [-0,88; -0,27]	0,56 [0,42; 0,76]
	[94][95][102]+Meningitec	797,8 [655,3; 971,2]	1 539,4 [1 230,2; 1 926,2]	-0,66 [-0,96; -0,36]	0,52 [0,39; 0,70]
	[94][95][102]+NeisVac-C	879,0 [709,1; 1 089,5]	1 539,4 [1 230,2; 1 926,2]	-0,56 [-0,87; -0,25]	0,57 [0,42; 0,78]
	[94][95][102]+Hib-MenC	779,9 [628,1; 968,3]	1 539,4 [1 230,2; 1 926,2]	-0,68 [-0,99; -0,37]	0,51 [0,37; 0,69]
	[103][104]-populacja polska	640,0 [520,2; 787,5]	947,6 [658,6; 1 363,4]	-0,39 [-0,81; 0,03]	0,68 [0,44; 1,03]
	[91][92]	1 087,1 [770,6; 1 533,6]	1 478,7 [1 028,7; 2 125,6]	-0,31 [-0,81; 0,19]	0,74 [0,44; 1,22]
	[110][112]	1 086,4 [899,6; 1 311,9]	1 373,3 [1 040,4; 1 812,7]	-0,23 [-0,57; 0,10]	0,79 [0,57; 1,10]
	[116][122]	1 248,3 [1 046,6; 1 489,0]	2 168,8 [1 510,5; 3 114,2]	-0,55 [-0,95; -0,15]	0,58 [0,39; 0,85]
	Meta-analiza		1 528,40 [1 272,08; 1 836,37]^		-0,52 [-0,65; -0,40]
PCV13 vs PCV7	[125]	1 809,6 [1 072,9; 3 051,9]	1 722,2 [1 189,4; 2 493,5]	0,05 [-0,59; 0,69]	1,05 [0,55; 1,99]
	[128][130]	2 140,0 [1 570,0; 2 916,0]	3 345,0 [2 473,0; 4 524,0]	-0,45 [-0,88; -0,01]	0,64 [0,42; 0,98]
	[133][134][136]	1 240,41 [934,93; 1 645,69]	1 480,55 [1 133,40; 1 934,02]	-0,18 [-0,57; 0,21]	0,84 [0,57; 1,23]
	[156]	1 236,0 [1 025,3; 1 489,3]	1 784,0 [1 432,5; 2 221,5]	-0,37 [-0,66; -0,08]	0,69 [0,52; 0,92]
	Meta-analiza		1 972,94 [1 189,93; 3 271,20]^		-0,30 [-0,49; -0,01]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-0,23 [-0,46; 0,00]	0,80 [0,63; 1,00]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMT osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 14. (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMT= -0,23 [-0,46; 0,00]; iloraz GMT=0,80 [0,63; 1,00]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Warto podkreślić, że wynik znalazł się na granicy istotności statystycznej.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMT przeciwciał anty-14 w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

porównania pośredniego i wiarygodnością otrzymanych wyników.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anti-18C (GMT)

Tabela 120. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C.

Porównanie	Badanie	GMT [95% CI]		WMD dla Ln(GMT) [95% CI]*	Iloraz GMT [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	130,1 [111,1; 152,4]	212,3 [162,1; 278,1]	-0,49 [-0,80; -0,18]	0,61 [0,45; 0,84]
	[94][95][102]+Meningitec	174,9 [144,1; 212,3]	212,8 [174,9; 258,9]	-0,20 [-0,47; 0,08]	0,82 [0,62; 1,08]
	[94][95][102]+NeisVac-C	282,8 [234,7; 340,8]	212,8 [174,9; 258,9]	0,28 [0,01; 0,56]	1,33 [1,01; 1,75]
	[94][95][102]+Hib-MenC	142,7 [113,8; 179,1]	212,8 [174,9; 258,9]	-0,40 [-0,70; -0,10]	0,67 [0,50; 0,90]
	[103][104]-populacja polska	174,9 [137,1; 223,1]	127,0 [86,4; 186,5]	0,32 [-0,14; 0,78]	1,38 [0,88; 2,15]
	[91][92]	204,1 [144,5; 288,4]	295,6 [208,1; 419,8]	-0,37 [-0,86; 0,12]	0,69 [0,43; 1,12]
	[110][112]	84,2 [60,9; 116,5]	213,6 [163,6; 278,8]	-0,93 [-1,35; -0,51]	0,39 [0,26; 0,60]
	[116][122]	156,9 [121,0; 203,4]	389,0 [257,2; 588,3]	-0,91 [-1,40; -0,42]	0,40 [0,25; 0,66]
	Meta-analiza		222,30 [177,90; 277,77]^	-0,32 [-0,63; -0,02]	0,72 [0,53; 0,98]
PCV13 vs PCV7	[125]	639,8 [370,0; 1 106,3]	664,0 [428,2; 1 029,6]	-0,04 [-0,74; 0,66]	0,96 [0,48; 1,94]
	[128][130]	1 510,0 [1 244,0; 1 833,0]	1 780,0 [1 382,0; 2 293,0]	-0,16 [-0,48; 0,15]	0,85 [0,62; 1,17]
	[133][134][136]	275,59 [210,30; 361,10]	375,64 [291,70; 483,70]	-0,31 [-0,68; 0,06]	0,73 [0,51; 1,07]
	[156]	2 226,0 [1 731,7; 2 861,2]	2 552,0 [1 962,5; 3 319,2]	-0,14 [-0,50; 0,23]	0,87 [0,61; 1,25]
	Meta-analiza		1 034,11 [318,80; 3 354,35]^	-0,19 [-0,38; 0,01]	0,83 [0,68; 1,01]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-0,14 [-0,50; 0,23]	0,87 [0,61; 1,25]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ 0,01<p<0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMT osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C. (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMT= -0,14 [-0,50; 0,23]; iloraz GMT=0,87 [0,61; 1,25]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Przedstawione wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na wykazane w ramach porównania pośredniego istotne statystycznie różnice w immunogenności szczepionki PCV7 między porównywanymi ramionami badań, które mogą odzwierciedlać różnice metodologiczne między uwzględnionymi badaniami.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anti-19F (GMT)

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.

Tabela 121. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F.

Porównanie	Badanie	GMT [95% CI]		WMD dla Ln(GMT) [95% CI]*	Iloraz GMT [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	148,6 [117,8; 187,5]	52,0 [38,9; 69,4]	1,05 [0,68; 1,42]	2,86 [1,97; 4,16]
	[94][95][102]+Meningitec	387,5 [305,0; 492,2]	52,0 [40,8; 66,4]	2,01 [1,67; 2,35]	7,45 [5,29; 10,49]
	[94][95][102]+NeisVac-C	298,4 [230,3; 386,7]	52,0 [40,8; 66,4]	1,75 [1,39; 2,10]	5,74 [4,02; 8,20]
	[94][95][102]+Hib-MenC	261,0 [200,9; 339,0]	52,0 [40,8; 66,4]	1,61 [1,26; 1,97]	5,02 [3,51; 7,18]
	[103][104]-populacja polska	337,8 [262,9; 434,1]	35,9 [25,7; 50,1]	2,24 [1,82; 2,66]	9,41 [6,19; 14,30]
	[91][92]	238,6 [166,6; 341,5]	101,6 [66,5; 155,1]	0,85 [0,30; 1,41]	2,35 [1,35; 4,08]
	[110][112]	143,8 [108,6; 190,3]	39,2 [30,6; 50,4]	1,30 [0,92; 1,68]	3,67 [2,54; 5,29]
	[116][122]	357,6 [282,1; 453,2]	74,8 [51,2; 109,5]	1,56 [1,12; 2,01]	4,78 [3,05; 7,49]
	Meta-analiza		53,70 [41,15; 70,07]^		1,56 [1,26; 1,87]
PCV13 vs PCV7	[125]	51,7 [28,6; 93,4]	38,3 [20,6; 71,2]	0,30 [-0,56; 1,16]	1,35 [0,58; 3,15]
	[128][130]	150,0 [117,0; 193,0]	166,0 [123,0; 223,0]	-0,10 [-0,49; 0,29]	0,90 [0,61; 1,34]
	[133][134][136]	54,42 [40,02; 73,65]	44,92 [33,90; 59,52]	0,19 [-0,22; 0,61]	1,21 [0,80; 1,82]
	[156]	115,0 [69,2; 190,0]	92,0 [54,9; 152,5]	0,22 [-0,50; 0,94]	1,25 [0,62; 2,52]
	Meta-analiza		72,07 [23,30; 222,90]^		0,08 [-0,17; 0,33]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,48 [1,09; 1,88]	4,38 [2,95; 6,49]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMT osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F. na korzyść szczepionki PHiD-CV** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMT=1,48 [1,09; 1,88]; iloraz GMT=4,38 [2,95; 6,49]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMT przeciwciał anty-19F w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego i wiarygodnością otrzymanych wyników.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anty-23F (GMT)

Tabela 122. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F.

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Porównanie	Badanie	GMT [95% CI]		WMD dla Ln(GMT) [95% CI]*	Iloraz GMT [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[84][85][89]	1 010,0 [820,6; 1 243,1]	4 412,9 [3 313,2; 5 877,5]	-1,47 [-1,83; -1,12]	0,23 [0,16; 0,32]
	[94][95][102]+Meningitec	1 066,0 [811,9; 1 399,6]	5 469,2 [4 410,2; 6 782,6]	-1,64 [-1,98; -1,29]	0,19 [0,14; 0,28]
	[94][95][102]+NeisVac-C	1 219,6 [930,7; 1 598,2]	5 469,2 [4 410,2; 6 782,6]	-1,50 [-1,85; -1,16]	0,22 [0,16; 0,31]
	[94][95][102]+Hib-MenC	880,7 [633,1; 1 225,1]	5 469,2 [4 410,2; 6 782,6]	-1,83 [-2,22; -1,43]	0,16 [0,11; 0,24]
	[103][104]-populacja polska	920,6 [678,0; 1 249,9]	3 895,4 [2 842,8; 5 337,8]	-1,44 [-1,88; -1,00]	0,24 [0,15; 0,36]
	[91][92]	897,9 [576,3; 1 398,9]	4 998,0 [3 625,6; 6 889,9]	-1,72 [-2,26; -1,17]	0,18 [0,10; 0,31]
	[110][112]	1 089,0 [800,2; 1 482,0]	3 703,4 [3 119,4; 4 396,8]	-1,22 [-1,58; -0,87]	0,29 [0,21; 0,42]
	[116][122]	1 488,7 [1 224,5; 1 810,1]	9 336,4 [6 464,4; 13 484,4]	-1,84 [-2,25; -1,42]	0,16 [0,11; 0,24]
	Meta-analiza		5 085,40 [4 062,67; 6 365,58]^	-1,56 [-1,71; -1,41]	0,21 [0,18; 0,24]
PCV13 vs PCV7	[125]	565,3 [282,7; 1 130,3]	974,5 [621,1; 1 529,2]	-0,54 [-1,37; 0,28]	0,58 [0,26; 1,31]
	[128][130]	1 090,0 [795,0; 1 494,0]	1 071,0 [787,0; 1 458,0]	0,02 [-0,42; 0,46]	1,02 [0,66; 1,56]
	[133][134][136]	791,07 [604,96; 1 034,44]	923,56 [708,59; 1 203,74]	-0,15 [-0,53; 0,22]	0,86 [0,59; 1,25]
	[156]	1 546,0 [1 209,4; 1 976,3]	1 760,0 [1 261,2; 2 455,9]	-0,13 [-0,54; 0,28]	0,88 [0,58; 1,32]
	Meta-analiza		1 142,24 [706,35; 1 847,13]^	-0,13 [-0,36; 0,10]	0,88 [0,70; 1,10]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-1,43 [-1,70; -1,16]	0,24 [0,18; 0,31]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p<0,0001 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMT osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F. na korzyść szczepionki PCV13** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMT= -1,43 [-1,70; -1,16]; iloraz GMT=0,24 [0,18; 0,31]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Przedstawione wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na wykazane w ramach porównania pośredniego istotne statystycznie różnice w immunogenności szczepionki PCV7 między porównywanymi ramionami badań, które mogą odzwierciedlać różnice metodologiczne między uwzględnionymi badaniami.

Podsumowując, wartości średniej geometrycznej miana przeciwciał mierzone w teście aktywności

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.

opsonofagocytarnej wskazują na podobną ($p > 0,05$) immunogenność szczepionek PHiD-CV i PCV13 odnośnie do serotypów: 4., 7F., 9V., 14., 18C. oraz istotnie statystycznie większą ($p < 0,05$) immunogenność szczepionki PCV13 w odniesieniu do serotypów: 1., 5., 6B., 23F., a szczepionki PHiD-CV w zakresie serotypu 19F.

7.1.1.5. Odpowiedź odpornościowa w odniesieniu do serotypów 6A. i 19A. w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia szczepionki PHiD-CV w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7

Szczepionka 10-walentna (PHiD-CV) w odróżnieniu od szczepionki 13-walentnej (PCV13) nie zawiera serotypów pneumokokowych: 6A. i 19A. [217], [218]. Natomiast, w badaniach klinicznych wykazano zjawisko odporności krzyżowej między serotypami 6A. i 6B. oraz 19A. i 19F. Odporność krzyżowa wynikająca z podobieństw w budowie antygenów otoczkowych szczepów pneumokoków sprawia, że serotyp 6B. może indukować w pewnym stopniu odporność przeciw serotypowi 6A. i odwrotnie serotyp 6A. przeciw serotypowi 6B., podobnie jest w przypadku serotypów 19A. i 19F. Odporność krzyżowa wobec serotypu 6A. szczepionki PHiD-CV wyniosła: 22,2% po 3 dawkach (szczepienie pierwotne) i 85,0% po dawce uzupełniającej w przypadku odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał mierzone w teście ELISA oraz 58,0% po 3 dawkach (szczepienie pierwotne) i 84,4% po dawce uzupełniającej w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 mierzoną w teście OPA. Natomiast, reaktywność krzyżowa szczepionki PHiD-CV wobec serotypu 19A. była mniej wyrazista i wyniosła: 22,6% po 3 dawkach (szczepienie pierwotne) i 83,8% po dawce uzupełniającej w przypadku odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał mierzone w teście ELISA oraz 19,6% po 3 dawkach (szczepienie pierwotne) i 48,8% po dawce uzupełniającej w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 mierzoną w teście OPA [123], [391], [442], [456].

Minimalne stężenie ochronne $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał

Do analizy surogatu włączono wyniki z 13 randomizowanych badań klinicznych [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [141]-[143], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], uwzględnionych w publikacjach [89]; [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141], [143]; [148]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158].

Tabela 123. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7 (3 dawki); liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A.)

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
------------	---------	---------------------------	--	-----------------

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[89]	246*/ 1 107 (22,2)	117*/ 375 (31,2)	0,71 [0,59; 0,86]
	[102]	76*/ 173 (44,2)	40*/ 70 (56,6)	0,77 [0,60; 1,01]
	[103][104]	136/ 285 (47,7)	56/ 96 (58,3)	0,82 [0,67; 1,02]
	[110][112]	51/ 176 (29,0)	41/ 183 (22,4)	1,29 [0,91; 1,85]
	[116][122]	232/ 344 (67,4)	85/ 123 (69,1)	0,98 [0,86; 1,13]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[125][127]	90/ 93 (96,8)	36/ 106 (34,0)	2,85 [2,22; 3,78]
	[128][130]	262*/ 285 (91,9)	88*/ 279 (31,6)	2,91 [2,46; 3,50]
	[133][134][136]	242/ 252 (96,0)	102/ 240 (42,5)	2,26 [1,96; 2,64]
	[141][143] Error! Reference source not found.	80*/ 80 (100)	64*/ 83 (77,1)	1,29 [1,17; 1,48]
	[148]	1 183/ 1 216 (97,3)	64/ 159 (40,3)	2,42 [2,03; 2,95]
	[151][152]	180*/ 200 (90,0)	69*/ 191 (36,1)	2,49 [2,07; 3,05]
	[153][155]	152*/ 156 (97,4)	83*/ 158 (52,6)	1,85 [1,61; 2,18]
	[156][158]	89*/ 91 (97,6)	64*/ 89 (72,3)	1,36 [1,21; 1,59]
	Meta-analiza			
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,42 [0,31; 0,56]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, stwierdzono, że **istotnie statystycznie mniejszy odsetek dzieci szczepionych szczepionką 10-walentną osiągnął minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A. w porównaniu do szczepionki 13-walentnej** ($p < 0,0001$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. **Jest to związane z nieobecnością antygeny pneumokokowego serotypu 6A. w szczepionce PHiD-CV.** Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p < 0,0000$).

Tabela 124. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7 (3 dawki); liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A.)

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[89]	250*/ 1 107 (22,6)	108*/ 375 (28,7)	0,78 [0,65; 0,95]
	[102]	78*/ 173 (45,0)	47*/ 170 (27,7)	1,63 [1,22; 2,19]
	[103][104]	176/ 284 (62,0)	29/ 96 (30,2)	2,05 [1,52; 2,86]
	[110][112]	50/ 177 (28,2)	40/ 180 (22,2)	1,27 [0,89; 1,82]
	[116][122]	203/ 344 (59,0)	33/ 123 (26,8)	3,10 [2,34; 4,22]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[125][127]	94/ 94 (100)	101/ 107 (94,4)	1,06 [1,003; 1,13]
	[128][130]	283*/ 285 (99,3)	221*/ 279 (79,2)	1,25 [1,19; 1,34]
	[133][134][136]	247/ 251 (98,4)	206/ 238 (86,6)	1,14 [1,08; 1,21]
	[141][143] Err	80*/ 80 (100)	83*/ 83 (100)	1,00 [0,95; 1,05]^

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.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
	or! Referenc e source not found.			
	[148]	1 197/ 1 214 (98,6)	152/ 161 (94,4)	1,04 [1,01; 1,10]
	[151][152]	203*/ 204 (99,5)	161*/ 190 (84,7)	1,17 [1,11; 1,26]
	[153][155]	155*/ 156 (99,4)	156*/ 158 (98,7)	1,01 [0,98; 1,04]
	[156][158]	91*/ 91 (100)	89*/ 89 (100)	1,00 [0,96; 1,04]^
	Meta-analiza			1,08 [0,99; 1,17]
	PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)			1,38 [0,89; 2,14]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie immunogenności szczepionek mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, który osiągnął minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A. między porównywanymi grupami ($p > 0,05$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki, pomimo nieobecności antygeny serotypu 19A. w szczepionce PHiD-CV. Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p = 0,0004$).

Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie ≥ 8

Do analizy surogatu włączono wyniki z 8 randomizowanych badań klinicznych [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [141]-[143], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], uwzględnionych w publikacjach [89]; [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [134], [136].

Tabela 125. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[89]	155*/ 268 (58,0)	61*/ 89 (68,5)	0,84 [0,72; 1,02]
	[102]	119*/ 161 (74,0)	136*/ 156 (87,4)	0,85 [0,75; 0,94]
	[103][104]	83/ 137 (60,6)	36/ 48 (75,0)	0,81 [0,66; 1,02]
	[110][112]	53/ 120 (44,2)	57/ 121 (47,1)	0,94 [0,71; 1,24]
	[116][122]	134/ 158 (84,8)	54/ 60 (90,0)	0,94 [0,85; 1,07]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	24*/ 25 (96,00)	12*/ 29 (42,28)	2,32 [1,59; 3,78]
	[130]	95*/ 99 (96,0)	67*/ 93 (72,0)	1,33 [1,18; 1,55]
	[134][136]	94/ 94 (100)	73/ 94 (77,7)	1,29 [1,14; 1,46]
	Meta-analiza			
	PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)			0,63 [0,52; 0,76]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano, że **istotnie statystycznie mniejszy odsetek dzieci szczepionych szczepionką 10-walentną osiągnął aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A. w porównaniu do szczepionki 13-walentnej** ($p < 0,0001$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. **Wynika to z nieobecności antygeny pneumokokowego serotypu 6A. w szczepionce PHiD-CV.** Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p < 0,0000$).

Tabela 126. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB/ Peto OR [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[89]	53*/ 268 (19,6)	3*/ 89 (3,4)	5,87 [2,04; 17,53]
	[102]	32*/ 161 (19,8)	2*/ 156 (1,0)	15,50 [4,23; 58,01]
	[103][104]	41/ 143 (28,7)	0/ 49 (0)	Peto OR=5,46 [2,48; 12,04]
	[110][112]	31/ 129 (24,0)	17/ 130 (13,1)	1,84 [1,08; 3,15]
	[116][122]	53/ 162 (32,7)	7/ 60 (11,7)	2,80 [1,42; 5,85]
	Meta-analiza (Peto OR)			
PCV13 vs PCV7	[127]	17*/ 22 (77,27)	3*/ 24 (12,50)	6,18 [2,39; 18,11]
	[130]	95*/ 95 (100)	16*/ 94 (17,0)	2,73 [3,84; 9,25]
	[134][136]	85/ 93 (91,4)	15/ 92 (16,3)	5,61 [3,61; 9,05]
	Meta-analiza (RB)			
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				Peto OR=0,16 [0,10; 0,25]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotnie statystycznie istotnie statystycznie mniejszy odsetek dzieci szczepionych szczepionką 10-walentną osiągnął aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A. w porównaniu do szczepionki 13-walentnej** ($p < 0,0001$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. **Jest to związane z nieobecnością antygeny pneumokokowego serotypu 19A. w szczepionce PHiD-CV.** Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p < 0,0000$).

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC)

Do analizy surogatu włączono wyniki z 11 randomizowanych badań klinicznych [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [141]-[143], [150]-[152], [156]-[158], uwzględnionych w publikacjach [89]; [102]; [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125]; [128], [130]; [134]; [141], [143]; [151], [152]; [156], [158].

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.

Tabela 127. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A.

Porównanie	Badanie	GMC [95% CI]		WMD dla Ln(GMC) [95% CI]*	Iloraz GMC [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[89]	0,07 [0,06; 0,08]	0,10 [0,08; 0,13]	-0,36 [-0,64; -0,07]	0,70 [0,53; 0,93]
	[102] + Meningitec	0,24 [0,19; 0,29]	0,24 [0,19; 0,29]	0,00 [-0,30; 0,30]	1,00 [0,74; 1,35]
	[102] + NeisVac-C	0,18 [0,15; 0,22]	0,24 [0,19; 0,29]	-0,29 [-0,57; 0,00]	0,75 [0,56; 1,00]
	[102] + Hib-MenC	0,16 [0,13; 0,19]	0,24 [0,19; 0,29]	-0,41 [-0,69; -0,12]	0,67 [0,50; 0,88]
	[104] - populacja polska	0,17 [0,15; 0,20]	0,26 [0,20; 0,33]	-0,42 [-0,71; -0,14]	0,65 [0,49; 0,87]
	[110][112]	0,10 [0,09; 0,12]	0,08 [0,06; 0,09]	0,22 [-0,03; 0,47]	1,25 [0,98; 1,60]
	[116][122]	0,38 [0,33; 0,44]	0,48 [0,36; 0,63]	-0,23 [-0,55; 0,08]	0,79 [0,57; 1,09]
	Meta-analiza		0,20 [0,10; 0,42]^	-0,21 [-0,40; -0,02]	0,81 [0,67; 0,98]
PCV13 vs PCV7	[125]	2,29 [1,86; 2,82]	0,27 [0,22; 0,33]	2,14 [1,85; 2,43]	8,48 [6,36; 11,30]
	[134]	2,19 [1,93; 2,48]	0,25 [0,21; 0,29]	2,17 [1,97; 2,37]	8,76 [7,16; 10,72]
	[128][130]	1,33 [1,18; 1,49]	0,23 [0,20; 0,26]	1,75 [1,58; 1,93]	5,78 [4,85; 6,90]
	[141][143]	4,57 [3,92; 5,34]	0,79 [0,63; 0,99]	1,76 [1,48; 2,03]	5,78 [4,41; 7,59]
	[151][152]	8,13 [7,11; 9,28]	1,87 [1,62; 2,17]	1,47 [1,27; 1,67]	4,35 [3,58; 5,27]
	[156][158]	5,73 [4,64; 7,07]	0,64 [0,49; 0,82]	2,19 [1,86; 2,52]	8,95 [6,42; 12,49]
	Meta-analiza		0,49 [0,21; 1,14]^	1,90 [1,64; 2,17]	6,71 [5,13; 8,77]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-2,11 [-2,44; -1,78]	0,12 [0,09; 0,17]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMC osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A. na korzyść szczepionki PCV13** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMC= -2,11 [-2,44; -1,78]; iloraz GMC=0,12 [0,09; 0,17]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. **Jest to związane z nieobecnością antygeny pneumokokowego serotypu 6A. w szczepionce PHiD-CV.**

Nie zaobserwowano istotnej różnicy w wartości GMC w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

i wiarygodnością otrzymanych wyników.

Tabela 128. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A.

Porównanie	Badanie	GMC [95% CI]		WMD dla Ln(GMC) [95% CI]*	Iloraz GMC [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[89]	0,08 [0,07; 0,09]	0,11 [0,09; 0,13]	-0,32 [-0,54; -0,10]	0,73 [0,58; 0,91]
	[102] + Meningitec	0,27 [0,22; 0,32]	0,12 [0,10; 0,14]	0,81 [0,56; 1,06]	2,25 [1,75; 2,90]
	[102] + NeisVac-C	0,22 [0,19; 0,27]	0,12 [0,10; 0,14]	0,61 [0,36; 0,85]	1,83 [1,44; 2,33]
	[102] + Hib-MenC	0,18 [0,15; 0,22]	0,12 [0,10; 0,14]	0,41 [0,15; 0,66]	1,50 [1,17; 1,92]
	[104] - populacja polska	0,29 [0,25; 0,34]	0,12 [0,10; 0,15]	0,88 [0,63; 1,14]	2,42 [1,87; 3,12]
	[110][112]	0,09 [0,08; 0,11]	0,08 [0,07; 0,10]	0,12 [-0,12; 0,36]	1,13 [0,88; 1,43]
	[116][122]	0,29 [0,25; 0,33]	0,12 [0,10; 0,14]	0,88 [0,66; 1,10]	2,42 [1,94; 3,01]
	Meta-analiza		0,11 [0,10; 0,13]^	0,48 [0,13; 0,83]	1,62 [1,14; 2,30]
PCV13 vs PCV7	[125]	1,84 [1,57; 2,16]	1,17 [1,00; 1,38]	0,45 [0,23; 0,68]	1,57 [1,25; 1,97]
	[134]	2,07 [1,87; 2,30]	0,89 [0,79; 0,99]	0,84 [0,69; 1,00]	2,33 [2,00; 2,70]
	[128][130]	3,26 [2,97; 3,59]	0,64 [0,58; 0,71]	1,63 [1,49; 1,77]	5,09 [4,44; 5,84]
	[141][143]	3,69 [3,20; 4,24]	2,46 [2,13; 2,84]	0,41 [0,20; 0,61]	1,50 [1,23; 1,83]
	[151][152]	14,12 [12,45; 16,01]	3,56 [3,14; 4,05]	1,38 [1,20; 1,56]	3,97 [3,31; 4,75]
	[156][158]	5,94 [5,13; 6,89]	2,65 [2,29; 3,06]	0,81 [0,60; 1,01]	2,24 [1,82; 2,76]
	Meta-analiza		1,58 [0,95; 2,61]^	0,92 [0,51; 1,34]	2,52 [1,66; 3,82]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-0,44 [-0,98; 0,10]	0,64 [0,37; 1,11]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p<0,0001 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMC osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A. (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMC= -0,44 [-0,98; 0,10]; iloraz GMC=0,64 [0,37; 1,11]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki, pomimo nieobecności antygenu serotypu 19A. w szczepionce PHiD-CV.

Przedstawione wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na wykazane w ramach porównania pośredniego istotne statystycznie różnice w immunogenności szczepionki PCV7 między porównywanymi ramionami badań, które mogą odzwierciedlać różnice metodologiczne między uwzględnionymi badaniami.

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.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT)

Do analizy surogatu włączono wyniki z 9 randomizowanych badań klinicznych [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [156]-[158], uwzględnionych w publikacjach [89]; [102]; [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [156], [158].

Tabela 129. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A.

Porównanie	Badanie	GMT [95% CI]		WMD dla Ln(GMT) [95% CI]*	Iloraz GMT [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[89]	40,9 [31,4; 53,3]	83,3 [51,6; 134,3]	-0,71 [-1,26; -0,16]	0,49 [0,29; 0,84]
	[102] + Meningitec	137,7 [94,2; 201,5]	231,5 [155,1; 345,4]	-0,52 [-1,07; 0,03]	0,59 [0,34; 1,03]
	[102] + NeisVac-C	155,2 [107,6; 223,7]	231,5 [155,1; 345,4]	-0,40 [-0,94; 0,14]	0,67 [0,39; 1,15]
	[102] + Hib-MenC	100,9 [65,9; 154,6]	231,5 [155,1; 345,4]	-0,83 [-1,42; -0,25]	0,44 [0,25; 0,77]
	[104] - populacja polska	60,5 [40,7; 89,9]	175,1 [87,2; 351,6]	-1,06 [-1,86; -0,26]	0,35 [0,16; 0,77]
	[110][112]	25,4 [17,1; 37,8]	33,0 [21,4; 50,8]	-0,26 [-0,85; 0,32]	0,77 [0,43; 1,38]
	[116][122]	188,9 [139,8; 255,3]	358,0 [213,4; 600,5]	-0,64 [-1,24; -0,04]	0,53 [0,29; 0,96]
	Meta-analiza		154,81 [35,26; 679,66]^	-0,60 [-0,82; -0,37]	0,55 [0,44; 0,69]
PCV13 vs PCV7	[125]	855,6 [485,3; 1 508,4]	28,6 [12,9; 63,6]	3,40 [2,42; 4,38]	29,92 [11,25; 79,56]
	[128][130]	1 228,0 [883,0; 1 708,0]	122,0 [74,0; 202,0]	2,31 [1,71; 2,91]	10,07 [5,56; 18,21]
	[133][134][136]	979,68 [783,04; 1 225,71]	100,35 [66,22; 152,08]	2,28 [1,81; 2,75]	9,76 [6,06; 15,72]
	[156][158]	2 208,0 [1 613,7; 3 020,6]	492,0 [290,8; 830,8]	1,50 [0,89; 2,11]	4,49 [2,44; 8,26]
	Meta-analiza		115,20 [11,23; 1 181,58]^	2,31 [1,60; 3,02]	10,05 [4,96; 20,39]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-2,91 [-3,65; -2,16]	0,05 [0,03; 0,11]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMT osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A. na korzyść szczepionki PCV13** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMT= -2,91 [-3,65; -2,16]; iloraz GMT=0,05 [0,03; 0,11]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. **Jest to związane z nieobecnością antygeny pneumokokowego serotypu 6A. w szczepionce PHiD-CV.**

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMT w grupie PCV7 między

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego i wiarygodnością otrzymanych wyników.

Tabela 130. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A.

Porównanie	Badanie	GMT [95% CI]		WMD dla Ln(GMT) [95% CI]*	Iloraz GMT [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[89]	8,6 [7,1; 10,5]	4,5 [3,9; 5,3]	0,65 [0,40; 0,90]	1,91 [1,49; 2,45]
	[102] + Meningitec	11,2 [8,1; 15,4]	4,1 [3,9; 4,2]	1,00 [0,68; 1,33]	2,73 [1,98; 3,76]
	[102] + NeisVac-C	8,4 [6,4; 11,0]	4,1 [3,9; 4,2]	0,72 [0,44; 0,99]	2,05 [1,57; 2,68]
	[102] + Hib-MenC	7,1 [5,6; 9,0]	4,1 [3,9; 4,2]	0,55 [0,31; 0,79]	1,73 [1,36; 2,20]
	[104] - populacja polska	10,1 [7,8; 13,1]	4,0 [4,0; 4,0]	0,93 [0,67; 1,19]	2,53 [2,53; 2,53]
	[110][112]	8,0 [6,3; 10,2]	4,9 [4,4; 5,4]	0,49 [0,23; 0,75]	1,63 [1,26; 2,11]
	[116][122]	10,9 [8,4; 14,3]	5,3 [4,2; 6,7]	0,72 [0,37; 1,08]	2,06 [1,45; 2,91]
	Meta-analiza		4,11 [4,02; 4,20]^	0,71 [0,57; 0,85]	2,19 [2,00; 2,40]
PCV13 vs PCV7	[125]	42,0 [20,1; 87,8]	5,2 [3,8; 7,1]	2,09 [1,29; 2,89]	8,08 [3,65; 17,88]
	[128][130]	442,0 [361,0; 543,0]	7,0 [5,0; 9,0]	4,15 [3,79; 4,50]	63,14 [44,29; 90,02]
	[133][134][136]	151,94 [105,16; 219,52]	6,53 [5,01; 8,50]	3,15 [2,69; 3,60]	23,27 [14,84; 36,47]
	[156][158]	239,0 [183,5; 309,9]	7,0 [5,0; 8,9]	3,53 [3,14; 3,92]	34,14 [23,30; 50,04]
	Meta-analiza		6,44 [5,57; 7,43]^	3,29 [2,56; 4,02]	26,82 [12,93; 55,65]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-2,58 [-3,33; -1,83]	0,08 [0,04; 0,17]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p<0,0001 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMT osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A. na korzyść szczepionki PCV13** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMT= -2,58 [-3,33; -1,83]; iloraz GMT=0,08 [0,04; 0,17]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. **Jest to związane z nieobecnością antygeny pneumokokowego serotypu 19A. w szczepionce PHiD-CV.**

Przedstawione wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na wykazane w ramach porównania pośredniego istotne statystycznie różnice w immunogenności szczepionki PCV7 między porównywanymi ramionami badań, które mogą odzwierciedlać różnice metodologiczne między uwzględnionymi badaniami.

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.

Podsumowując, przeprowadzona analiza wykazała istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą immunogenność szczepionki 10-walentnej (PHiD-CV), w porównaniu do szczepionki 13-walentnej (PCV13), w ramach przeprowadzonego poprzez szczepionkę 7-walentną (PCV7) porównania pośredniego, w odniesieniu do mniejszego odsetka dzieci, który osiągnął zakładane minimalne stężenie ochronne i aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał oraz wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) i wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi 6A. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Analiza wykazała również istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą immunogenność szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13) w zakresie odsetka dzieci, który osiągnął aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał oraz wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi 19A. w analizowanym okresie obserwacji. Wynika to z faktu, że szczepionka PHiD-CV, w odróżnieniu od szczepionki PCV13, nie zawiera wymienionych powyżej serotypów. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku zakładanego minimalnego stężenia ochronnego i wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał anti-19A, szczepionka PHiD-CV okazała się równie immunogenna ($p > 0,05$), w porównaniu do szczepionki PCV13, w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki.

7.1.2. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, w schemacie trzech dawek do 6. miesiąca życia

Do analizy profilu bezpieczeństwa włączono wyniki 17 randomizowanych badań klinicznych [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161], uwzględnionych w referencjach [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [136]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [147], [148]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161].

W celu ujednolicenia zapisu w całej analizie, w tabeli podano wyniki cząstkowe i wyniki meta-analiz dla porównań bezpośrednich szczepionek PHiD-CV i PCV7 oraz szczepionek PCV13 i PCV7 obliczone w programie StatsDirect, jedynie wynik porównania pośredniego pochodzi z modelu do porównań pośrednich (model opracowany przez ██████████).

Okres obserwacji w poszczególnych badaniach wyniósł 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148]; lub 15 dni [125], [127].

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Ból w miejscu iniekcji

Tabela 131. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji; okres obserwacji – 4-15 dni po zaszczepieniu.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
Ból w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki				
PHiD-CV vs PCV7	[85]	498/ 1 230 (40,5)	137/ 415 (33,0)	1,23 [1,06; 1,43]
	[92]	22/ 70 (31,4)	11/ 64 (17,2)	1,83 [0,99; 3,47]
	[95][105]	146/ 381 (38,3)	120/ 386 (31,1)	1,23 [1,01; 1,50]
	[103]	206/ 299 (68,9)	65/ 100 (65,0)	1,06 [0,91; 1,27]
	[110][112]	159/ 260 (61,2)	142/ 260 (54,6)	1,12 [0,97; 1,30]
	[116]	165/ 371 (44,5)	59/ 129 (45,7)	0,97 [0,79; 1,22]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[125][127]	41/ 119 (34,5)	54/ 124 (43,5)	0,79 [0,57; 1,08]
	[128][130]	88/ 267 (33,0)	87/ 267 (32,6)	1,01 [0,79; 1,29]
	[133][136]	192/ 264 (72,7)	195/ 270 (72,2)	1,01 [0,91; 1,12]
	[138][140]	42/ 199 (21,1)	38/ 205 (18,5)	1,14 [0,77; 1,68]
	[141][143]	25/ 80 (31,3)	26/ 76 (34,2)	0,91 [0,58; 1,43]
	[145]	98/ 256 (38,3)	99/ 257 (38,5)	0,99 [0,80; 1,24]
	[151][152]	217/ 347 (62,5)	207/ 347 (59,7)	1,05 [0,93; 1,18]
	[147][148]	774/ 1 229 (63,0)	142/ 212 (67,0)	0,94 [0,85; 1,05]
	[155]	87*/ 145 (60,0)	93*/ 156 (59,4)	1,01 [0,83; 1,21]
	[156][158]	23/ 72 (31,9)	26/ 76 (34,2)	0,93 [0,59; 1,47]
	[161]	136*/ 275 (49,5)	117*/ 270 (43,3)	1,14 [0,95; 1,37]
Meta-analiza				1,00 [0,95; 1,06]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,14 [1,03; 1,26]
Ból w miejscu iniekcji po 2. dawce szczepionki				
PHiD-CV vs PCV7	[85]	393/ 1 217 (32,3)	131/ 414 (31,6)	1,02 [0,87; 1,21]
	[92]	18/ 68 (26,5)	16/ 64 (25,0)	1,06 [0,60; 1,89]
	[95][105]	128/ 379 (33,8)	121/ 385 (31,4)	1,07 [0,88; 1,32]
	[103]	186/ 299 (62,2)	61/ 100 (61,0)	1,02 [0,86; 1,24]
	[110][112]	120/ 260 (46,2)	104/ 260 (40,0)	1,15 [0,95; 1,41]
	[116]	103/ 366 (28,1)	37/ 127 (29,1)	0,97 [0,71; 1,34]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[125][127]	31/ 110 (28,2)	43/ 118 (36,4)	0,77 [0,53; 1,13]
	[128][130]	73/ 250 (29,2)	76/ 241 (31,5)	0,93 [0,71; 1,21]
	[133][136]	154/ 200 (77,0)	164/ 216 (75,9)	1,01 [0,91; 1,13]
	[138][140]	39/ 182 (21,4)	29/ 180 (16,1)	1,33 [0,87; 2,05]
	[141][143]	17/ 72 (23,6)	17/ 76 (22,4)	1,06 [0,59; 1,89]
	[145]	74/ 223 (33,2)	95/ 225 (42,2)	0,79 [0,62; 1,00]
	[151][152]	126/ 284 (44,4)	124/ 282 (44,0)	1,01 [0,84; 1,21]
	[147][148]	676/ 1 021 (66,2)	114/ 176 (64,8)	1,02 [0,92; 1,16]
	[155]	73*/ 137 (53,3)	78*/ 145 (53,8)	0,99 [0,80; 1,23]
	[156][158]	23/ 60 (38,3)	24/ 64 (37,5)	1,02 [0,65; 1,60]
	[161]	103*/ 227 (45,4)	108*/ 232 (46,6)	0,97 [0,80; 1,19]
Meta-analiza				0,98 [0,92; 1,04]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,06 [0,96; 1,18]

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.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
Ból w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki				
PHiD-CV vs PCV7	[85]	324/ 1 216 (26,6)	117/ 411 (28,5)	0,94 [0,78; 1,12]
	[92]	14/ 68 (20,6)	13/ 64 (20,3)	1,01 [0,52; 1,97]
	[95][105]	123/ 370 (33,2)	100/ 375 (26,7)	1,25 [1,00; 1,56]
	[103]	173/ 298 (58,1)	56/ 100 (56,0)	1,04 [0,86; 1,28]
	[110][112]	87/ 259 (33,6)	73/ 260 (28,1)	1,20 [0,92; 1,55]
	[116]	96/ 365 (26,3)	40/ 126 (31,7)	0,83 [0,61; 1,14]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[125][127]	26/ 107 (24,3)	30/ 117 (25,6)	0,95 [0,60; 1,49]
	[128][130]	62/ 229 (27,1)	47/ 221 (21,3)	1,27 [0,92; 1,77]
	[133][136]	140/ 178 (78,7)	140/ 173 (80,9)	0,97 [0,87; 1,08]
	[138][140]	18/ 170 (10,6)	25/ 175 (14,3)	0,74 [0,42; 1,30]
	[141][143]	13/ 67 (19,4)	12/ 67 (17,9)	1,08 [0,54; 2,17]
	[145]	76/ 210 (36,2)	66/ 206 (32,0)	1,13 [0,87; 1,48]
	[151][152]	76/ 204 (37,3)	76/ 200 (38,0)	0,98 [0,76; 1,26]
	[147][148]	548/ 921 (59,5)	101/ 156 (64,7)	0,92 [0,82; 1,05]
	[155]	64*/ 134 (48,1)	64*/ 134 (47,4)	1,00 [0,78; 1,29]
	[156][158]	15/ 64 (23,4)	16/ 59 (27,1)	0,86 [0,47; 1,58]
	[161]	104*/ 217 (47,9)	90*/ 215 (41,9)	1,14 [0,93; 1,41]
	Meta-analiza			
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,84 [0,74; 0,95]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano, że **szczepienie szczepionką 10-walentną istotnie statystycznie zwiększało ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji po 1. dawce w porównaniu do szczepionki 13-walentnej** ($0,01 < p < 0,05$) w okresie obserwacji 4-15 dni po zaszczepieniu. Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p=0,006$). Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bólu w miejscu iniekcji po 2. dawce szczepionek ($p > 0,05$) w analizowanym okresie obserwacji. Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p=0,26$). Z kolei, wykazano, że **szczepienie szczepionką 10-walentną istotnie statystycznie zmniejszało ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji po 3. dawce w porównaniu do szczepionki 13-walentnej** ($0,001 < p < 0,01$) w okresie obserwacji 4-15 dni po zaszczepieniu. Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p=0,09$).

Zaczerwienienie w miejscu iniekcji

Tabela 132. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiło zaczerwienienie w miejscu iniekcji; okres obserwacji – 4-15 dni po zaszczepieniu.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
------------	---------	---------------------------	--	-----------------

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki				
PHiD-CV vs PCV7	[85]	533/ 1 230 (43,3)	193/ 415 (46,5)	0,93 [0,83; 1,06]
	[92]	39/ 70 (55,7)	30/ 64 (46,9)	1,19 [0,85; 1,68]
	[95][105]	171/ 381 (44,9)	155/ 386 (40,2)	1,12 [0,95; 1,32]
	[103]	199/ 299 (66,6)	65/ 100 (65,0)	1,02 [0,88; 1,22]
	[110][112]	134/ 260 (51,5)	120/ 260 (46,2)	1,12 [0,94; 1,33]
	[116]	201/ 371 (54,2)	72/ 129 (55,8)	0,97 [0,82; 1,17]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[125][127]	25/ 119 (21,0)	24/ 124 (19,4)	1,09 [0,66; 1,78]
	[128][130]	75/ 266 (28,2)	99/ 272 (36,4)	0,77 [0,60; 0,99]
	[133][136]	72/ 202 (35,6)	72/ 223 (32,3)	1,10 [0,85; 1,44]
	[138][140]	30/ 197 (15,2)	30/ 199 (15,1)	1,01 [0,64; 1,60]
	[141][143]	26/ 77 (33,8)*	22/ 76 (28,9)*	1,17 [0,73; 1,87]
	[145]	114/ 256 (44,5)	122/ 266 (46,9)	0,97 [0,80; 1,17]
	[151][152]	42/ 333 (12,6)	45/ 339 (13,3)	0,95 [0,64; 1,40]
	[147][148]	240/ 1 067 (22,5)	41/ 180 (22,8)	0,99 [0,75; 1,33]
	[155]	15*/ 145 (10,3)	21*/ 156 (13,4)	0,77 [0,42; 1,42]
	[156][158]	27/ 72 (37,5)	22/ 75 (29,3)	1,28 [0,81; 2,03]
	[161]	56*/ 255 (22,0)	48*/ 251 (19,1)	1,15 [0,82; 1,62]
Meta-analiza				0,99 [0,90; 1,09]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,03 [0,92; 1,16]
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 2. dawce szczepionki				
PHiD-CV vs PCV7	[85]	568/ 1 217 (46,7)	215/ 414 (51,9)	0,90 [0,81; 1,01]
	[92]	30/ 68 (44,1)	29/ 64 (45,3)	0,97 [0,67; 1,43]
	[95][105]	178/ 379 (47,0)	164/ 385 (42,6)	1,10 [0,94; 1,29]
	[103]	204/ 299 (68,2)	59/ 100 (59,0)	1,16 [0,98; 1,41]
	[110][112]	131/ 260 (50,4)	121/ 260 (46,5)	1,08 [0,91; 1,29]
	[116]	150/ 366 (41,0)	61/ 127 (48,0)	0,85 [0,69; 1,07]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[125][127]	18/ 111 (16,2)	21/ 118 (17,8)	0,91 [0,52; 1,60]
	[128][130]	85/ 247 (34,4)	118/ 252 (46,8)	0,73 [0,59; 0,91]
	[133][136]	70/ 155 (45,2)	62/ 164 (37,8)	1,19 [0,92; 1,55]
	[138][140]	43/ 181 (23,8)	36/ 180 (20,0)	1,19 [0,81; 1,76]
	[141][143]	12/ 70 (17,1)*	15/ 74 (20,3)*	0,85 [0,43; 1,65]
	[145]	126/ 236 (53,4)	140/ 241 (58,1)	0,92 [0,78; 1,08]
	[151][152]	38/ 275 (13,8)	50/ 280 (17,9)	0,77 [0,53; 1,14]
	[147][148]	280/ 838 (33,4)	46/ 153 (30,1)	1,11 [0,87; 1,45]
	[155]	13*/ 137 (9,3)	18*/ 145 (12,4)	0,76 [0,39; 1,48]
	[156][158]	20/ 61 (32,8)	26/ 65 (38,5)	0,82 [0,51; 1,30]
	[161]	72*/ 211 (34,1)	67*/ 217 (30,9)	1,11 [0,84; 1,45]
Meta-analiza				0,95 [0,87; 1,04]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,95 [0,85; 1,06]
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki				
PHiD-CV vs PCV7	[85]	563/ 1 216 (46,3)	187/ 411 (45,5)	1,02 [0,90; 1,15]
	[92]	24/ 68 (35,3)	27/ 64 (42,2)	0,84 [0,54; 1,28]
	[95][105]	169/ 370 (45,7)	172/ 375 (45,9)	1,00 [0,85; 1,16]
	[103]	209/ 298 (70,1)	70/ 100 (70,0)	1,00 [0,87; 1,18]
	[110][112]	119/ 259 (45,9)	121/ 260 (46,5)	0,99 [0,82; 1,19]
	[116]	156/ 365 (42,7)	53/ 126 (42,1)	1,02 [0,81; 1,30]
	Meta-analiza			
PCV13	[125][127]	19/ 107 (17,8)	23/ 117 (19,7)	0,90 [0,52; 1,55]

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.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
vs PCV7	[128][130]	83/ 238 (34,9)	92/ 231 (39,8)	0,88 [0,69; 1,11]
	[133][136]	64/ 131 (48,9)	59/ 118 (50,0)	0,98 [0,76; 1,26]
	[138][140]	46/ 172 (26,7)	39/ 172 (22,7)	1,18 [0,82; 1,71]
	[141][143]	15/ 66 (22,7)*	9/ 65 (13,8)*	1,64 [0,79; 3,45]
	[145]	126/ 226 (55,8)	132/ 223 (59,2)	0,94 [0,80; 1,10]
	[151][152]	20/ 192 (10,4)	19/ 195 (9,7)	1,07 [0,59; 1,92]
	[147][148]	307/ 814 (37,7)	54/ 137 (39,4)	0,96 [0,77; 1,21]
	[155]	14*/ 134 (10,7)	19*/ 134 (14,0)	0,74 [0,39; 1,39]
	[156][158]	19/ 63 (30,2)	16/ 61 (26,2)	1,15 [0,66; 2,02]
	[161]	63*/ 203 (31,0)	69*/ 198 (34,8)	0,89 [0,67; 1,18]
Meta-analiza				0,96 [0,88; 1,05]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,05 [0,94; 1,17]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji po:

- 1. dawce szczepionki ($p > 0,05$; analiza nie wykazała heterogeniczności danych, $p = 0,59$),
- 2. dawce szczepionki ($p > 0,05$; analiza nie wykazała heterogeniczności danych, $p = 0,37$),
- 3. dawce szczepionki ($p > 0,05$; analiza nie wykazała heterogeniczności danych, $p = 0,42$),

w okresie obserwacji 4-15 dni po każdym szczepieniu.

Obrzęk w miejscu iniekcji

Tabela 133. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpił obrzęk w miejscu iniekcji; okres obserwacji – 4-15 dni po zaszczepieniu.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
Obrzęk w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki				
PHiD-CV vs PCV7	[85]	418/ 1 230 (34,0)	140/ 415 (33,7)	1,01 [0,86; 1,18]
	[92]	23/ 70 (32,9)	17/ 64 (26,6)	1,24 [0,74; 2,10]
	[95][105]	133/ 381 (34,9)	108/ 386 (28,0)	1,25 [1,01; 1,54]
	[103]	153/ 299 (51,2)	56/ 100 (56,0)	0,91 [0,75; 1,14]
	[110][112]	145/ 260 (55,8)	113/ 260 (43,5)	1,28 [1,08; 1,53]
	[116]	131/ 371 (35,3)	46/ 129 (35,7)	0,99 [0,76; 1,31]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[125][127]	26/ 119 (21,8)	24/ 124 (19,4)	1,13 [0,69; 1,84]
	[128][130]	75/ 266 (28,2)	54/ 263 (20,5)	1,37 [1,01; 1,86]
	[133][136]	55/ 201 (27,4)	51/ 216 (23,6)	1,16 [0,83; 1,61]
	[138][140]	26/ 196 (13,3)	29/ 200 (14,5)	0,91 [0,56; 1,49]
	[141][143]	20/ 78 (25,6)*	9/ 76 (11,8)*	2,17 [1,08; 4,43]
	[145]	105/ 254 (41,3)	99/ 256 (38,7)	1,07 [0,86; 1,32]
	[151][152]	73/ 339 (21,5)	77/ 342 (22,5)	0,96 [0,72; 1,27]
	[147][148]	195/ 1 055 (18,5)	32/ 176 (18,2)	1,02 [0,73; 1,43]
[155]	20*/ 145 (13,9)	23*/ 156 (15,0)	0,94 [0,54; 1,62]	

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
	[156][158]	14/ 71 (19,7)	18/ 73 (24,7)	0,80 [0,43; 1,47]
	[161]	48*/ 252 (19,0)	36*/ 254 (14,2)	1,34 [0,91; 1,99]
	Meta-analiza			1,11 [0,99; 1,24]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,89 [0,78; 1,03]
Obrzęk w miejscu iniekcji po 2. dawce szczepionki				
PHiD-CV vs PCV7	[85]	450/ 1 217 (37,0)	154/ 414 (37,2)	0,99 [0,86; 1,15]
	[92]	19/ 68 (27,9)	13/ 64 (20,3)	1,38 [0,75; 2,55]
	[95][105]	132/ 379 (34,8)	113/ 385 (29,4)	1,19 [0,97; 1,46]
	[103]	163/ 299 (54,5)	51/ 100 (51,0)	1,07 [0,87; 1,35]
	[110][112]	135/ 260 (51,9)	125/ 260 (48,1)	1,08 [0,91; 1,28]
	[116]	109/ 366 (29,8)	38/ 127 (29,9)	1,00 [0,74; 1,37]
	Meta-analiza			1,06 [0,98; 1,16]
PCV13 vs PCV7	[125][127]	18/ 110 (16,4)	23/ 118 (19,5)	0,84 [0,48; 1,46]
	[128][130]	65/ 244 (26,6)	85/ 242 (35,1)	0,76 [0,58; 0,99]
	[133][136]	44/ 141 (31,2)	43/ 146 (29,5)	1,06 [0,75; 1,50]
	[138][140]	40/ 182 (22,0)	26/ 177 (14,7)	1,50 [0,96; 2,34]
	[141][143]	9/ 70 (12,9)	11/ 72 (15,3)	0,84 [0,38; 1,86]
	[145]	113/ 226 (50,0)	128/ 235 (54,5)	0,92 [0,77; 1,09]
	[151][152]	58/ 281 (20,6)	52/ 278 (18,7)	1,10 [0,79; 1,54]
	[147][148]	207/ 818 (25,3)	25/ 141 (17,7)	1,43 [0,997; 2,09]
	[155]	17*/ 137 (12,1)	20*/ 145 (13,8)	0,90 [0,50; 1,63]
	[156][158]	22/ 62 (35,5)	18/ 63 (28,6)	1,24 [0,75; 2,08]
	[161]	58*/ 206 (28,2)	49*/ 212 (23,1)	1,22 [0,88; 1,69]
Meta-analiza			1,03 [0,93; 1,14]	
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,05 [0,92; 1,20]
Obrzęk w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki				
PHiD-CV vs PCV7	[85]	453/ 1 216 (37,3)	136/ 411 (33,1)	1,13 [0,97; 1,32]
	[92]	20/ 68 (29,4)	16/ 64 (25,0)	1,18 [0,68; 2,06]
	[95][105]	143/ 370 (38,6)	137/ 375 (36,5)	1,06 [0,88; 1,27]
	[103]	151/ 298 (50,7)	53/ 100 (53,0)	0,96 [0,78; 1,20]
	[110][112]	133/ 259 (51,4)	118/ 260 (45,4)	1,13 [0,95; 1,35]
	[116]	108/ 365 (29,6)	44/ 126 (34,9)	0,85 [0,64; 1,14]
	Meta-analiza			1,06 [0,97; 1,16]
PCV13 vs PCV7	[125][127]	18/ 107 (16,8)	22/ 117 (18,8)	0,89 [0,51; 1,56]
	[128][130]	59/ 226 (26,1)	64/ 224 (28,6)	0,91 [0,68; 1,23]
	[133][136]	44/ 116 (37,9)	38/ 103 (36,9)	1,03 [0,73; 1,45]
	[138][140]	40/ 171 (23,4)	34/ 170 (20,0)	1,17 [0,78; 1,75]
	[141][143]	12/ 65 (18,5)*	3/ 65 (4,6)*	4,00 [1,29; 12,80]
	[145]	105/ 217 (48,4)	112/ 219 (51,1)	0,95 [0,78; 1,14]
	[151][152]	34/ 198 (17,2)	27/ 195 (13,8)	1,24 [0,78; 1,97]
	[147][148]	205/ 775 (26,4)	39/ 128 (30,5)	0,87 [0,66; 1,17]
	[155]	20*/ 134 (14,6)	13*/ 134 (9,7)	1,54 [0,81; 2,94]
	[156][158]	18/ 65 (27,7)	14/ 60 (23,3)	1,19 [0,66; 2,17]
	[161]	56*/ 203 (27,6)	51*/ 181 (28,2)	0,98 [0,71; 1,35]
Meta-analiza			1,02 [0,91; 1,13]	
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,06 [0,93; 1,22]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazało istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami

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.

w zakresie ryzyka wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji po:

- 1. dawce szczepionki ($p > 0,05$; analiza nie wykazała heterogeniczności danych, $p = 0,12$),
- 2. dawce szczepionki ($p > 0,05$; analiza nie wykazała heterogeniczności danych, $p = 0,43$),
- 3. dawce szczepionki ($p > 0,05$; analiza nie wykazała heterogeniczności danych, $p = 0,39$),

w okresie obserwacji 4-15 dni po każdym szczepieniu.

Ospałość

Tabela 134. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła ospałość; okres obserwacji – 4-15 dni po zaszczepieniu.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
Ospałość po 1. dawce szczepionki				
PHiD-CV vs PCV7	[85]	714/ 1 230 (58,0)	227/ 415 (54,7)	1,06 [0,96; 1,18]
	[92]	44/ 70 (62,9)	33/ 64 (51,6)	1,22 [0,91; 1,66]
	[95][105]	199/ 381 (52,2)	156/ 386 (40,4)	1,29 [1,11; 1,51]
	[103]	223/ 299 (74,6)	75/ 100 (75,0)	0,99 [0,88; 1,15]
	[110][112]	171/ 260 (65,8)	164/ 260 (63,1)	1,04 [0,92; 1,19]
	[116]	176/ 371 (47,4)	49/ 129 (38,0)	1,25 [0,99; 1,61]
Meta-analiza				1,11 [1,01; 1,21]
PCV13 vs PCV7	[125][127]	67/ 119 (56,3)	67/ 124 (54,0)	1,04 [0,83; 1,31]
	[128][130]	175/ 284 (61,6)	160/ 272 (58,8)	1,05 [0,92; 1,20]
	[133][136]	213/ 268 (79,5)	212/ 270 (78,5)	1,01 [0,93; 1,11]
	[138][140]	79/ 204 (38,7)	81/ 206 (39,3)	0,98 [0,77; 1,25]
	[141][143]	41/ 77 (53,2)	41/ 81 (50,6)	1,05 [0,78; 1,42]
	[145]	87/ 256 (34,0)	107/ 259 (41,3)	0,82 [0,66; 1,03]
	[151][152]	138/ 338 (40,8)	126/ 342 (36,8)	1,11 [0,92; 1,34]
	[147][148]	886/ 1 244 (71,2)	154/ 212 (72,6)	0,98 [0,90; 1,08]
	[155]	87*/ 154 (56,6)	81*/ 154 (52,4)	1,07 [0,88; 1,32]
	[156][158]	37/ 75 (49,3)	30/ 77 (39,0)	1,27 [0,88; 1,83]
	[161]	146*/ 273 (53,5)	138*/ 269 (51,3)	1,04 [0,89; 1,23]
Meta-analiza				1,02 [0,97; 1,07]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				
Ospałość po 2. dawce szczepionki				
PHiD-CV vs PCV7	[85]	578/ 1 217 (47,5)	187/ 414 (45,2)	1,05 [0,93; 1,19]
	[92]	37/ 68 (54,4)	29/ 64 (45,3)	1,20 [0,85; 1,71]
	[95][105]	176/ 379 (46,4)	161/ 385 (41,8)	1,11 [0,95; 1,30]
	[103]	172/ 298 (57,7)	57/ 100 (57,0)	1,01 [0,84; 1,25]
	[110][112]	141/ 260 (54,2)	143/ 260 (55,0)	0,99 [0,84; 1,15]
	[116]	97/ 366 (26,5)	35/ 128 (27,3)	0,97 [0,70; 1,36]
Meta-analiza				1,05 [0,97; 1,13]
PCV13 vs PCV7	[125][127]	47/ 111 (42,3)	55/ 118 (46,6)	0,91 [0,68; 1,21]
	[128][130]	139/ 258 (53,9)	171/ 256 (66,8)	0,81 [0,70; 0,93]
	[133][136]	161/ 203 (79,3)	147/ 200 (73,5)	1,08 [0,97; 1,21]
	[138][140]	74/ 189 (39,2)	68/ 187 (36,4)	1,08 [0,83; 1,40]
	[141][143]	30/ 73 (41,1)	33/ 76 (43,4)	0,95 [0,65; 1,38]
	[145]	61/ 215 (28,4)	73/ 227 (32,2)	0,88 [0,66; 1,17]
[151][152]	96/ 285 (33,7)	74/ 275 (26,9)	1,25 [0,97; 1,62]	

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
	[147][148]	663/ 993 (66,8)	112/ 177 (63,3)	1,06 [0,94; 1,20]
	[155]	48*/ 145 (32,8)	61*/ 157 (38,7)	0,85 [0,63; 1,15]
	[156][158]	17/ 59 (28,8)	16/ 61 (26,2)	1,10 [0,62; 1,96]
	[161]	102*/ 218 (46,8)	92*/ 221 (41,6)	1,12 [0,91; 1,39]
	Meta-analiza			
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,04 [0,95; 1,14]
Ospałość po 3. dawce szczepionki				
PHiD-CV vs PCV7	[85]	402/ 1 216 (33,1)	145/ 411 (35,3)	0,94 [0,81; 1,10]
	[92]	27/ 68 (39,7)	29/ 64 (45,3)	0,88 [0,59; 1,30]
	[95][105]	117/ 370 (31,6)	107/ 375 (28,5)	1,11 [0,89; 1,38]
	[103]	152/ 298 (51,0)	41/ 100 (41,0)	1,24 [0,97; 1,64]
	[110][112]	114/ 259 (44,0)	118/ 260 (45,4)	0,97 [0,80; 1,17]
	[116]	77/ 364 (21,2)	29/ 126 (23,0)	0,92 [0,64; 1,35]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[125][127]	37/ 107 (34,6)	48/ 107 (41,0)	0,77 [0,55; 1,07]
	[128][130]	119/ 240 (49,6)	119/ 241 (49,4)	1,00 [0,84; 1,20]
	[133][136]	117/ 164 (71,3)	104/ 149 (69,8)	1,02 [0,89; 1,18]
	[138][140]	37/ 175 (21,1)	47/ 174 (27,0)	0,78 [0,54; 1,14]
	[141][143]	27/ 66 (40,9)	26/ 70 (37,1)	1,10 [0,72; 1,68]
	[145]	46/ 194 (23,7)	58/ 204 (28,4)	0,83 [0,60; 1,16]
	[151][152]	40/ 199 (20,1)	40/ 195 (20,5)	0,98 [0,66; 1,45]
	[147][148]	501/ 864 (58,0)	71/ 138 (51,4)	1,13 [0,96; 1,35]
	[155]	53*/ 148 (35,7)	53*/ 144 (36,9)	0,97 [0,72; 1,32]
	[156][158]	18/ 61 (29,5)	12/ 57 (21,1)	1,40 [0,75; 2,64]
	[161]	69*/ 206 (33,5)	70*/ 203 (34,5)	0,97 [0,74; 1,27]
	Meta-analiza			
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,00 [0,89; 1,13]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami (szczepionka PHiD-CV vs szczepionka PCV13 – porównanie pośrednie przez wspólny komparator szczepionkę PCV7) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ospałości po:

- 1. dawce szczepionki ($p > 0,05$; analiza wykazała heterogeniczność danych, $p = 0,06$),
 - 2. dawce szczepionki ($p > 0,05$; analiza nie wykazała heterogeniczności danych, $p = 0,43$),
 - 3. dawce szczepionki ($p > 0,05$; analiza nie wykazała heterogeniczności danych, $p = 0,89$),
- w okresie obserwacji 4-15 dni po każdym szczepieniu.

Utrata apetytu

Tabela 135. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła utrata apetytu; okres obserwacji – 4-15 dni po zaszczepieniu.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
Utrata apetytu po 1. dawce szczepionki				
PHiD-CV	[85]	367/ 1 230 (29,8)	118/ 415 (28,4)	1,05 [0,88; 1,25]

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.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
vs PCV7	[92]	22/ 70 (31,4)	14/ 64 (21,9)	1,44 [0,82; 2,57]
	[95][105]	134/ 381 (35,2)	98/ 386 (25,4)	1,39 [1,11; 1,73]
	[103]	166/ 299 (55,5)	52/ 100 (52,0)	1,07 [0,87; 1,34]
	[110][112]	94/ 260 (36,2)	87/ 260 (33,5)	1,08 [0,85; 1,37]
	[116]	140/ 371 (37,7)	44/ 129 (34,1)	1,11 [0,85; 1,47]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[125][127]	36/ 118 (30,5)	39/ 124 (31,5)	0,97 [0,67; 1,41]
	[128][130]	89/ 269 (33,1)	81/ 267 (30,3)	1,09 [0,85; 1,40]
	[133][136]	125/ 228 (54,8)	108/ 238 (45,4)	1,21 [1,01; 1,45]
	[138][140]	64/ 204 (31,4)	74/ 207 (35,7)	0,88 [0,67; 1,15]
	[141][143]	39/ 78 (50,0)	45/ 81 (55,6)	0,90 [0,67; 1,21]
	[145]	60/ 243 (24,7)	58/ 251 (23,1)	1,07 [0,78; 1,46]
	[151][152]	191/ 343 (55,7)	194/ 347 (55,9)	1,00 [0,87; 1,14]
	[147][148]	569/ 1 164 (48,9)	98/ 200 (49,0)	1,00 [0,86; 1,17]
	[155]	41*/ 154 (26,6)	43*/ 154 (28,0)	0,95 [0,66; 1,37]
	[156][158]	23/ 71 (32,4)	22/ 76 (28,9)	1,12 [0,69; 1,82]
	[161]	107*/ 269 (39,8)	95*/ 258 (36,8)	1,08 [0,87; 1,34]
Meta-analiza				1,03 [0,96; 1,10]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,10 [0,98; 1,24]
Utrata apetytu po 2. dawce szczepionki				
PHiD-CV vs PCV7	[85]	289/ 1 217 (23,7)	97/ 414 (23,4)	1,01 [0,83; 1,24]
	[92]	15/ 68 (22,1)	14/ 64 (21,9)	1,01 [0,54; 1,91]
	[95][105]	111/ 379 (29,3)	120/ 385 (31,2)	0,94 [0,76; 1,17]
	[103]	117/ 298 (39,3)	28/ 100 (28,0)	1,40 [1,01; 2,00]
	[110][112]	73/ 260 (28,1)	85/ 260 (32,7)	0,86; 0,66; 1,11]
	[116]	82/ 366 (22,4)	28/ 128 (21,9)	1,02 [0,71; 1,51]
Meta-analiza				1,00 [0,90; 1,12]
PCV13 vs PCV7	[125][127]	25/ 110 (22,7)	27/ 118 (22,9)	0,99 [0,62; 1,59]
	[128][130]	84/ 249 (33,7)	84/ 245 (34,3)	0,98 [0,77; 1,26]
	[133][136]	106/ 177 (59,9)	91/ 174 (52,3)	1,15 [0,95; 1,38]
	[138][140]	88/ 189 (46,6)	84/ 191 (44,0)	1,06 [0,85; 1,32]
	[141][143]	37/ 73 (50,7)	46/ 82 (56,1)	0,90 [0,67; 1,21]
	[145]	39/ 211 (18,5)	57/ 218 (26,1)	0,71 [0,49; 1,01]
	[151][152]	135/ 281 (48,0)	131/ 282 (46,5)	1,03 [0,87; 1,23]
	[147][148]	456/ 940 (48,5)	81/ 164 (49,4)	0,98 [0,84; 1,17]
	[155]	49*/ 145 (33,8)	46*/ 157 (29,6)	1,15 [0,83; 1,61]
	[156][158]	16/ 59 (27,1)	28/ 63 (44,4)	0,61 [0,37; 99]
	[161]	102*/ 226 (45,1)	102*/ 229 (44,5)	1,01 [0,83; 1,24]
Meta-analiza				0,99 [0,93; 1,07]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,99 [0,87; 1,13]
Utrata apetytu po 3. dawce szczepionki				
PHiD-CV vs PCV7	[85]	205/ 1 216 (16,9)	90/ 411 (21,9)	0,77 [0,62; 0,96]
	[92]	13/ 68 (19,1)	12/ 64 (18,8)	1,02 [0,51; 2,05]
	[95][105]	89/ 370 (24,1)	96/ 375 (25,6)	0,94 [0,73; 1,21]
	[103]	113/ 298 (37,9)	19/ 100 (19,0)	2,00 [1,33; 3,10]
	[110][112]	59/ 259 (22,8)	59/ 260 (22,7)	1,00 [0,73; 1,38]
	[116]	55/ 364 (15,1)	28/ 126 (22,2)	0,68 [0,46; 1,03]
Meta-analiza				0,98 [0,75; 1,27]
PCV13 vs PCV7	[125][127]	29/ 107 (27,1)	36/ 117 (30,8)	0,88 [0,58; 1,33]
	[128][130]	78/ 236 (33,1)	68/ 225 (30,2)	1,09 [0,84; 1,43]

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)	[133][136]	87/ 147 (59,2)	81/ 136 (59,6)	0,99 [0,82; 1,21]
	[138][140]	66/ 178 (37,1)	64/ 178 (36,0)	1,03 [0,78; 1,36]
	[141][143]	30/ 69 (43,5)	39/ 75 (52,0)	0,84 [0,59; 1,18]
	[145]	45/ 194 (23,2)	42/ 199 (21,1)	1,10 [0,76; 1,59]
	[151][152]	85/ 202 (42,1)	82/ 200 (41,0)	1,03 [0,81; 1,29]
	[147][148]	407/ 845 (48,2)	72/ 144 (50,0)	0,96 [0,82; 1,16]
	[155]	56*/ 148 (37,9)	46*/ 144 (32,2)	1,18 [0,87; 1,63]
	[156][158]	14/ 61 (23,0)	16/ 57 (28,1)	0,82 [0,44; 1,51]
	[161]	103*/ 219 (47,0)	87*/ 204 (42,6)	1,10 [0,89; 1,37]
Meta-analiza				1,02 [0,94; 1,11]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,91 [0,78; 1,06]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazało istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ryzyka wystąpienia utraty apetytu po:

- 1. dawce szczepionki ($p > 0,05$; analiza nie wykazała heterogeniczności danych, $p = 0,10$),
 - 2. dawce szczepionki ($p > 0,05$; analiza nie wykazała heterogeniczności danych, $p = 0,91$),
 - 3. dawce szczepionki ($p > 0,05$; analiza nie wykazała heterogeniczności danych, $p = 0,21$),
- w okresie obserwacji 4-15 dni po każdym szczepieniu.

Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$

Tabela 136. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$; okres obserwacji – 4-15 dni po zaszczepieniu.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ po 1. dawce szczepionki				
PHiD-CV vs PCV7	[85]	451/ 1 230 (36,7)	125/ 415 (30,1)	1,22 [1,04; 1,44]
	[92]	33/ 70 (47,1)	32/ 64 (50,0)	0,94 [0,66; 1,34]
	[95][105]	141/ 381 (37,0)	95/ 386 (24,6)	1,50 [1,21; 1,87]
	[103]	190/ 299 (63,5)	54/ 100 (54,0)	1,18 [0,98; 1,46]
	[110][112]	63/ 260 (24,2)	40/ 260 (15,4)	1,58 [1,11; 2,25]
	[116]	93/ 371 (25,1)	23/ 129 (17,8)	1,41 [0,95; 2,13]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[125][127]	22/ 114 (19,3) [^]	21/ 121 (17,4) [^]	1,11 [0,65; 1,90]
	[128][130]	128/ 269 (47,6) [^]	107/ 266 (40,2) [^]	1,18 [0,98; 1,44]
	[133][136]	52/ 196 (26,5) [^]	43/ 203 (21,2) [^]	1,25 [0,88; 1,78]
	[138][140]	48/ 201 (23,9) [^]	42/ 204 (20,6) [^]	1,16 [0,81; 1,67]
	[141][143]	45/ 80 (56,3) [^]	40/ 78 (51,3) [^]	1,10 [0,82; 1,47]
	[145]	35/ 244 (14,3) [^]	26/ 250 (10,4) [^]	1,38 [0,86; 2,21]
	[151][152]	70/ 313 (22,4) [^]	77/ 324 (23,7) [^]	0,94 [0,71; 1,25]
	[147][148]	260/ 1 043 (24,9) [^]	48/ 173 (27,8) [^]	0,90 [0,70; 1,18]
	[155]	28*/ 154 (18,0) [^]	32*/ 154 (20,6) [^]	0,88 [0,56; 1,37]
	[156][158]	11/ 69 (15,9) [^]	9/ 72 (12,5) [^]	1,28 [0,58; 2,84]
	[161]	82*/ 262 (31,3) [^]	64*/ 253 (25,3) [^]	1,24 [0,94; 1,63]

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.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
Meta-analiza				1,10 [0,998; 1,21]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,16 [0,99; 1,36]
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ po 2. dawce szczepionki				
PHiD-CV vs PCV7	[85]	429/ 1 217 (35,3)	164/ 414 (39,6)	0,89 [0,77; 1,03]
	[92]	28/ 68 (41,2)	27/ 64 (42,2)	0,98 [0,65; 1,46]
	[95][105]	138/ 379 (36,4)	142/ 385 (36,9)	0,99 [0,82; 1,19]
	[103]	184/ 298 (61,7)	51/ 100 (51,0)	1,21 [0,99; 1,52]
	[110][112]	60/ 260 (23,1)	60/ 260 (23,1)	1,00 [0,73; 1,37]
	[116]	24/ 366 (6,6)	9/ 128 (7,0)	0,93 [0,46; 1,94]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[125][127]	26/ 102 (25,5)^	32/ 114 (28,1)^	0,91 [0,58; 1,41]
	[128][130]	137/ 248 (55,2)^	131/ 250 (52,4)^	1,05 [0,90; 1,24]
	[133][136]	66/ 146 (45,2)^	68/ 151 (45,0)^	1,00 [0,78; 1,29]
	[138][140]	62/ 181 (34,3)^	81/ 189 (42,9)^	0,80 [0,61; 1,03]
	[141][143]	40/ 73 (54,8)^	35/ 76 (46,1)^	1,19 [0,86; 1,65]
	[145]	44/ 212 (20,8)^	60/ 217 (27,6)^	0,75 [0,53; 1,05]
	[151][152]	29/ 263 (11,1)^	40/ 249 (16,1)^	0,69 [0,44; 1,07]
	[147][148]	317/ 830 (38,2)^	40/ 143 (28,0)	1,37 [1,05; 1,68]
	[155]	39*/ 145 (27,0)^	37*/ 157 (23,8)^	1,14 [0,77; 1,68]
	[156][158]	6/ 55 (10,9)^	8/ 61 (13,1)^	0,83 [0,32; 2,16]
	[161]	92*/ 213 (43,0)^	99*/ 223 (44,2)^	0,97 [0,79; 1,20]
Meta-analiza				0,99 [0,91; 1,08]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,98 [0,87; 1,11]
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ po 3. dawce szczepionki				
PHiD-CV vs PCV7	[85]	311/ 1 216 (25,6)	129/ 411 (31,4)	0,81 [0,69; 0,97]
	[92]	23/ 68 (33,8)	29/ 64 (45,3)	0,75 [0,48; 1,14]
	[95][105]	90/ 370 (24,3)	89/ 375 (23,7)	1,02 [0,79; 1,32]
	[103]	163/ 298 (54,7)	49/ 100 (49,0)	1,12 [0,90; 1,42]
	[110][112]	50/ 259 (19,3)	38/ 260 (14,6)	1,32 [0,90; 1,94]
	[116]	20/ 364 (5,5)	11/ 126 (8,7)	0,63 [0,32; 1,27]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[125][127]	22/ 101 (21,8)	24/ 113 (21,2)	1,03 [0,62; 1,70]
	[128][130]	122/ 242 (50,4)	88/ 232 (37,9)	1,33 [1,08; 1,64]
	[133][136]	57/ 123 (46,3)	43/ 106 (40,6)	1,14 [0,85; 1,55]
	[138][140]	42/ 172 (24,4)^	56/ 176 (31,8)^	0,77 [0,55; 1,08]
	[141][143]	24/ 66 (36,4)^	22/ 66 (33,3)^	1,09 [0,69; 1,74]
	[145]	56/ 201 (27,9)^	61/ 208 (29,3)^	0,95 [0,70; 1,29]
	[151][152]	14/ 181 (7,7)	25/ 172 (14,6)	0,53 [0,29; 0,98]
	[147][148]	246/ 764 (32,2)^	51/ 132 (38,6)^	0,83 [0,66; 1,07]
	[155]	40*/ 148 (27,2)^	39*/ 144 (26,8)^	1,00 [0,69; 1,45]
	[156][158]	8/ 59 (13,6)^	6/ 54 (9,3)^	1,22 [0,47; 3,19]
	[161]	79*/ 198 (39,9)^	85*/ 196 (43,5)^	0,92 [0,73; 1,16]
Meta-analiza				0,98 [0,85; 1,12]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,94 [0,82; 1,09]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ zsumowane wyniki dla poszczególnych zakresów wysokości gorączki.

Porównanie pośrednie między szczepionką PHiD-CV i szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazało istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia gorączki po:

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

- 1. dawce szczepionki ($p > 0,05$; analiza wykazała heterogeniczność danych, $p = 0,04$),
 - 2. dawce szczepionki ($p > 0,05$; analiza nie wykazała heterogeniczności danych, $p = 0,79$),
 - 3. dawce szczepionki ($p > 0,05$; analiza nie wykazała heterogeniczności danych, $p = 0,44$),
- w okresie obserwacji 4-15 dni po każdym szczepieniu.

Drażliwość

Tabela 137. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła drażliwość; okres obserwacji – 4-15 dni po zaszczepieniu.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
Drażliwość po 1. dawce szczepionki				
PHiD-CV vs PCV7	[85]	813/ 1 230 (66,1)	268/ 415 (64,6)	1,02 [0,95; 1,11]
	[92]	39/ 70 (55,7)	28/ 64 (43,8)	1,27 [0,91; 1,82]
	[95][105]	223/ 381 (58,5)	194/ 386 (50,3)	1,16 [1,02; 1,33]
	[103]	269/ 299 (90,0)	83/ 100 (83,0)	1,08 [1,00; 1,21]
	[110][112]	185/ 260 (71,2)	180/ 260 (69,2)	1,03 [0,92; 1,15]
	[116]	250/ 371 (67,4)	78/ 129 (60,5)	1,11 [0,96; 1,32]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[125][127]	79/ 118 (66,9)	88/ 124 (71,0)	0,94 [0,79; 1,12]
	[128][130]	117/ 275 (42,5)	120/ 266 (45,1)	0,94 [0,78; 1,14]
	[133][136]	259/ 289 (89,6)	249/ 290 (85,9)	1,04 [0,98; 1,11]
	[138][140]	94/ 202 (46,5)	105/ 211 (49,8)	0,94 [0,76; 1,14]
	[141][143]	52/ 80 (65,0)	56/ 80 (70,0)	0,93 [0,74; 1,15]
	[145]	142/ 261 (54,4)	139/ 265 (52,5)	1,04 [0,88; 1,22]
	[151][152]	287/ 345 (83,2)	277/ 347 (79,8)	1,04 [0,97; 1,12]
	[147][148]	1 123/ 1 300 (86,4)	198/ 226 (87,6)	0,99 [0,94; 1,05]
	[155]	124*/ 154 (80,3)	120*/ 154 (77,9)	1,03 [0,92; 1,16]
	[156][158]	38/ 77 (49,4)	56/ 79 (70,9)	0,70 [0,53; 0,90]
	[161]	142*/ 276 (51,4)	114*/ 267 (42,7)	1,20 [1,01; 1,45]
Meta-analiza				1,01 [0,96; 1,05]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,06 [0,99; 1,14]
Drażliwość po 2. dawce szczepionki				
PHiD-CV vs PCV7	[85]	748/ 1 217 (61,5)	256/ 414 (61,8)	0,99 [0,91; 1,09]
	[92]	32/ 68 (47,1)	26/ 64 (40,6)	1,16 [0,79; 1,72]
	[95][105]	217/ 379 (57,3)	193/ 385 (50,1)	1,14 [1,00; 1,30]
	[103]	238/ 298 (79,9)	73/ 100 (73,0)	1,09 [0,97; 1,27]
	[110][112]	176/ 260 (67,7)	165/ 260 (63,5)	1,07 [0,94; 1,21]
	[116]	167/ 366 (45,6)	63/ 128 (49,2)	0,93 [0,76; 1,15]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[125][127]	69/ 110 (62,7)	67/ 118 (56,8)	1,10 [0,89; 1,37]
	[128][130]	120/ 254 (47,2)	139/ 252 (55,2)	0,86 [0,72; 1,02]
	[133][136]	212/ 236 (89,8)	216/ 236 (91,5)	0,98 [0,92; 1,04]
	[138][140]	110/ 192 (57,3)	114/ 190 (60,0)	0,95 [0,81; 1,13]
	[141][143]	42/ 75 (56,0)	46/ 80 (57,5)	0,97 [0,74; 1,28]
	[145]	112/ 232 (48,3)	118/ 238 (49,6)	0,97 [0,81; 1,17]
	[151][152]	205/ 290 (70,7)	203/ 291 (69,8)	1,01 [0,91; 1,13]
	[147][148]	964/ 1 123 (85,8)	163/ 201 (81,1)	1,06 [0,99; 1,15]
	[155]	117*/ 145 (80,4)	124*/ 157 (79,2)	1,02 [0,91; 1,15]

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.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
	[156][158]	25/ 62 (40,3)	36/ 67 (53,7)	0,75 [0,51; 1,08]
	[161]	151*/ 234 (64,5)	150*/ 244 (61,5)	1,05 [0,91; 1,21]
	Meta-analiza			1,00 [0,96; 1,04]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,04 [0,98; 1,11]
Drażliwość po 3. dawce szczepionki				
PHiD-CV vs PCV7	[85]	623/ 1 216 (51,2)	228/ 411 (55,5)	0,92 [0,84; 1,03]
	[92]	26/ 68 (38,2)	20/ 64 (31,3)	1,22 [0,77; 1,97]
	[95][105]	158/ 370 (42,7)	138/ 375 (36,8)	1,16 [0,97; 1,39]
	[103]	225/ 298 (75,5)	64/ 100 (64,0)	1,18 [1,02; 1,41]
	[110][112]	137/ 259 (52,9)	138/ 260 (53,1)	1,00 [0,85; 1,17]
	[116]	122/ 364 (33,5)	47/ 126 (37,3)	0,90 [0,69; 1,19]
	Meta-analiza			1,04 [0,93; 1,15]
PCV13 vs PCV7	[125][127]	55/ 107 (51,4)	63/ 117 (53,8)	0,95 [0,74; 1,22]
	[128][130]	108/ 238 (45,4)	115/ 235 (48,9)	0,93 [0,77; 1,12]
	[133][136]	191/ 216 (88,4)	201/ 218 (92,2)	0,96 [0,90; 1,02]
	[138][140]	77/ 179 (43,0)	74/ 188 (39,4)	1,09 [0,86; 1,40]
	[141][143]	29/ 68 (42,6)	34/ 71 (47,9)	0,89 [0,61; 1,28]
	[145]	91/ 217 (41,9)	85/ 211 (40,3)	1,04 [0,83; 1,31]
	[151][152]	134/ 208 (64,4)	140/ 208 (67,3)	0,96 [0,83; 1,10]
	[147][148]	840/ 1 038 (80,9)	157/ 186 (84,4)	0,96 [0,90; 1,04]
	[155]	114*/ 148 (76,9)	103*/ 144 (71,2)	1,08 [0,94; 1,24]
	[156][158]	13/ 62 (21,0)	25/ 60 (41,7)	0,50 [0,28; 0,87]
	[161]	131*/ 229 (57,2)	130*/ 221 (58,8)	0,97 [0,83; 1,14]
Meta-analiza			0,97 [0,93; 1,01]	
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,21 [0,98; 1,49]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazało istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ryzyka wystąpienia drażliwości po:

- 1. dawce szczepionki ($p > 0,05$; analiza wykazała heterogeniczność danych, $p = 0,05$),
- 2. dawce szczepionki ($p > 0,05$; analiza nie wykazała heterogeniczności danych, $p = 0,21$),
- 3. dawce szczepionki ($p > 0,05$; analiza wykazała heterogeniczność danych, $p = 0,06$),

w okresie obserwacji 4-15 dni po każdym szczepieniu.

Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane raportowano w fazie aktywnej badań (okres przyjmowania szczepień pierwotnych). W badaniach [84]-[90], [91]-[93], [110]-[115], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [146]-[149] okres obserwacji wyniósł 3 miesiące, a w badaniach [94]-[102], [103]-[109], [116]-[122], [125]-[127], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161] okres obserwacji wyniósł 5 miesięcy.

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Tabela 138. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane (SAE); okres obserwacji – 3-5 miesięcy.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[85]	78/ 1 235 (6,3)	21/ 415 (5,1)	1,25 [0,79; 1,99]
	[92]	2/ 70 (2,9)	1/ 64 (1,6)	1,83 [0,24; 13,79]
	[95]	10/ 386 (2,6)	13/ 390 (3,3)	0,78 [0,35; 1,71]
	[103]	34/ 303 (11,2)	9/ 103 (8,7)	1,28 [0,66; 2,58]
	[110][112]	5/ 260 (1,9)	10/ 260 (3,8)	0,50 [0,18; 1,38]
	[116]	56/ 374 (15,0)	9/ 129 (7,0)	2,15 [1,12; 4,20]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	9/ 120 (7,50)	9/ 126 (7,14)	1,05 [0,44; 2,49]
	[130]	12/ 300 (4,00)	10/ 303 (3,30)	1,21 [0,54; 2,70]
	[136]	17/ 332 (5,12)	16/ 331 (4,83)	1,06 [0,55; 2,04]
	[140]	6/ 218 (2,75)	8/ 226 (3,54)	0,78 [0,29; 2,11]
	[141][143]	4/ 83 (4,82)	4/ 84 (4,76)	1,01 [0,29; 3,59]
	[151][152]	8/ 353 (2,27)	6/ 353 (1,70)	1,33 [0,49; 3,65]
	[147][148]	53/ 1 452 (3,65)	15/ 244 (6,15)	0,59 [0,34; 1,03]
	[155]	10/ 163 (6,13)	10/ 162 (6,17)	0,99 [0,44; 2,27]
	[158]	8/ 88 (9,09)	9/ 89 (10,11)	0,90 [0,37; 2,16]
	[161]	16/ 314 (5,10)	16/ 300 (5,33)	0,96 [0,49; 1,85]
	Meta-analiza			
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,34 [0,91; 1,98]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazało istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po 3 dawkach szczepionki (szczepienie pierwotne) w okresie obserwacji 3-5 miesięcy. Analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p=0,14$).

7.3.3. Podsumowanie wyników analizy klinicznej stosowania szczepionki PHiD-CV w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia

Wyniki analizy klinicznej stosowania szczepionki PHiD-CV, w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia uzyskane w analizie przedstawia tabela poniżej.

Tabela 139. Wyniki porównania pośredniego szczepionki PHiD-CV z PCV13 poprzez szczepionkę PCV7 w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca 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.

Analizowane przeciwciała	Badanie	RB/Peto OR [CI 95%] dla parametrów dychotomicznych lub WMD dla zlogarytmowanych wartości parametrów ciągłych (GMC, GMT)	Istotność statystyczna wyniku
Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał mierzonego testem ELISA			
Anty-1	[84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148][149]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158]	0,70 [0,20; 2,45]	NS
Anty-4		0,99 [0,98; 1,01]	NS
Anty-5		5,76 [4,55; 7,30]	IS na korzyść PHiD-CV
Anty-6B		0,93 [0,88; 0,98]	IS na korzyść PCV13
Anty-7F		0,79 [0,53; 1,18]	NS
Anty-9V		1,01 [1,00; 1,02]	NS
Anty-14		1,00 [0,99; 1,01]	NS
Anty-18C		1,00 [0,99; 1,01]	NS
Anty-19F		0,98 [0,97; 1,00]	NS
Anty-23F		0,93 [0,87; 0,99]	IS na korzyść PCV13
Anty-6A		[89]; [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130], [133], [134], [136]; [141], [143]; [148]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158]	0,42 [0,31; 0,56]
Anty-19A		1,38 [0,89; 2,14]	NS
Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie ≥ 8 mierzona w teście OPA			
Opsono-1	[84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133], [134]	0,41 [0,26; 0,64]	IS na korzyść PCV13
Opsono-4		0,99 [0,97; 1,02]	NS
Opsono-5		1,10 [0,71; 1,71]	NS
Opsono-6B		0,94 [0,90; 0,99]	IS na korzyść PCV13
Opsono-7F		2,95 [1,55; 5,61]	IS na korzyść PHiD-CV
Opsono-9V		1,00 [0,98; 1,02]	NS
Opsono-14		1,01 [0,99; 1,03]	NS
Opsono-18C		0,94 [0,90; 0,98]	IS na korzyść PCV13
Opsono-19F		1,02 [0,96; 1,08]	NS
Opsono-23F		0,95 [0,92; 0,99]	IS na korzyść PCV13
Opsono-6A		[89]; [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [134], [136]	0,63 [0,52; 0,76]
Opsono-19A		0,16 [0,10; 0,25]	IS na korzyść PCV13
Średnia geometryczna stężenia przeciwciał mierzona testem ELISA (GMC)			
Anty-1	[84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125]; [128], [130]; [133], [134]; [141], [143]; [149]; [151], [152]; [156], [158]	-0,95 [-1,61; -0,29]	IS na korzyść PCV13
Anty-4		-0,12 [-0,27; -0,03]	IS na korzyść PCV13
Anty-5		2,16 [1,90; 2,42]*	IS na korzyść PHiD-CV
Anty-6B		-0,30 [-0,51; -0,08]*	IS na korzyść PCV13
Anty-7F		-0,06 [-0,58; 0,46]	NS
Anty-9V		-0,37 [-0,51; -0,23]*	IS na korzyść PCV13
Anty-14		-0,30 [-0,46; -0,14]	IS na korzyść PCV13
Anty-18C		0,10 [-0,17; 0,37]	NS
Anty-19F		0,48 [-0,04; 0,99]	NS
Anty-23F		-0,55 [-0,74; -0,36]	IS na korzyść PCV13
Anty-6A		[89]; [102]; [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125]; [128], [130]; [134]; [141], [143]; [151], [152]; [156], [158]	-2,11 [-2,44; -1,78]
Anty-19A		-0,44 [-0,98; 0,10]*	NS
Średnia geometryczna miana opsonofagocytarne przeciwciał (GMT) mierzona w teście OPA			
Opsono-1	[84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [156]	-1,09 [-2,03; -0,15]	IS na korzyść PCV13
Opsono-4		0,02 [-0,22; 0,26]	NS
Opsono-5		-0,56 [-1,09; -0,03]	IS na korzyść PCV13
Opsono-6B		-0,78 [-1,08; -0,48]	IS na korzyść PCV13
Opsono-7F		0,15 [-0,82; 1,11]	NS
Opsono-9V		-0,15 [-0,47; 0,18]	NS

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Analizowane przeciwciała	Badanie	RB/Peto OR [CI 95%] dla parametrów dychotomicznych lub WMD dla zlogarytmowanych wartości parametrów ciągłych (GMC, GMT)	Istotność statystyczna wyniku
Opsono-14		-0,23 [-0,46; 0,00]	NS
Opsono-18C		-0,14 [-0,50; 0,23]*	NS
Opsono-19F		1,48 [1,09; 1,88]	IS na korzyść PHiD-CV
Opsono-23F		-1,43 [-1,70; -1,16]*	IS na korzyść PCV13
Opsono-6A	[89]; [102]; [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [156], [158]	-2,91 [-3,65; -2,16]	IS na korzyść PCV13
Opsono-19A		-2,58 [-3,33; -1,83]*	IS na korzyść PCV13

* wyniki należy traktować ze wzmożoną ostrożnością ze względu na istotne różnice w wartości ocenianego parametru między grupami wspólnego komparatora, tj. wartość parametru w grupie dzieci poddawanych szczepieniu z wykorzystaniem szczepionki PCV7, w ramach badań porównujących immunogenność szczepionek PHiD-CV z PCV7, jest istotnie różna od wartości parametru wśród dzieci poddawanych szczepieniom szczepionką PCV7 w ramach badań porównujących immunogenność szczepionek PCV13 z PCV7 (zaobserwowano heterogenność efektu grupy wspólnego komparatora). IS – istotność statystyczna, NS – nieistotność statystyczna.

Odpowiedź odpornościowa na antygeny zawarte w analizowanych szczepionkach była zróżnicowana. W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7 wykazano, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie trzech dawek (szczepienie pierwotne) przed osiągnięciem 6. miesiąca życia, zamiast szczepionki kontrolnej (PCV13), istotnie statystycznie zwiększyło odsetek dzieci, które osiągnęły zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA dla antygeny serotypu pneumokokowego 5. [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158]. Porównanie pośrednie wykazało również, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki kontrolnej (PCV13), istotnie statystycznie zredukowało odsetek dzieci, które osiągnęły zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA odnośnie do antygenów pneumokokowych serotypów 6B. i 23F. Natomiast, obie szczepionki PHiD-CV i PCV13 indukowały u podobnego odsetka zaszczepionych dzieci produkcję zakładanego minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał mierzonego w teście ELISA dla antygenów pneumokokowych serotypów: 1., 4., 7F., 9V., 14., 18C. i 19F. [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148], [149]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158]. **Zróżnicowaną odpowiedź odpornościową pomiędzy szczepionkami PHiD-CV i PCV13 na antygeny serotypów pneumokokowych: 5., 6B. i 23F. zawartych w obu szczepionkach można tłumaczyć tym, iż wykonano jedynie szczepienia pierwotne.** Zalecany schemat szczepienia w celu zapewnienia optymalnej ochrony składa się z 4 dawek, w przypadku obu szczepionek PHiD-CV i PCV13. W alternatywnym schemacie szczepienia można podać 2 dawki w ramach szczepień pierwotnych i 3. dawkę uzupełniającą [217], [218].

Wykazano również (porównanie pośrednie badań [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133], [134]), że zastosowanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki kontrolnej (PCV13), istotnie statystycznie zwiększyło odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 mierzoną w teście OPA przeciwciał anti-7F oraz

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.

istotnie statystycznie zmniejszyło odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 mierzoną w teście OPA przeciwciał: anty-1, anty-6B, anty-18C i anty-23F. Porównanie pośrednie wykazało także, że szczepionka PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki kontrolnej (PCV13), była równie immunogenna w zakresie aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 mierzonej w teście OPA przeciwciał: anty-4, anty-5, anty-9V, anty-14, anty-19F [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133], [134]. **Różnice między szczepionkami PHiD-CV i PCV13 w odniesieniu do aktywności opsonofagocytarnej wymienionych wcześniej antygenów również należy tłumaczyć brakiem pełnej aktywacji układu odpornościowego, spowodowanego niewykonaniem zalecanego cyklu szczepień** [217], [218].

Przeprowadzone pośrednie porównanie przez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 wykazało, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV13, wiązało się z istotnie statystycznie mniejszymi wartościami średniej geometrycznej stężenia (GMC) mierzonych w teście ELISA przeciwciał: anty-1, anty-4, anty-6B, anty-9V, anty-14 oraz anty-23F. Natomiast, podanie szczepionki PHiD-CV istotnie statystycznie zwiększało wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) mierzonych w teście ELISA przeciwciał anty-5 w odniesieniu do zastosowania szczepionki PCV13. W przypadku wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) mierzonych w teście ELISA pozostałych przeciwciał: anty-7F, anty-18C, anty-19F, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w immunogenności między porównywanymi szczepionkami [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125]; [128], [130]; [133], [134]; [141], [143]; [149]; [151], [152]; [156], [158].

Szczepienie niemowląt z wykorzystaniem szczepionki PHiD-CV wiązało się z istotnie statystycznie mniejszymi wartościami średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) mierzonych w teście OPA przeciwciał: anty-1, anty-5, anty-6B, anty-23F, oraz z istotnie statystycznie większymi wartościami średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) mierzonych w teście OPA przeciwciał anty-19F w odniesieniu do zastosowania szczepionki PCV13. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wartościach średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) mierzonych w teście OPA pozostałych przeciwciał: anty-4, anty-7F, anty-9V, anty-14 i anty-18C [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [156].

Analiza wykazała również istotnie statystycznie mniejszą immunogenność szczepionki 10-walentnej (PHiD-CV), w porównaniu do szczepionki 13-walentnej (PCV13), poprzez szczepionkę 7-walentną (PCV7), w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły wymagane minimalne stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA i aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał

mierzoną w teście OPA, jak również wartości średniej geometrycznej stężenia przeciwciał (GMC) mierzonej w teście ELISA i wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT) mierzonego w teście OPA skierowanych przeciwko serotypowi 6A. Szczepionka PHiD-CV była istotnie statystycznie mniej immunogenna, w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (poprzez szczepionkę PCV7), w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał mierzoną w teście OPA oraz do wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT) mierzonego w teście OPA skierowanych przeciwko serotypowi 19A. Mniejsza immunogenność szczepionki PHiD-CV względem szczepionki PCV13 może wynikać z faktu, iż szczepionka PHiD-CV, w odróżnieniu od szczepionki PCV13, nie zawiera wymienionych serotypów [217], [218]. Szczepionka PHiD-CV okazała się równie immunogenna, co szczepionka PCV13, jedynie w przypadku odsetka dzieci, które osiągnęły wymagane minimalne stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA i wartości średniej geometrycznej stężenia przeciwciał (GMC) mierzonej w teście ELISA skierowanych przeciwko serotypowi 19A., pomimo braku antygeny serotypu 19A. w składzie szczepionki PHiD-CV [89]; [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130], [133], [134], [136]; [141], [143]; [148]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158]. Zjawisko odporności krzyżowej istniejącej między serotypem 19F. obecnym w szczepionce PHiD-CV oraz serotypem 19A. obecnym w szczepionce PCV13 [391], [442], prawdopodobnie odpowiada za podobną immunogenność obu szczepionek w odniesieniu do serotypu 19A.

W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa wyniki porównania pośredniego danych z badań [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [136]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [147], [148]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] pokazały, że obie szczepionki są zbliżone do siebie w odniesieniu do częstości występowania: zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji oraz ospałości, drażliwości, utraty apetytu lub gorączki po każdej dawce szczepionki, jak również występowania bólu w miejscu iniekcji po 2. dawce szczepionki. Podanie szczepionki PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki PCV13, wywoływało istotnie statystycznie częściej ból w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki oraz wywoływało istotnie statystycznie rzadziej ból w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki w okresie obserwacji 4-15 dni do szczepienia. Porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazało również istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po 3 dawkach szczepionki (szczepienie pierwotne) w okresie obserwacji 3-5 miesięcy.

Należy podkreślić, że uzyskane wyniki pochodzą z porównania pośredniego, które zawsze jest obarczone pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodologicznym w postaci porównania poprzez komparator pośredni dwóch różnych doświadczeń klinicznych. Może się to następnie przełożyć na ograniczenie wiarygodności analizy otrzymanych wyników, stąd też siłę wnioskowania z tego porównania oceniono jako średnią.

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.

Zestawienie wyników przeprowadzonej syntezy jakościowej i ilościowej oraz proponowane wnioski dotyczące istotności klinicznej różnicy w immunogenności szczepionek PHiD-CV oraz PCV13 w odniesieniu do indukowania odpowiedzi immunologicznej wobec antygenów uwzględnionych serotypów *Streptococcus pneumoniae* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 140. Podsumowanie wyników analizy klinicznej stosowania szczepionki PHiD-CV w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7. Schemat szczepień pierwotnych: trzy dawki do 6. miesiąca życia (IS – istotność statystyczna, NS – brak istotności statystycznej, IK – istotność kliniczna, NK – brak istotności klinicznej, # - w ramach porównania pośredniego zidentyfikowano heterogenność wyników w grupie wspólnego komparatora).

Grupa serotypów <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotyp <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Prawdopodobieństwo osiągnięcia zakładanego minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał mierzonego testem ELISA (RB/Peto OR [95% CI])	Średnia geometryczna stężenia przeciwciał mierzonego testem ELISA (WMD [95% CI])	Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał mierzonego testem OPA (RB/Peto OR [95% CI])	Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnej przeciwciał mierzonego testem OPA (WMD [95% CI])	Postulowana istotność kliniczna wyników
Wspólne dla szczepionki PHiD-CV oraz PCV13	1.	NS 0,70 [0,20; 2,45]	IS na korzyść PCV13 -0,95 [-1,61; -0,29]	IS na korzyść PCV13 0,41 [0,26; 0,64]	IS na korzyść PCV13 -1,09 [-2,03; -0,15]	IK na korzyść PCV13
	4.	NS 0,99 [0,98; 1,01]	IS na korzyść PCV13 -0,12 [-0,27; -0,03]	NS 0,99 [0,97; 1,02]	NS 0,02 [-0,22; 0,26]	IK na korzyść PCV13
	5.	IS na korzyść PHiD-CV 5,76 [4,55; 7,30]	IS na korzyść PHiD-CV 2,16 [1,90; 2,42]*	NS 1,10 [0,71; 1,71]	IS na korzyść PCV13 -0,56 [-1,09; -0,03]	IK na korzyść PHiD-CV IK na korzyść PCV13
	6B.	IS na korzyść PCV13 0,93 [0,88; 0,98]	IS na korzyść PCV13 -0,30 [-0,51; -0,08]*	IS na korzyść PCV13 0,94 [0,90; 0,99]	IS na korzyść PCV13 -0,78 [-1,08; -0,48]	IK na korzyść PCV13
	7F.	NS 0,79 [0,53; 1,18]	NS -0,06 [-0,58; 0,46]	IS na korzyść PHiD-CV 2,95 [1,55; 5,61]	NS 0,15 [-0,82; 1,11]	IK na korzyść PHiD-CV
	9V.	NS 1,01 [1,00; 1,02]	IS na korzyść PCV13 -0,37 [-0,51; -0,23]*	NS 1,00 [0,98; 1,02]	NS -0,15 [-0,47; 0,18]	IK na korzyść PCV13
	14.	NS 1,00 [0,99; 1,01]	IS na korzyść PCV13 -0,30 [-0,46; -0,14]	NS 1,01 [0,99; 1,03]	NS -0,23 [-0,46; 0,00]	IK na korzyść PCV13
	18C.	NS 1,00 [0,99; 1,01]	NS 0,10 [-0,17; 0,37]	IS na korzyść PCV13 0,94 [0,90; 0,98]	NS -0,14 [-0,50; 0,23]*	IK na korzyść PCV13
	19F.	NS 0,98 [0,97; 1,00]	NS 0,48 [-0,04; 0,99]	NS 1,02 [0,96; 1,08]	IS na korzyść PHiD-CV 1,48 [1,09; 1,88]	IK na korzyść PHiD-CV
	23F.	IS na korzyść PCV13 0,93 [0,87; 0,99]	IS na korzyść PCV13 -0,55 [-0,74; -0,36]	IS na korzyść PCV13 0,95 [0,92; 0,99]	IS na korzyść PCV13 -1,43 [-1,70; -1,16]*	IK na korzyść PCV13
Uwzględnione wyłącznie w szczepionce PCV13	6A.	IS na korzyść PCV13 0,42 [0,31; 0,56]	IS na korzyść PCV13 -2,11 [-2,44; -1,78]	IS na korzyść PCV13 0,63 [0,52; 0,76]	IS na korzyść PCV13 -2,91 [-3,65; -2,16]	IK na korzyść PCV13
	19A.	NS 1,38 [0,89; 2,14]	NS -0,44 [-0,98; 0,10]*	IS na korzyść PCV13 0,16 [0,10; 0,25]	IS na korzyść PCV13 -2,58 [-3,33; -1,83]*	IK na korzyść PCV13

7.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

7.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

Zestawienie wyników porównania pośredniego szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 wykazało, że istotna klinicznie różnica w immunogenności mierzonej w teście ELISA i OPA porównywanych szczepionek dotyczyć będzie prawdopodobnie następujących serotypów *Streptococcus pneumoniae*: 1., 4., 6B., 9V., 14., 18C., 23F., 6A. i 19A. na korzyść szczepionki PCV13 oraz 7F. i 19F. na korzyść szczepionki PHiD-CV.

W odniesieniu do serotypu 5. odpowiedź odpornościowa porównywanych pośrednio szczepionek PHiD-CV i PCV13 jest zróżnicowana w zależności od zastosowanego testu ELISA lub OPA. Zatem, nie jest możliwa ocena czy obserwowana przewaga szczepionki PHiD-CV będzie występować w praktyce klinicznej.

Na uwagę zasługuje fakt, że obserwowane różnice w immunogenności porównywanych szczepionek wynikać mogą z ograniczeń przeprowadzonego porównania pośredniego.

7.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

Analizowano dwie szczepionki przeciwko pneumokokom:

- PHiD-CV - szczepionka 10-walentna, skoniugowana,
- PCV13 - szczepionka 13-walentna, skoniugowana (szczepionka referencyjna).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych oraz materiałów uzyskanych od Zamawiającego opracowanie nie odnaleziono żadnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektywności klinicznej i rzeczywistej (skuteczności klinicznej i rzeczywistej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) szczepionki 10-walentnej Synflorix® (PHiD-CV) względem szczepionki 13-walentnej Prevenar 13® (PCV13) w populacji ogólnej w analizowanym trzydawkowym schemacie szczepień pierwotnych oraz dawki uzupełniającej (3+1). W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego analizowanych schematów profilaktycznych z wykorzystaniem komparatora pośredniego w postaci szczepionki PCV7.

Do analizy schematu szczepień przeciwko pneumokokom wykonywanego w czterech dawkach (trzy dawki (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia oraz jedna dawka uzupełniająca w wieku 11-18 miesięcy życia) włączono wyniki pięciu randomizowanych badań klinicznych 10PN-PD-DIT-001 [84]-[90], 10PN-PD-DIT-011 [94]-[102], 10PN-PD-DIT-012 [103]-[109], 10PN-PD-DIT-027 [110]-[115], 10PN-PD-DIT-036 [116]-[122], dotyczących porównania szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV7. Ponadto, włączono referencję [105], w której przedstawiono surowe dane dotyczące profilu

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.

bezpieczeństwa badanych szczepionek z trzech uwzględnionych badań klinicznych [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109].

Do analizy schematu szczepień przeciwko pneumokokom wykonywanego w czterech dawkach (trzy dawki (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia oraz jedna dawka uzupełniająca w wieku 11-18 miesięcy życia) włączono wyniki jedenastu randomizowanych badań klinicznych [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161], dotyczących porównania szczepionki PCV13 ze szczepionką PCV7.

Ze względu na podobną: metodykę badań, charakterystykę populacji, schemat szczepień, analizowane punkty końcowe, okres obserwacji i ocenę w skali *Jadad*, możliwe jest przeprowadzenie porównania pośredniego wyników badań klinicznych o akronimach: 10PN-PD-DIT-001 [84]-[90], 10PN-PD-DIT-011 [94]-[102], 10PN-PD-DIT-012 [103]-[109], 10PN-PD-DIT-027 [110]-[115], 10PN-PD-DIT-036 [116]-[122] porównujących szczepionkę PHiD-CV ze szczepionką PCV7 z badaniami: [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161], porównującymi szczepionkę PCV13 ze szczepionką PCV7 w Aneksie (rozdział 18.4.) do niniejszego opracowania.

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 18.5. niniejszego opracowania.

Ostatecznie do analizy klinicznej porównującej szczepionkę PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawki uzupełniającej w wieku 11-18 miesięcy życia włączono wyniki 16 randomizowanych badań klinicznych [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161], z uwzględnieniem wyników z publikacji [87], [89]; [99], [101], [102]; [105]; [106]; [109]; [110]; [119], [121], [122] vs [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [147], [148], [149]; [151], [152]; [155]; [158]; [161].

W analizie wzięto pod uwagę następujące parametry kliniczne:

- odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne (to znaczy $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ lub $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$) stężenie ochronne poszczególnych przeciwciał mierzone w teście ELISA po 4. dawce szczepionki (uzupełniającej);
- odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną (określającej siłę opłaszczania antygeny przez przeciwciało) w mianie ≥ 8 poszczególnych przeciwciał ocenianą w teście OPA po

4. dawce szczepionki (uzupełniającej);

- stężenie przeciwciał po 4. dawce szczepionki (uzupełniającej) oceniane testem ELISA (średnia geometryczna stężenia poszczególnych przeciwciał; GMC);
- miano opsonofagocytarne poszczególnych przeciwciał po 4. dawce szczepionki (uzupełniającej) (średnia geometryczna miana poszczególnych przeciwciał; GMT) oceniane w teście OPA;
- profil bezpieczeństwa analizowanej immunoprofilaktyki (ryzyko wystąpienia: ciężkich działań niepożądanych, bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji oraz drażliwości, ospałości, gorączki lub utraty apetytu) po 4. dawce szczepionki (uzupełniającej).

W trakcie przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie skuteczności klinicznej (mierzonej ryzykiem zachorowania na: IChP, zapalenie płuc, AOM lub inne zakażenie pneumokokowe) szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13. Z tego względu porównanie analizowanych szczepionek oparto o parametry mierzące ich immunogenność (wymienione powyżej).

Ze względu na podobne metody przeprowadzenia badań, podobną populację oraz te same analizowane parametry kliniczne, możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego danych dla badań [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161]. Charakterystykę i porównanie badań klinicznych przydanych do porównania pośredniego umieszczono w rozdziale 18.4. Porównania pośrednie dotyczyły:

- odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał dla poszczególnych antygenów mierzone w teście ELISA po 4. dawce szczepionki (uzupełniającej); przeprowadzono porównanie pośrednie badań [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [149]; [151], [152]; [155]; [158],
- odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 poszczególnych przeciwciał mierzoną w teście OPA; przeprowadzono porównanie pośrednie badań [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136] po 4. dawce szczepionki (uzupełniającej),
- stężenia przeciwciał (GMC) dla poszczególnych antygenów mierzonego w teście ELISA po 4. dawce szczepionki (uzupełniającej); przeprowadzono porównanie pośrednie badań [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141], [143]; [145]; [149]; [151], [152]; [156], [158],
- miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT) mierzonego w teście OPA po 4. dawce szczepionki (uzupełniającej); przeprowadzono porównanie pośrednie badań [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [134], [136]; [156],
- odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [151], [152]; [155]; [158],

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.

aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 mierzona w teście OPA [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136], GMC mierzone w teście ELISA [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [156], [158] i GMT mierzone w teście OPA [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [134], [136]; [156] dla antygenów 6A. i 19A. po 4. dawce szczepionki (uzupełniającej); przeprowadzono meta-analizy danych z badań wymienionych powyżej;

- profilu bezpieczeństwa danych z badań [89], [105]; [99], [105]; [106]; [109]; [110]; [119] vs [127]; [128]; [133], [136]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [147], [148]; [151], [152]; [156], [158]; [161], dotyczących ryzyka wystąpienia po każdej dawce szczepionki: ciężkiego działania niepożądanego, bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki, drażliwości lub utraty apetytu po 4. dawce szczepionki (uzupełniającej).

W przypadku badania [103]-[109] opisanego w publikacji [105], wyniki przedstawiono oddzielnie dla populacji polskiej oraz filipińskiej. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki uzyskane w populacji polskiej.

W analizie nie uwzględniono wyników, w przypadku których podano jedynie zakres liczby zaszczepionych dzieci, ponieważ w takich przypadkach niemożliwe było przeprowadzenie obliczeń statystycznych.

W badaniu [146]-[149] podano jedynie wyniki dla serotypów wspólnych dla szczepionek PCV13 i PCV7, czyli serotypów: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.

7.2.1. Immunogenność szczepionki PHiD-CV w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7 w schemacie trzech dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawki uzupełniającej w 11.-18. miesiącu życia

Do analizy immunogenności porównującej szczepionkę PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawki uzupełniającej w 11.-18. miesiącu życia włączono wyniki 15 randomizowanych badań klinicznych [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161], z uwzględnieniem wyników z publikacji [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141], [143]; [145]; [149]; [151], [152]; [155]; [158].

W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, obliczenia przeprowadzono metodą 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).

W celu ujednolicenia zapisu w całej analizie, w tabeli podano wyniki cząstkowe i wyniki meta-analiz dla porównań bezpośrednich szczepionek PHiD-CV i PCV7 oraz szczepionek PCV13 i PCV7 obliczone w programie StatsDirect, jedynie wynik porównania pośredniego pochodzi z modelu do porównań pośrednich.

7.2.1.1. Immunogenność szczepionki PHiD-CV w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7 - minimalne stężenie ochronne przeciwciał

Do analizy surogatu włączono wyniki z 11 randomizowanych badań klinicznych [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [141]-[143], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], opisanych w referencjach [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [149]; [151], [152]; [155]; [158], w przypadku oceny immunogenności szczepionek (PHiD-CV, PCV13, PCV7) względem serotypów wspólnych: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. oraz wyniki z 10 randomizowanych badań klinicznych w przypadku oceny immunogenności szczepionek względem serotypów występujących tylko w szczepionkach PHiD-CV i PCV13, a nieobecnych w szczepionce PCV7: 1., 5., 7F., ponieważ w badaniu [146]-[149] nie podano wyników dotyczących tych serotypów.

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-1

Tabela 141. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 1.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	340/ 342 (99,4)	4/ 81 (4,9)	20,13 [8,27; 51,33]
	[99][102]	160/ 160 (100)	4/ 151 (2,6)	33,67 [15,07; 96,33]
	[106][106]	125/ 125 (100)	2/ 43 (4,7)	17,53 [6,44; 77,52]
	[110]	195/ 196 (99,5)	7/ 199 (3,5)	28,28 [14,05; 58,04]
	[119][122]	316/ 317 (99,7)	11/ 100 (11,0)	9,06 [5,35; 15,94]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	78*/ 78 (100)	2*/ 91 (2,2)	36,57 [12,96; 164,31]
	[143]	79*/ 79 (100)	4*/ 84 (5,0)	18,77 [8,56; 53,23]
	[151][152]	190*/ 193 (98,4)	6*/ 196 (3,1)	32,16 [15,10; 69,81]
	[155]	152*/ 152 (100)	4*/ 152 (2,7)	33,89 [15,17; 96,96]
	[158]	91*/ 91 (100)	1*/ 89 (1,3)	59,67 [16,32; 500,75]
	Meta-analiza			
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,62 [0,30; 1,27]

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.

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności szczepionek mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$). Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p = 0,04$).

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-4

Tabela 142. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 4.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	342/ 343 (99,7)	88/ 88 (100)	1,00 [0,99; 1,05]
	[99][102]	160/ 160 (100)	152/ 152 (100)	1,00 [0,98; 1,03]^
	[106][106]	125/ 125 (100)	43/ 43 (100)	1,00 [0,97; 1,09]^
	[110]	194/ 194 (100)	198/ 198 (100)	1,00 [0,98; 1,02]^
	[119][122]	317/ 317 (100)	102/ 102 (100)	1,00 [0,99; 1,04]^
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	76*/ 78 (97,4)	93*/ 94 (98,9)	0,98 [0,92; 1,04]
	[143]	78*/ 79 (98,7)	84*/ 84 (100)	0,99 [0,94; 1,04]
	[149]	1 055/ 1 061 (99,4)	172/ 173 (99,4)	1,00 [0,99; 1,03]
	[151][152]	193*/ 193 (100)	196*/ 196 (100)	1,00 [0,98; 1,02]^
	[155]	152*/ 152 (100)	152*/ 152 (100)	1,00 [0,97; 1,03]^
	[158]	91*/ 91 (100)	89*/ 89 (100)	1,00 [0,96; 1,04]^
Meta-analiza				1,00 [0,99; 1,005]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,00 [0,99; 1,01]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności szczepionek mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 4. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$). Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,69$).

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-5

Tabela 143. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w

7.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

przypadku szczepionki PCV13 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 5.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	340/ 342 (99,4)	5/ 82 (6,1)	16,30 [7,37; 37,77]
	[99][102]	158/ 160 (98,8)	11/ 150 (7,3)	13,47 [7,80; 23,84]
	[106][106]	124/ 125 (99,2)	3/ 43 (7,0)	14,22 [5,33; 41,32]
	[110]	191/ 191 (100)	4/ 195 (2,1)	43,44 [19,35; 124,59]
	[119][122]	317/ 317 (100)	39/ 102 (38,2)	2,60 [2,08; 3,40]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	78*/ 78 (100)	55*/ 78 (70,5)	1,41 [1,25; 1,67]
	[143]	79*/ 79 (100)	76*/ 84 (90,4)	1,10 [1,03; 1,21]
	[151][152]	195*/ 195 (100)	146*/ 196 (74,3)	1,34 [1,24; 1,47]
	[155]	152*/ 152 (100)	110*/ 152 (72,1)	1,38 [1,26; 1,54]
	[158]	91*/ 91 (100)	82*/ 89 (92,4)	1,08 [1,02; 1,18]
	Meta-analiza			
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				9,94 [3,07; 32,18]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano, że **istotnie statystycznie większy odsetek dzieci szczepionych szczepionką 10-walentną osiągnął minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 5.** w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($0,0001 < p < 0,001$). Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p < 0,0000$).

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-6B

Tabela 144. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	329/ 341 (96,5)	85/ 87 (97,7)	0,99 [0,96; 1,05]
	[99][102]	156/ 160 (97,5)	152/ 153 (99,3)	0,98 [0,94; 1,01]
	[106][106]	122/ 125 (97,6)	41/ 43 (95,3)	1,02 [0,97; 1,16]
	[110]	181/ 193 (93,8)	192/ 199 (96,5)	0,97 [0,92; 1,02]
	[119][122]	309/ 317 (97,5)	102/ 102 (100)	0,98 [0,95; 1,02]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	78*/ 78 (100)	93*/ 93 (100)	1,00 [0,95; 1,04]^
	[143]	79*/ 79 (100)	84*/ 84 (100)	1,00 [0,95; 1,05]^
	[149]	1 066/ 1 066 (100)	173/ 173 (100)	1,00 [0,997; 1,02]^
	[151][152]	192*/ 192 (100)	194*/ 195 (99,5)	1,01 [0,98; 1,03]
	[155]	148*/ 152 (97,4)	150*/ 152 (98,7)	0,99 [0,95; 1,02]
	[158]	91*/ 91 (100)	89*/ 89 (100)	1,00 [0,96; 1,04]^
Meta-analiza				1,00 [0,99; 1,01]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,99 [0,97; 1,00]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych.

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.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności szczepionek mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$). Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,18$).

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-7F

Tabela 145. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	342/ 342 (100)	6/ 85 (7,1)	13,21 [6,86; 30,49]
	[99][102]	160/ 160 (100)	2/ 151 (1,3)	60,61 [21,21; 273,89]
	[106][106]	125/ 125 (100)	1/ 43 (2,3)	29,22 [8,26; 241,93]
	[110]	198/ 198 (100)	8/ 199 (4,0)	23,47 [12,90; 48,64]
	[119][122]	316/ 317 (99,7)	14/ 102 (13,7)	7,26 [4,59; 11,93]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	78*/ 78 (100)	5*/ 85 (5,9)	15,54 [7,62; 39,15]
	[143]	79*/ 79 (100)	5*/ 84 (6,3)	15,36 [7,53; 38,69]
	[151][152]	191*/ 193 (99,0)	19*/ 196 (9,8)	10,21 [6,76; 15,73]
	[155]	152*/ 152 (100)	6*/ 152 (4,2)	23,46 [11,95; 54,72]
	[158]	91*/ 91 (100)	21*/ 89 (23,6)	4,16 [2,98; 6,22]
	Meta-analiza			
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,61 [0,61; 4,29]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności szczepionek mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$). Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p = 0,02$).

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-9V

Tabela 146. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w

7.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

przypadku szczepionki PCV13 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 9V.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	340/ 340 (100)	89/ 89 (100)	1,00 [0,99; 1,05]^
	[99][102]	160/ 160 (100)	153/ 153 (100)	1,00 [0,98; 1,03]^
	[106][106]	125/ 125 (100)	43/ 43 (100)	1,00 [0,97; 1,09]^
	[110]	197/ 197 (100)	202/ 202 (100)	1,00 [0,98; 1,02]^
	[119][122]	317/ 317 (100)	102/ 102 (100)	1,00 [0,99; 1,04]^
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	77*/ 78 (98,7)	94*/ 94 (100)	0,99 [0,94; 1,04]
	[143]	78*/ 79 (98,7)	84*/ 84 (100)	0,99 [0,94; 1,04]
	[149]	1 062/ 1 067 (99,5)	171/ 172 (99,4)	1,00 [0,99; 1,03]
	[151][152]	184*/ 193 (95,5)	187*/ 196 (95,5)	1,00 [0,95; 1,05]
	[155]	152*/ 152 (100)	152*/ 152 (100)	1,00 [0,97; 1,03]^
	[158]	91*/ 91 (100)	89*/ 89 (100)	1,00 [0,96; 1,04]^
Meta-analiza				1,00 [0,99; 1,01]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,00 [0,99; 1,01]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności szczepionek mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 9V. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$). Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,63$).

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-14

Tabela 147. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 14.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	336/ 339 (99,1)	86/ 86 (100)	1,00 [0,98; 1,05]
	[99][102]	159/ 160 (99,4)	153/ 153 (100)	0,99 [0,97; 1,03]
	[106][106]	125/ 125 (100)	43/ 43 (100)	1,00 [0,97; 1,09]^
	[110]	197/ 198 (99,5)	198/ 201 (98,5)	1,01 [0,99; 1,04]
	[119][122]	316/ 316 (100)	102/ 102 (100)	1,00 [0,99; 1,04]^
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	78*/ 78 (100)	93*/ 93 (100)	1,00 [0,95; 1,04]^
	[143]	79*/ 79 (100)	84*/ 84 (100)	1,00 [0,95; 1,05]^
	[149]	1 067/ 1 068 (99,9)	173/ 173 (100)	1,00 [0,997; 1,03]
	[151][152]	184*/ 193 (95,5)	187*/ 196 (95,5)	1,00 [0,95; 1,05]
	[155]	152*/ 152 (100)	142*/ 152 (93,3)	1,07 [1,03; 1,13]
	[158]	90*/ 91 (98,7)	89*/ 89 (100)	0,99 [0,95; 1,04]
Meta-analiza				1,00 [0,99; 1,02]

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.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,00 [0,99; 1,01]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności szczepionek mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 14. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$). Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,87$).

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anti-18C

Tabela 148. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	343/ 343 (100)	87/ 87 (100)	1,00 [0,99; 1,05]^
	[99][102]	160/ 160 (100)	152/ 152 (100)	1,00 [0,98; 1,03]^
	[106][106]	125/ 125 (100)	43/ 43 (100)	1,01 [0,98; 1,10]^
	[110]	196/ 197 (99,5)	200/ 200 (100)	0,99 [0,97; 1,02]
	[119][122]	317/ 317 (100)	102/ 102 (100)	1,00 [0,99; 1,04]^
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	78*/ 78 (100)	94*/ 94 (100)	1,00 [0,95; 1,04]^
	[143]	79*/ 79 (100)	84*/ 84 (100)	1,00 [0,95; 1,05]^
	[149]	1 046/ 1 057 (99,0)	172/ 173 (99,4)	1,00 [0,99; 1,02]
	[151][152]	192*/ 193 (99,5)	194*/ 196 (99,0)	1,01 [0,98; 1,03]
	[155]	142*/ 152 (93,3)	152*/ 152 (100)	0,93 [0,89; 0,97]
	[158]	91*/ 91 (100)	89*/ 89 (100)	1,00 [0,96; 1,04]^
Meta-analiza				1,00 [0,98; 1,01]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,00 [0,99; 1,01]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności szczepionek mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$). Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,48$).

7.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-19F

Tabela 149. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	341/ 343 (99,4)	87/ 87 (100)	1,00 [0,98; 1,05]
	[99][102]	160/ 160 (100)	150/ 152 (98,7)	1,01 [0,98; 1,05]
	[106][106]	123/ 125 (98,4)	43/ 43 (100)	0,99 [0,95; 1,10]
	[110]	191/ 194 (98,5)	196/ 196 (100)	0,98 [0,96; 1,01]
	[119][122]	313/ 317 (98,7)	101/ 101 (100)	0,99 [0,97; 1,03]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	78*/ 78 (100)	93*/ 93 (100)	1,00 [0,95; 1,04]^
	[143]	78*/ 79 (98,7)	84*/ 84 (100)	0,99 [0,94; 1,04]
	[149]	1 045/ 1 057 (98,9)	170/ 173 (98,3)	1,01 [0,99; 1,04]
	[151][152]	189*/ 193 (97,9)	192*/ 196 (98,0)	1,00 [0,97; 1,03]
	[155]	142*/ 152 (93,3)	150*/ 152 (98,7)	0,95 [0,89; 0,99]
	[158]	91*/ 91 (100)	89*/ 89 (100)	1,00 [0,96; 1,04]^
	Meta-analiza			
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,00 [0,98; 1,01]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności szczepionek mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$). Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,84$).

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-23F

Tabela 150. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV	[87][89]	332/ 341 (97,4)	87/ 88 (98,8)	0,98 [0,96; 1,04]

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.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
vs PCV7	[99][102]	158/ 160 (98,8)	152/ 153 (99,3)	0,99 [0,96; 1,03]
	[106][106]	123/ 125 (98,4)	42/ 43 (97,7)	1,01 [0,96; 1,12]
	[110]	190/ 194 (97,9)	194/ 199 (97,5)	1,00 [0,97; 1,04]
	[119][122]	313/ 317 (98,7)	100/ 102 (98,0)	1,01 [0,98; 1,06]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	78*/ 78 (100)	91*/ 93 (97,8)	1,02 [0,96; 1,08]
	[143]	79*/ 79 (100)	84*/ 84 (100)	1,00 [0,95; 1,05]^
	[149]	1 044/ 1 055 (99,0)	172/ 173 (99,4)	1,00 [0,99; 1,02]
	[151][152]	190*/ 193 (98,4)	195*/ 196 (99,5)	0,99 [0,96; 1,01]
	[155]	150*/ 152 (98,7)	151*/ 152 (99,3)	0,99 [0,96; 1,03]
	[158]	91*/ 91 (100)	89*/ 89 (100)	1,00 [0,96; 1,04]^
Meta-analiza				1,00 [0,99; 1,01]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,00 [0,99; 1,02]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności szczepionek mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$). Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,92$).

Podsumowując, szczepionka PHiD-CV okazała się istotnie statystycznie bardziej ($p < 0,05$) immunogenna od szczepionki PCV13 w zakresie indukcji produkcji minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał (mierzonego w teście ELISA) skierowanych przeciw serotypowi 5., natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w immunogenności między analizowanymi szczepionkami odnośnie do pozostałych serotypów: 1., 4., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.

7.2.1.2. Immunogenność szczepionki PHiD-CV w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7 - aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 przeciwciał

Do analizy włączono wyniki 6 randomizowanych badań klinicznych [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [133]-[137] z uwzględnieniem wyników z publikacji [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136].

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-1

Tabela 151. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki

7.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	274/ 301 (91,0)	3/ 83 (3,6)	25,18 [9,01; 73,64]
	[99][102]	127/ 140 (90,7)	12/ 137 (8,8)	10,36 [6,16; 17,89]
	[106]	114/ 120 (95,0)	5/ 37 (13,5)	7,03 [3,39; 16,08]
	[110][110]	140/ 154 (90,9)	8/ 164 (4,9)	18,64 [9,72; 36,54]
	[119][122]	140/ 148 (94,6)	3/ 47 (6,4)	14,82 [5,51; 43,13]
Meta-analiza				13,86 [9,77; 19,66]
PCV13 vs PCV7	[133][134][136]	88/ 89 (98,9)	11/ 92 (12,0)	8,27 [4,90; 14,53]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,52 [0,80; 2,92]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności szczepionek mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$). Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,20$).

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-4

Tabela 152. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 4.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	297/ 297 (100)	81/ 81 (100)	1,00 [0,99; 1,05]^
	[99][102]	140/ 140 (100)	135/ 135 (100)	1,00 [0,97; 1,03]^
	[106]	119/ 119 (100)	35/ 35 (100)	1,00 [0,97; 1,11]^
	[110][110]	150/ 152 (98,7)	164/ 164 (100)	0,99 [0,96; 1,02]
	[119][122]	148/ 149 (99,3)	45/ 45 (100)	1,00 [0,97; 1,10]
Meta-analiza				1,00 [0,99; 1,01]
PCV13 vs PCV7	[133][134][136]	87/ 88 (98,9)	91/ 92 (98,9)	1,00 [0,95; 1,05]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,00 [0,97; 1,03]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności szczepionek mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 4. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$). Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,99$).

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.

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-5

Tabela 153. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 5.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB/ Peto OR [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	288/ 299 (96,3)	1/ 83 (1,2)	79,95 [14,79; 452,26]
	[99][102]	131/ 136 (96,3)	4/ 127 (3,1)	30,58 [12,31; 78,25]
	[106]	114/ 117 (97,4)	1/ 36 (2,8)	35,08 [6,87; 198,06]
	[110][110]	141/ 151 (93,4)	2/ 164 (1,2)	76,57 [21,52; 278,83]
	[119][122]	146/ 150 (97,3)	0/ 46 (0)	Peto OR=163,37 [76,72; 347,88]
	Meta-analiza (Peto OR)			
PCV13 vs PCV7	[133][134][136]	90/ 91 (98,9)	5/ 96 (5,2)	18,99 [8,51; 44,07]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				Peto OR=1,72 [0,92; 3,21]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności szczepionek mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 5. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$). Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p = 0,09$).

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-6B

Tabela 154. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	285/ 295 (96,6)	78/ 79 (98,7)	0,98 [0,95; 1,04]
	[99][102]	135/ 142 (95,1)	138/ 140 (98,6)	0,96 [0,91; 1,01]
	[106]	106/ 120 (88,3)	32/ 35 (91,4)	0,97 [0,87; 1,15]
	[110][110]	141/ 149 (94,6)	155/ 160 (96,9)	0,98 [0,92; 1,03]
	[119][122]	142/ 150 (94,7)	45/ 46 (97,8)	0,97 [0,91; 1,07]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[133][134][136]	91/ 92 (98,9)	95/ 95 (100)	0,99 [0,95; 1,04]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,98 [0,95; 1,02]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi

7.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

grupami w zakresie immunogenności szczepionek mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$). Analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,38$).

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-7F

Tabela 155. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	295/ 296 (99,7)	23/ 74 (31,1)	3,21 [2,35; 4,59]
	[99][102]	139/ 139 (100)	53/ 112 (47,3)	2,10 [1,76; 2,60]
	[106]	122/ 122 (100)	13/ 24 (54,2)	1,84 [1,38; 2,84]
	[110][110]	152/ 152 (100)	104/ 153 (68,0)	1,47 [1,33; 1,66]
	[119][122]	145/ 145 (100)	43/ 46 (93,5)	1,08 [1,02; 1,21]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[133][134][136]	91/ 91 (100)	74/ 92 (80,4)	1,24 [1,14; 1,40]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,07 [0,95; 1,20]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności szczepionek mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$). Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,28$).

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-9V

Tabela 156. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 9V.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	297/ 297 (100)	79/ 79 (100)	1,00 [0,99; 1,05]^
	[99][102]	143/ 143 (100)	137/ 137 (100)	1,00 [0,97; 1,03]^
	[106]	121/ 121 (100)	35/ 35 (100)	1,00 [0,97; 1,11]^
	[110][110]	151/ 151 (100)	162/ 163 (99,4)	1,01 [0,97; 1,03]
	[119][122]	151/ 151 (100)	44/ 44 (100)	1,00 [0,98; 1,09]^
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[133][134][136]	89/ 90 (98,9)	94/ 94 (100)	0,99 [0,94; 1,04]

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.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,02 [0,98; 1,05]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności szczepionek mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 9V. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$). Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,35$).

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-14

Tabela 157. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 14.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	304/ 304 (100)	82/ 82 (100)	1,00 [0,99; 1,05]^
	[99][102]	138/ 138 (100)	134/ 134 (100)	1,00 [0,97; 1,03]^
	[106]	120/ 120 (100)	36/ 36 (100)	1,00 [0,97; 1,11]^
	[110][110]	153/ 154 (99,4)	161/ 164 (98,3)	1,01 [0,98; 1,05]
	[119][122]	150/ 150 (100)	46/ 46 (100)	1,00 [0,98; 1,09]^
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[133][134][136]	92/ 92 (100)	96/ 96 (100)	1,00 [0,96; 1,04]^
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,00 [0,98; 1,03]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności szczepionek mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 14. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$). Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,70$).

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-18C

Tabela 158. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu

7.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

serotypu 18C.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	298/ 299 (99,7)	76/ 76 (100)	1,00 [0,99; 1,06]
	[99][102]	121/ 121 (100)	110/ 114 (96,5)	1,04 [0,99; 1,09]
	[106]	114/ 115 (99,1)	36/ 36 (100)	1,00 [0,96; 1,13]
	[110][110]	144/ 152 (94,7)	157/ 159 (98,7)	0,96 [0,91; 0,999]
	[119][122]	147/ 147(100)	45/ 45 (100)	1,00 [0,98; 1,09]^
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[133][134][136]	90/ 91 (98,9)	96/ 96 (100)	0,99 [0,94; 1,04]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,01 [0,98; 1,05]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności szczepionek mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$). Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,42$).

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-19F

Tabela 159. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	278/ 293 (94,9)	74/ 80 (92,5)	1,03 [0,97; 1,12]
	[99][102]	139/ 139 (100)	131/ 133 (98,5)	1,02 [0,98; 1,05]
	[106]	118/ 122 (96,7)	36/ 37 (97,2)	0,99 [0,94; 1,12]
	[110][110]	146/ 149 (98,0)	150/ 164 (91,5)	1,07 [1,02; 1,14]
	[119][122]	147/ 149 (98,7)	43/ 44 (97,7)	1,01 [0,97; 1,12]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[133][134][136]	89/ 92 (96,7)	91/ 96 (94,8)	1,02 [0,95; 1,10]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,00 [0,94; 1,06]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności szczepionek mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$). Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,99$).

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.

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 dla przeciwciał anty-23F

Tabela 160. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	300/ 301 (99,7)	79/ 80 (98,8)	1,01 [0,99; 1,07]
	[99][102]	146/ 146 (100)	143/ 143 (100)	1,00 [0,97; 1,03]^
	[106]	120/ 121 (99,2)	37/ 37 (100)	1,00 [0,97; 1,12]
	[110][110]	153/ 154 (99,4)	164/ 164 (100)	0,99 [0,97; 1,02]
	[119][122]	148/ 149 (99,3)	43/ 44 (97,7)	1,02 [0,98; 1,13]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[133][134][136]	89/ 90 (98,9)	92/ 92 (100)	0,99 [0,94; 1,04]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,01 [0,98; 1,04]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności szczepionek mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$). Analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,47$).

Podsumowując, szczepionki PHiD-CV i PCV13 okazały się równie immunogenne, gdy ich immunogenność mierzono za pomocą aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał w teście OPA, ponieważ nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w odniesieniu do żadnego z analizowanych serotypów: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F. i 23F.

7.2.1.3. Immunogenność szczepionki PHiD-CV w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7 – średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC; ang. *Geometric Mean Concentration*)

Do analizy surogatu włączono wyniki z 13 randomizowanych badań klinicznych [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [156]-[158], uwzględnionych w publikacjach [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141], [143]; [145]; [149]; [151], [152]; [156], [158]; w przypadku oceny immunogenności szczepionek (PHiD-CV, PCV13, PCV7) względem serotypów wspólnych: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. oraz wyniki z 12 randomizowanych badań klinicznych w przypadku oceny immunogenności szczepionek względem serotypów

7.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

występujących tylko w szczepionkach PHiD-CV i PCV13, a nieobecnych w szczepionce PCV7: 1., 5., 7F., ponieważ w badaniu [146]-[149] nie podano wyników dotyczących tych serotypów.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-1 (GMC)

Tabela 161. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1.

Porównanie	Badanie	GMC [95% CI]		WMD dla Ln(GMC) [95% CI]*	Iloraz GMC [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	1,53 [1,40; 1,68]	0,04 [0,03; 0,05]	3,64 [3,37; 3,92]	38,25 [29,32; 49,89]
	[99][102]+Meningitec	2,26 [1,95; 2,62]	0,03 [0,03; 0,04]	4,32 [4,12; 4,53]	75,33 [61,46; 92,33]
	[99][102]+NeisVac-C	2,14 [1,85; 2,47]	0,03 [0,03; 0,04]	4,27 [4,06; 4,47]	71,33 [58,10; 87,57]
	[99][102]+Hib-MenC	2,12 [1,83; 2,45]	0,03 [0,03; 0,04]	4,26 [4,05; 4,46]	70,67 [57,58; 86,73]
	[106] - populacja polska	2,14 [1,80; 2,55]	0,04 [0,03; 0,05]	3,98 [3,67; 4,29]	53,50 [39,45; 72,56]
	[110]	2,50 [2,19; 2,86]	0,03 [0,03; 0,04]	4,42 [4,23; 4,62]	83,33 [68,30; 101,68]
	[119][122]	4,03 [3,66; 4,43]	0,06 [0,05; 0,07]	4,21 [4,01; 4,40]	67,17 [55,53; 81,24]
	Meta-analiza		0,04 [0,03; 0,04]^	4,17 [4,00; 4,34]	64,92 [54,69; 77,07]
PCV13 vs PCV7	[127]	3,44 [2,79; 4,23]	0,03 [0,03; 0,04]	4,74 [4,49; 4,99]	114,67 [89,21; 147,39]
	[128][130]	4,25 [3,80; 4,75]	0,03 [0,03; 0,04]	4,95 [4,77; 5,14]	141,67 [118,04; 170,02]
	[133][134][136]	5,06 [4,43; 5,80]	0,03 [0,03; 0,03]	5,13 [4,99; 5,26]	168,67 [168,67; 168,67]
	[141][143]	7,62 [6,30; 9,21]	0,03 [0,02; 0,03]	5,54 [5,26; 5,82]	254,00 [192,70; 334,79]
	[145]	4,10 [3,70; 4,50]	0,00 [0,00; 0,00]	1,41 [1,31; 1,51]	4,10 [4,10; 4,10]
	[151][152]	5,10 [4,39; 5,92]	0,04 [0,04; 0,05]	4,85 [4,66; 5,03]	127,50 [105,77; 153,70]
	[156][158]	9,29 [7,65; 11,28]	0,04 [0,03; 0,05]	5,45 [5,13; 5,77]	232,25 [169,72; 317,81]
	Meta-analiza		0,05 [0,02; 0,16]^	4,58 [3,04; 6,12]	91,75 [71,34; 117,99]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-0,40 [-1,95; 1,14]	0,71 [0,52; 0,96]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMC osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1. (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMC= -0,40 [-1,95; 1,14]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki. Natomiast, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1. na korzyść szczepionki PCV13** w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki uwzględniając iloraz GMC=0,71 [0,52; 0,96].

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.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMC w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-4 (GMC)

Tabela 162. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 4.

Porównanie	Badanie	GMC [95% CI]		WMD dla Ln(GMC) [95% CI]*	Iloraz GMC [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	3,35 [3,06; 3,67]	4,40 [3,75; 5,15]	-0,27 [-0,46; -0,09]	0,76 [0,63; 0,91]
	[99][102]+Meningitec	3,94 [3,42; 4,54]	5,26 [4,49; 6,17]	-0,29 [-0,50; -0,08]	0,75 [0,61; 0,93]
	[99][102]+NeisVac-C	4,15 [3,65; 4,71]	5,26 [4,49; 6,17]	-0,24 [-0,44; -0,03]	0,79 [0,64; 0,97]
	[99][102]+Hib-MenC	3,53 [3,15; 3,95]	5,26 [4,49; 6,17]	-0,40 [-0,59; -0,20]	0,67 [0,55; 0,81]
	[106] - populacja polska	4,21 [3,61; 4,91]	6,86 [5,39; 8,73]	-0,49 [-0,77; -0,20]	0,61 [0,46; 0,81]
	[110]	3,29 [2,89; 3,73]	4,01 [3,53; 4,56]	-0,20 [-0,38; -0,02]	0,82 [0,68; 0,98]
	[119][122]	5,77 [5,25; 6,34]	12,19 [10,11; 14,69]	-0,75 [-0,96; -0,54]	0,47 [0,38; 0,58]
	Meta-analiza		5,75 [4,51; 7,33]^	-0,37 [-0,51; -0,23]	0,69 [0,60; 0,80]
PCV13 vs PCV7	[127]	2,86 [2,31; 3,55]	4,09 [3,34; 5,00]	-0,36 [-0,65; -0,06]	0,70 [0,52; 0,94]
	[128][130]	4,16 [3,75; 4,62]	5,07 [4,53; 5,67]	-0,20 [-0,35; -0,04]	0,82 [0,71; 0,95]
	[133][134][136]	3,73 [3,28; 4,24]	5,49 [4,91; 6,13]	-0,39 [-0,56; -0,22]	0,68 [0,57; 0,80]
	[141][143]	4,06 [3,34; 4,93]	6,34 [5,26; 7,65]	-0,45 [-0,72; -0,18]	0,64 [0,49; 0,84]
	[145]	4,20 [3,80; 4,70]	4,80 [4,20; 5,60]	-0,13 [-0,31; 0,05]	0,88 [0,73; 1,04]
	[151][152]	5,33 [4,69; 6,04]	5,85 [5,13; 6,68]	-0,09 [-0,28; 0,09]	0,91 [0,76; 1,09]
	[149]	2,50 [2,38; 2,63]	2,79 [2,45; 3,18]	-0,11 [-0,25; 0,03]	0,90 [0,78; 1,03]
	[156][158]	6,46 [5,29; 7,90]	8,25 [6,88; 9,89]	-0,24 [-0,52; 0,03]	0,78 [0,60; 1,02]
	Meta-analiza		5,10 [4,20; 6,20]^	-0,23 [-0,35; -0,11]	0,79 [0,71; 0,89]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-0,14 [-0,32; 0,05]	0,87 [0,72; 1,05]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMC osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 4. (WMD dla zlogarytmowanych GMC= -0,14 [-0,32; 0,05]; iloraz GMC=0,87 [0,72; 1,05]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki.

Na uwagę zasługuje fakt, że nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMC w

7.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-5 (GMC)

Tabela 163. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 5.

Porównanie	Badanie	GMC [95% CI]		WMD dla Ln(GMC) [95% CI]	Iloraz GMC [95% CI]
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	2,20 [2,00; 2,42]	0,05 [0,04; 0,07]	3,78 [3,49; 4,08]	44,00 [32,72; 59,17]
	[99][102]+Meningitec	2,94 [2,54; 3,42]	0,05 [0,04; 0,05]	4,07 [3,89; 4,26]	58,80 [48,84; 70,79]
	[99][102]+NeisVac-C	2,66 [2,29; 3,09]	0,05 [0,04; 0,05]	3,97 [3,79; 4,16]	53,20 [44,11; 64,16]
	[99][102]+Hib-MenC	2,54 [2,18; 2,96]	0,05 [0,04; 0,05]	3,93 [3,74; 4,12]	50,80 [42,00; 61,44]
	[106] - populacja polska	2,54 [2,11; 3,06]	0,05 [0,04; 0,06]	3,93 [3,65; 4,20]	50,80 [38,48; 67,07]
	[110]	3,27 [2,90; 3,68]	0,04 [0,03; 0,04]	4,40 [4,22; 4,59]	81,75 [67,65; 98,78]
	[119][122]	5,51 [5,08; 5,98]	0,19 [0,16; 0,23]	3,37 [3,17; 3,57]	29,00 [23,72; 35,46]
	Meta-analiza			0,06 [0,04; 0,08]^	3,93 [3,68; 4,17]
PCV13 vs PCV7	[127]	3,92 [3,27; 4,69]	0,56 [0,45; 0,70]	1,95 [1,66; 2,23]	7,00 [5,27; 9,29]
	[128][130]	3,56 [3,25; 3,89]	0,51 [0,45; 0,58]	1,94 [1,79; 2,10]	6,98 [5,97; 8,16]
	[133][134][136]	3,72 [3,31; 4,18]	0,55 [0,47; 0,64]	1,91 [1,72; 2,11]	6,76 [5,58; 8,20]
	[141][143]	4,57 [3,87; 5,39]	0,95 [0,80; 1,13]	1,57 [1,33; 1,81]	4,81 [3,80; 6,09]
	[145]	3,30 [3,00; 3,70]	0,50 [0,40; 0,60]	1,89 [1,66; 2,12]	6,60 [5,25; 8,30]
	[151][152]	3,58 [3,20; 4,00]	0,64 [0,55; 0,75]	1,72 [1,53; 1,91]	5,59 [4,64; 6,75]
	[156][158]	8,92 [7,62; 10,45]	1,31 [1,09; 1,56]	1,92 [1,68; 2,16]	6,81 [5,37; 8,64]
	Meta-analiza			0,67 [0,53; 0,86]^	1,84 [1,71; 1,98]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				2,08 [1,80; 2,36]	8,03 [6,06; 10,62]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p<0,0001 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMC osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 5. na korzyść szczepionki PHiD-CV** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMC=2,08 [1,80; 2,36]; iloraz GMC=8,03 [6,06; 10,62]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki.

Przedstawione wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na wykazane w ramach porównania pośredniego istotne statystycznie różnice w immunogenności szczepionki PCV7 między porównywanymi ramionami badań, które mogą odzwierciedlać różnice metodologiczne między uwzględnionymi badaniami.

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.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anti-6B (GMC)

Tabela 164. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B.

Porównanie	Badanie	GMC [95% CI]		WMD dla Ln(GMC) [95% CI]*	Iloraz GMC [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	1,94 [1,74; 2,17]	3,53 [2,83; 4,41]	-0,60 [-0,85; -0,35]	0,55 [0,43; 0,70]
	[99][102]+Meningitec	2,48 [2,12; 2,90]	4,96 [4,22; 5,82]	-0,69 [-0,92; -0,47]	0,50 [0,40; 0,63]
	[99][102]+NeisVac-C	2,16 [1,83; 2,55]	4,96 [4,22; 5,82]	-0,83 [-1,06; -0,60]	0,44 [0,35; 0,55]
	[99][102]+Hib-MenC	2,04 [1,75; 2,38]	4,96 [4,22; 5,82]	-0,89 [-1,11; -0,67]	0,41 [0,33; 0,51]
	[106] - populacja polska	2,31 [1,93; 2,75]	6,28 [4,18; 9,44]	-1,00 [-1,44; -0,56]	0,37 [0,24; 0,57]
	[110]	1,41 [1,19; 1,67]	2,52 [2,15; 2,96]	-0,58 [0,81; -0,35]	0,56 [0,44; 0,71]
	[119][122]	2,78 [2,48; 3,12]	7,09 [5,82; 8,63]	-0,94 [-1,16; -0,71]	0,39 [0,31; 0,49]
	Meta-analiza		4,63 [3,45; 6,20]^		-0,77 [-0,89; -0,66]
PCV13 vs PCV7	[127]	11,03 [8,78; 13,86]	11,85 [9,63; 14,56]	-0,07 [-0,38; 0,24]	0,93 [0,69; 1,26]
	[128][130]	9,14 [8,14; 10,26]	9,85 [8,66; 11,22]	-0,07 [-0,25; 0,10]	0,93 [0,78; 1,10]
	[133][134][136]	11,53 [9,99; 13,30]	15,63 [13,80; 17,69]	-0,30 [-0,49; -0,11]	0,74 [0,61; 0,89]
	[141][143]	13,62 [11,08; 16,73]	13,28 [10,87; 16,21]	0,03 [-0,26; 0,31]	1,03 [0,77; 1,36]
	[145]	9,00 [8,00; 10,10]	9,60 [8,30; 11,20]	-0,06 [-0,25; 0,13]	0,94 [0,78; 1,13]
	[151][152]	12,24 [10,60; 14,13]	11,60 [9,95; 13,53]	0,05 [-0,16; 0,26]	1,06 [0,85; 1,30]
	[149]	10,12 [9,64; 10,63]	9,47 [8,26; 10,86]	0,07 [-0,08; 0,21]	1,07 [0,92; 1,23]
	[156][158]	16,81 [14,36; 19,68]	15,14 [11,91; 19,25]	0,10 [-0,18; 0,39]	1,11 [0,84; 1,47]
	Meta-analiza		11,77 [10,07; 13,76]^		-0,04 [0,16; 0,09]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-0,73 [-0,91; -0,56]	0,48 [0,40; 0,57]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p<0,0001 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMC osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B, na korzyść szczepionki PCV13** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMC= -0,73 [-0,91; -0,56]; iloraz GMC=0,48 [0,40; 0,57]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki.

Przedstawione wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na wykazane w ramach porównania pośredniego istotne statystycznie różnice w immunogenności szczepionki PCV7 między porównywanymi ramionami badań, które mogą odzwierciedlać różnice metodologiczne między uwzględnionymi badaniami.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-7F (GMC)

Tabela 165. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F.

Porównanie	Badanie	GMC [95% CI]		WMD dla Ln(GMC) [95% CI]*	Iloraz GMC [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	3,50 [3,25; 3,76]	0,04 [0,03; 0,05]	4,47 [4,21; 4,74]	87,50 [67,31; 113,74]
	[99][102]+Meningitec	4,94 [4,41; 5,54]	0,03 [0,03; 0,04]	5,10 [4,92; 5,29]	164,67 [136,92; 198,04]
	[99][102]+NeisVac-C	4,87 [4,31; 5,50]	0,03 [0,03; 0,04]	5,09 [4,90; 5,28]	162,33 [134,19; 196,38]
	[99][102]+Hib-MenC	4,21 [3,76; 4,72]	0,03 [0,03; 0,04]	4,94 [4,76; 5,13]	140,33 [116,82; 168,58]
	[106] - populacja polska	4,14 [3,61; 4,74]	0,03 [0,03; 0,04]	4,93 [4,73; 5,13]	138,00 [113,39; 167,95]
	[110]	4,06 [3,63; 4,54]	0,03 [0,03; 0,04]	4,91 [4,73; 5,09]	135,33 [112,82; 162,34]
	[119][122]	5,39 [4,97; 5,85]	0,06 [0,04; 0,07]	4,50 [4,21; 4,79]	89,83 [67,47; 119,61]
	Meta-analiza		0,03 [0,03; 0,04]^	4,87 [4,71; 5,03]	130,18 [110,50; 153,37]
PCV13 vs PCV7	[127]	2,67 [2,26; 3,16]	0,05 [0,04; 0,06]	3,98 [3,71; 4,24]	53,40 [41,16; 69,29]
	[128][130]	4,79 [4,29; 5,34]	0,05 [0,04; 0,05]	4,56 [4,41; 4,72]	95,80 [82,06; 111,85]
	[133][134][136]	5,67 [5,01; 6,42]	0,05 [0,04; 0,05]	4,73 [4,56; 4,90]	113,40 [96,07; 133,85]
	[141][143]	5,91 [4,95; 7,06]	0,06 [0,04; 0,07]	4,59 [4,26; 4,92]	98,50 [70,67; 137,29]
	[145]	4,50 [4,10; 5,00]	0,10 [0,00; 0,10]	3,81 [3,71; 3,91]	45,00 [45,00; 45,00]
	[151][152]	4,81 [4,27; 5,42]	0,06 [0,05; 0,08]	4,38 [4,12; 4,65]	80,17 [61,94; 103,75]
	[156][158]	11,17 [9,33; 13,37]	0,10 [0,07; 0,14]	4,72 [4,33; 5,11]	111,70 [76,19; 163,75]
	Meta-analiza		0,06 [0,05; 0,09]^	4,39 [4,03; 4,75]	79,35 [63,74; 98,79]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,48 [0,09; 0,88]	1,64 [1,25; 2,16]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ 0,0001<p<0,001 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMC osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F. na korzyść szczepionki 10-walentnej** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMC=0,48 [0,09; 0,88]; iloraz GMC=1,64 [1,25; 2,16]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki.

Przedstawione wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na wykazane w ramach porównania pośredniego istotne statystycznie różnice w immunogenności szczepionki PCV7 między porównywanymi ramionami badań, które mogą odzwierciedlać różnice metodologiczne między uwzględnionymi badaniami.

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.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anti-9V (GMC)

Tabela 166. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 9V.

Porównanie	Badanie	GMC [95% CI]		WMD dla Ln(GMC) [95% CI]*	Iloraz GMC [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	3,25 [2,99; 3,53]	6,09 [5,19; 7,15]	-0,63 [-0,81; -0,45]	0,53 [0,45; 0,64]
	[99][102]+Meningitec	4,73 [4,12; 5,44]	8,23 [7,11; 9,51]	-0,55 [-0,76; -0,35]	0,57 [0,47; 0,70]
	[99][102]+NeisVac-C	4,41 [3,83; 5,09]	8,23 [7,11; 9,51]	-0,62 [-0,83; -0,42]	0,54 [0,44; 0,66]
	[99][102]+Hib-MenC	4,03 [3,58; 4,55]	8,23 [7,11; 9,51]	-0,71 [0,90; -0,53]	0,49 [0,41; 0,59]
	[106] - populacja polska	4,63 [4,00; 5,36]	13,60 [11,12; 16,62]	-1,08 [-1,33; -0,83]	0,34 [0,27; 0,44]
	[110]	4,23 [3,78; 4,74]	6,05 [5,38; 6,80]	-0,36 [-0,52; -0,20]	0,70 [0,60; 0,82]
	[119][122]	4,99 [4,55; 5,46]	12,72 [10,86; 14,88]	-0,94 [-1,12; -0,75]	0,39 [0,33; 0,47]
	Meta-analiza		8,56 [7,19; 10,19]^	-0,69 [-0,87; -0,52]	0,50 [0,42; 0,60]
PCV13 vs PCV7	[127]	2,55 [2,15; 3,02]	2,75 [2,37; 3,18]	-0,08 [-0,30; 0,15]	0,93 [0,74; 1,16]
	[128][130]	2,75 [2,52; 2,99]	3,36 [3,02; 3,73]	-0,20 [-0,34; -0,06]	0,82 [0,71; 0,94]
	[133][134][136]	2,62 [2,34; 2,94]	3,63 [3,25; 4,05]	-0,33 [-0,48; -0,17]	0,72 [0,61; 0,85]
	[141][143]	3,18 [2,66; 3,80]	3,88 [3,27; 4,60]	-0,20 [-0,45; 0,05]	0,82 [0,64; 1,05]
	[145]	2,60 [2,30; 2,80]	3,20 [2,80; 3,70]	-0,21 [-0,38; -0,04]	0,81 [0,69; 0,96]
	[151][152]	3,01 [2,68; 3,37]	3,33 [2,96; 3,75]	-0,10 [-0,27; 0,06]	0,90 [0,77; 1,06]
	[149]	1,95 [1,86; 2,04]	1,97 [1,77; 2,19]	-0,01 [-0,13; 0,11]	0,99 [0,88; 1,11]
	[156][158]	4,59 [3,91; 5,38]	4,83 [4,12; 5,67]	-0,05 [-0,28; 0,17]	0,95 [0,76; 1,19]
Meta-analiza		3,26 [2,81; 3,77]^	-0,15 [-0,25; -0,04]	0,86 [0,78; 0,96]	
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-0,54 [-0,75; -0,34]	0,58 [0,47; 0,71]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p<0,0001 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMC osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie do immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 9V. na korzyść szczepionki PCV13** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMC= -0,54 [-0,75; -0,34]; iloraz GMC=0,58 [0,47; 0,71]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki.

Przedstawione wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na wykazane w ramach porównania pośredniego istotne statystycznie różnice w immunogenności szczepionki PCV7 między porównywanymi ramionami badań, które mogą odzwierciedlać różnice metodologiczne między uwzględnionymi badaniami.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anti-14 (GMC)

Tabela 167. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 14.

Porównanie	Badanie	GMC [95% CI]		WMD dla Ln(GMC) [95% CI]*	Iloraz GMC [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	5,56 [5,01; 6,18]	9,29 [7,85; 10,99]	-0,51 [-0,71; -0,32]	0,60 [0,49; 0,73]
	[99][102]+Meningitec	5,91 [5,08; 6,87]	11,28 [9,61; 13,25]	-0,65 [-0,87; -0,43]	0,52 [0,42; 0,65]
	[99][102]+NeisVac-C	5,87 [5,08; 6,78]	11,28 [9,61; 13,25]	-0,65 [-0,87; -0,44]	0,52 [0,42; 0,64]
	[99][102]+Hib-MenC	5,62 [4,85; 6,52]	11,28 [9,61; 13,25]	-0,70 [-0,92; -0,48]	0,50 [0,40; 0,62]
	[106] - populacja polska	5,93 [4,97; 7,09]	15,51 [12,14; 19,82]	-0,96 [-1,26; -0,66]	0,38 [0,28; 0,52]
	[110]	4,95 [4,38; 5,60]	7,31 [6,37; 8,39]	-0,39 [-0,57; -0,21]	0,68 [0,56; 0,81]
	[119][122]	7,73 [7,09; 8,43]	22,22 [18,96; 26,03]	-1,06 [-1,24; -0,88]	0,35 [0,29; 0,42]
	Meta-analiza		11,85 [9,27; 15,14]^	-0,70 [-0,88; -0,51]	0,50 [0,41; 0,60]
PCV13 vs PCV7	[127]	7,68 [6,08; 9,70]	10,24 [8,23; 12,74]	-0,29 [-0,61; 0,03]	0,75 [0,54; 1,03]
	[128][130]	8,34 [7,50; 9,28]	11,01 [9,87; 12,29]	-0,28 [-0,43; -0,12]	0,76 [0,65; 0,88]
	[133][134][136]	9,11 [7,95; 10,45]	12,72 [11,22; 14,41]	-0,33 [-0,52; -0,15]	0,72 [0,60; 0,86]
	[141][143]	8,17 [6,53; 10,22]	12,04 [9,90; 14,63]	0,39 [-0,68; -0,09]	0,68 [0,50; 0,91]
	[145]	9,50 [8,50; 10,60]	10,80 [9,40; 12,50]	-0,13 [-0,31; 0,05]	0,88 [0,74; 1,05]
	[151][152]	10,59 [9,21; 12,18]	10,95 [9,41; 12,74]	-0,03 [-0,24; 0,17]	0,97 [0,79; 1,19]
	[149]	6,85 [6,51; 7,22]	8,19 [7,31; 9,18]	-0,18 [-0,30; -0,05]	0,84 [0,74; 0,95]
	[156][158]	11,51 [9,59; 13,80]	15,64 [13,07; 18,72]	-0,31 [-0,56; -0,05]	0,74 [0,57; 0,95]
Meta-analiza		11,22 [9,91; 12,70]^	-0,23 [-0,34; -0,12]	0,80 [0,71; 0,89]	
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-0,47 [-0,68; -0,25]	0,63 [0,51; 0,78]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMC osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 14, na korzyść szczepionki PCV13** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMC= -0,47 [-0,68; -0,25]; iloraz GMC=0,63 [0,51; 0,78]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMC w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anti-18C (GMC)

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.

Tabela 168. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C.

Porównanie	Badanie	GMC [95% CI]		WMD dla Ln(GMC) [95% CI]*	Iloraz GMC [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	5,01 [4,60; 5,46]	5,21 [4,44; 6,11]	-0,04 [-0,22; 0,14]	0,96 [0,80; 1,15]
	[99][102]+Meningitec	7,19 [6,42; 8,05]	7,58 [6,60; 8,70]	-0,05 [-0,23; 0,13]	0,95 [0,79; 1,14]
	[99][102]+NeisVac-C	9,99 [8,74; 11,43]	7,58 [6,60; 8,70]	0,28 [0,08; 0,47]	1,32 [1,09; 1,59]
	[99][102]+Hib-MenC	7,20 [6,36; 8,15]	7,58 [6,60; 8,70]	-0,05 [-0,24; 0,13]	0,95 [0,79; 1,15]
	[106] - populacja polska	10,49 [8,81; 12,49]	9,92 [7,74; 12,71]	0,06 [-0,25; 0,36]	1,06 [0,78; 1,44]
	[110]	4,63 [4,09; 5,25]	5,08 [4,47; 5,78]	-0,09 [-0,27; 0,09]	0,91 [0,76; 1,09]
	[119][122]	13,14 [11,90; 14,52]	14,53 [12,10; 17,44]	-0,10 [-0,31; 0,11]	0,90 [0,74; 1,11]
	Meta-analiza		7,68 [6,14; 9,62]^	-0,01 [-0,11; 0,09]	0,99 [0,90; 1,10]
PCV13 vs PCV7	[127]	2,57 [2,08; 3,18]	4,08 [3,42; 4,87]	-0,46 [-0,74; -0,19]	0,63 [0,48; 0,83]
	[128][130]	2,79 [2,53; 3,07]	3,44 [3,08; 3,84]	-0,21 [-0,36; -0,06]	0,81 [0,70; 0,94]
	[133][134][136]	3,20 [2,82; 3,64]	4,70 [4,18; 5,28]	-0,38 [-0,56; -0,21]	0,68 [0,57; 0,81]
	[141][143]	3,67 [3,00; 4,49]	4,87 [4,01; 5,90]	-0,28 [-0,56; 0,00]	0,75 [0,57; 1,00]
	[145]	2,30 [2,10; 2,50]	2,80 [2,50; 3,20]	-0,20 [-0,35; -0,05]	0,82 [0,71; 0,96]
	[151][152]	2,63 [2,33; 2,97]	2,98 [2,65; 3,34]	-0,12 [-0,29; 0,04]	0,88 [0,75; 1,04]
	[149]	2,20 [2,09; 2,31]	2,33 [2,05; 2,65]	-0,06 [-0,20; 0,08]	0,94 [0,82; 1,08]
	[156][158]	6,86 [5,67; 8,29]	7,44 [6,27; 8,83]	-0,08 [-0,34; 0,17]	0,92 [0,72; 1,19]
Meta-analiza		3,81 [3,10; 4,68]^	-0,21 [-0,33; -0,10]	0,81 [0,72; 0,91]	
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,21 [0,06; 0,36]	1,23 [1,06; 1,44]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p<0,0001 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMC osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C. na korzyść szczepionki PHiD-CV** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMC=0,21 [0,06; 0,36]; iloraz GMC=1,23 [1,06; 1,44]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki.

Przedstawione wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na wykazane w ramach porównania pośredniego istotne statystycznie różnice w immunogenności szczepionki PCV7 między porównywanymi ramionami badań, które mogą odzwierciedlać różnice metodologiczne między uwzględnionymi badaniami.

7.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-19F (GMC)

Tabela 169. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F.

Porównanie	Badanie	GMC [95% CI]		WMD dla Ln(GMC) [95% CI]*	Iloraz GMC [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	6,05 [5,46; 6,71]	3,35 [2,83; 3,97]	0,59 [0,39; 0,79]	1,81 [1,48; 2,20]
	[99][102]+Meningitec	7,77 [6,68; 9,03]	3,72 [3,23; 4,28]	0,74 [0,53; 0,94]	2,09 [1,70; 2,56]
	[99][102]+NeisVac-C	7,38 [6,28; 8,69]	3,72 [3,23; 4,28]	0,69 [0,47; 0,90]	1,98 [1,60; 2,46]
	[99][102]+Hib-MenC	6,78 [6,01; 7,65]	3,72 [3,23; 4,28]	0,60 [0,41; 0,79]	1,82 [1,52; 2,19]
	[106] - populacja polska	12,23 [9,89; 15,13]	6,01 [4,75; 7,60]	0,71 [0,39; 1,03]	2,03 [1,49; 2,78]
	[110]	5,80 [5,04; 6,68]	2,40 [2,14; 2,70]	0,88 [0,70; 1,07]	2,42 [2,01; 2,91]
	[119][122]	16,89 [14,87; 19,20]	4,82 [3,97; 5,85]	1,25 [1,02; 1,49]	3,50 [2,78; 4,42]
	Meta-analiza		3,77 [3,17; 4,49]^	0,78 [0,61; 0,94]	2,18 [1,84; 2,57]
PCV13 vs PCV7	[127]	6,34 [5,06; 7,94]	3,97 [3,26; 4,85]	0,47 [0,17; 0,77]	1,60 [1,18; 2,16]
	[128][130]	5,99 [5,36; 6,68]	4,72 [4,12; 5,41]	0,24 [0,06; 0,41]	1,27 [1,06; 1,51]
	[133][134][136]	6,60 [5,85; 7,44]	5,60 [4,87; 6,43]	0,16 [-0,02; 0,35]	1,18 [0,98; 1,42]
	[141][143]	8,07 [6,58; 9,90]	7,41 [6,16; 8,92]	0,09 [-0,19; 0,36]	1,09 [0,83; 1,43]
	[145]	5,20 [4,50; 6,00]	4,10 [3,40; 5,00]	0,24 [0,00; 0,48]	1,27 [1,00; 1,61]
	[151][152]	8,38 [7,11; 9,87]	5,65 [4,84; 6,58]	0,39 [0,17; 0,62]	1,48 [1,19; 1,85]
	[149]	5,16 [4,86; 5,47]	3,31 [2,87; 3,81]	0,44 [0,29; 0,60]	1,56 [1,34; 1,81]
	[156][158]	7,75 [6,30; 9,53]	5,35 [4,52; 6,33]	0,37 [0,10; 0,64]	1,45 [1,11; 1,89]
Meta-analiza		4,87 [4,09; 5,80]^	0,30 [0,17; 0,43]	1,35 [1,19; 1,53]	
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,48 [0,27; 0,69]	1,61 [1,31; 1,98]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ 0,01<p<0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMC osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F. na korzyść szczepionki PHiD-CV** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMC=0,48 [0,27; 0,69]; iloraz GMC=1,61 [1,31; 1,98]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki.

Przedstawione wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na wykazane w ramach porównania pośredniego istotne statystycznie różnice w immunogenności szczepionki PCV7 między porównywanymi ramionami badań, które mogą odzwierciedlać różnice metodologiczne między uwzględnionymi badaniami.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-23F (GMC)

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.

Tabela 170. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F.

Porównanie	Badanie	GMC [95% CI]		WMD dla Ln(GMC) [95% CI]*	Iloraz GMC [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	2,38 [2,13; 2,66]	6,67 [5,38; 8,26]	-1,03 [-1,27; -0,79]	0,36 [0,28; 0,45]
	[99][102]+Meningitec	3,49 [2,99; 4,07]	9,42 [7,84; 11,33]	-0,99 [-1,23; -0,75]	0,37 [0,29; 0,47]
	[99][102]+NeisVac-C	3,27 [2,82; 3,81]	9,42 [7,84; 11,33]	-1,06 [-1,30; -0,82]	0,35 [0,27; 0,44]
	[99][102]+Hib-MenC	2,55 [2,17; 2,98]	9,42 [7,84; 11,33]	-1,31 [-1,55; -1,06]	0,27 [0,21; 0,34]
	[106] - populacja polska	3,16 [2,61; 3,83]	10,77 [7,19; 16,12]	-1,23 [-1,67; -0,78]	0,29 [0,19; 0,46]
	[110]	2,60 [2,24; 3,02]	5,32 [4,49; 6,31]	-0,72 [-0,94; -0,49]	0,49 [0,39; 0,61]
	[119][122]	3,75 [3,37; 4,16]	14,81 [11,61; 18,89]	-1,37 [-1,64; -1,11]	0,25 [0,20; 0,33]
	Meta-analiza		8,92 [6,60; 12,06]^	-1,09 [-1,26; -0,91]	0,34 [0,28; 0,40]
PCV13 vs PCV7	[127]	3,36 [2,70; 4,18]	4,79 [3,86; 5,94]	-0,35 [-0,66; -0,05]	0,70 [0,52; 0,96]
	[128][130]	3,36 [2,98; 3,78]	4,33 [3,75; 5,00]	-0,25 [-0,44; -0,07]	0,78 [0,65; 0,93]
	[133][134][136]	5,07 [4,41; 5,83]	7,84 [6,91; 8,90]	-0,44 [-0,62; -0,25]	0,65 [0,54; 0,78]
	[141][143]	5,51 [4,46; 6,81]	7,97 [6,55; 9,68]	-0,37 [-0,66; -0,08]	0,69 [0,52; 0,92]
	[145]	3,00 [2,70; 3,40]	3,70 [3,10; 4,30]	-0,21 [-0,41; -0,01]	0,81 [0,66; 0,99]
	[151][152]	4,27 [3,66; 4,98]	5,31 [4,66; 6,04]	-0,22 [-0,42; -0,02]	0,80 [0,66; 0,98]
	[149]	3,30 [3,12; 3,50]	4,49 [3,86; 5,23]	-0,31 [-0,47; -0,15]	0,73 [0,63; 0,86]
	[156][158]	10,95 [8,77; 13,66]	10,44 [8,60; 12,68]	0,05 [-0,25; 0,34]	1,05 [0,78; 1,40]
Meta-analiza		5,74 [4,51; 7,30]^	-0,27 [-0,39; -0,15]	0,76 [0,68; 0,86]	
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-0,82 [-1,03; -0,61]	0,44 [0,36; 0,55]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ 0,01 < p < 0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMC osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F. na korzyść szczepionki PCV13** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMC= -0,82 [-1,03; -0,61]; iloraz GMC=0,44 [0,36; 0,55]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki.

Przedstawione wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na wykazane w ramach porównania pośredniego istotne statystycznie różnice w immunogenności szczepionki PCV7 między porównywanymi ramionami badań, które mogą odzwierciedlać różnice metodologiczne między uwzględnionymi badaniami.

Podsumowując, szczepionki PHiD-CV i PCV13 okazały się podobnie immunogenne (p>0,05) w

7.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

zakresie indukcji produkcji przeciwciał (ocenianej w ramach pomiaru średniej geometrycznej stężenia przeciwciał w teście ELISA) skierowanych przeciw serotypom: 1. i 4. Natomiast, szczepionka PHiD-CV okazała się istotnie statystycznie bardziej immunogenna ($p < 0,05$) w odniesieniu do stymulacji produkcji przeciwciał: anty-5, anty-7F, anty-18C i anty-19F, a szczepionka PCV13 względem przeciwciał: anty-6B, anty-9V, anty-14 i anty-23F.

7.2.1.4. Immunogenność szczepionki PHiD-CV w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7 – średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT; ang. *Geometric Mean Titer*)

Do analizy surogatu włączono wyniki z 7 randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w publikacjach [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [133]-[137], [156]-[158], uwzględnionych w publikacjach [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [134], [136]; [156].

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anty-1 (GMT)

Tabela 171. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1.

Porównanie	Badanie	GMT [95% CI]		WMD dla Ln(GMT) [95% CI]*	Iloraz GMT [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	192,2 [157,5; 234,6]	4,3 [3,9; 4,7]	3,80 [3,58; 4,02]	44,70 [35,92; 55,62]
	[99][102]+Meningitec	226,8 [173,1; 297,0]	5,0 [4,4; 5,8]	3,81 [3,51; 4,12]	45,36 [33,68; 61,09]
	[99][102]+NeisVac-C	205,8 [159,7; 265,2]	5,0 [4,4; 5,8]	3,72 [3,43; 4,01]	41,16 [30,75; 55,09]
	[99][102]+Hib-MenC	153,9 [115,6; 204,8]	5,0 [4,4; 5,8]	3,43 [3,11; 3,74]	30,78 [22,50; 42,10]
	[106] - populacja polska	161,4 [120,7; 215,9]	5,4 [4,0; 7,4]	3,40 [2,97; 3,82]	29,89 [19,61; 45,56]
	[110]	221,4 [165,1; 297,0]	4,6 [4,2; 5,1]	3,87 [3,56; 4,18]	48,13 [35,20; 65,81]
	[119][122]	363,7 [275,3; 480,5]	4,7 [3,9; 5,6]	4,35 [4,02; 4,68]	77,38 [55,55; 107,80]
	Meta-analiza		4,69 [4,46; 4,92]^	3,78 [3,57; 3,99]	43,68 [35,42; 53,87]
PCV13 vs PCV7	[134][136]	164,23 [113,83; 236,93]	5,01 [4,22; 5,96]	3,49 [3,08; 3,89]	32,78 [21,88; 49,11]
	[156]	349,0 [275,9; 441,8]	4,0 [3,9; 4,5]	4,47 [4,22; 4,71]	87,25 [68,27; 111,50]
	Meta-analiza		4,41 [3,55; 5,48]^	3,99 [2,98; 5,01]	54,14 [19,61; 149,48]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-0,21 [-1,25; 0,82]	0,81 [0,29; 2,28]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ $p > 0,05$ dla porównania wyników meta-analizy wartości GMT osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1.

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.

(WMD dla zlogarytmowanych wartości GMT= -0,21 [-1,25; 0,82]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki. Natomiast, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1. na korzyść szczepionki PCV13** uwzględniając iloraz GMT=0,81 [0,29; 2,28]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMT przeciwciał anti-1 w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego i wiarygodnością otrzymanych wyników.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anti-4 (GMT)

Tabela 172. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 4.

Porównanie	Badanie	GMT [95% CI]		WMD dla Ln(GMT) [95% CI]*	Iloraz GMT [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	1 856,3 [1, 666,1; 2 068,0]	2 812,6 [2 282,5; 3 465,9]	-0,42 [-0,65; -0,18]	0,66 [0,52; 0,84]
	[99][102]+Meningitec	1 919,6 [1 631,0; 2 259,2]	3 281,0 [2 766,1; 3 891,6]	-0,54 [-0,77; -0,30]	0,59 [0,46; 0,74]
	[99][102]+NeisVac-C	2 068,1 [1 746,8; 2 448,5]	3 281,0 [2 766,1; 3 891,6]	-0,46 [-0,70; -0,22]	0,63 [0,50; 0,80]
	[99][102]+Hib-MenC	1 539,9 [1 295,5; 1 830,4]	3 281,0 [2 766,1; 3 891,6]	-0,76 [-1,00; -0,51]	0,47 [0,37; 0,60]
	[106] - populacja polska	2 498,7 [2 103,3; 2 968,4]	4 812,5 [3 167,8; 7 311,3]	-0,66 [-1,11; -0,20]	0,52 [0,33; 0,82]
	[110]	1 121,6 [909,4; 1 383,3]	2 335,8 [1 946,3; 2 803,3]	-0,73 [-1,01; -0,46]	0,48 [0,36; 0,64]
	[119][122]	1 058,0 [893,9; 1 252,3]	3 717,0 [2 759,3; 5 007,0]	-1,26 [-1,60; -0,91]	0,28 [0,20; 0,40]
	Meta-analiza			3 182,1 [2 719,5; 3 723,4]^	-0,67 [-0,86; -0,48]
PCV13 vs PCV7	[134][136]	1 179,98 [847,34; 1 643,20]	1 492,46 [1 114,40; 1 998,78]	-0,23 [-0,68; 0,21]	0,79 [0,51; 1,22]
	[156]	826,0 [618,3; 1 104,1]	1 572,0 [1 232,2; 2 004,7]	-0,64 [-1,02; -0,27]	0,53 [0,36; 0,76]
	Meta-analiza			1 538,91 1 276,48; 1 855,3]^	-0,47 [-0,76; -0,18]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-0,20 [-0,54; 0,15]	0,82 [0,58; 1,15]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p<0,0001 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMT osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

7.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 4. (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMT= -0,20 [-0,54; 0,15]; iloraz GMT=0,82 [0,58; 1,15]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki.

Przedstawione wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na wykazane w ramach porównania pośredniego istotne statystycznie różnice w immunogenności szczepionki PCV7 między porównywanymi ramionami badań, które mogą odzwierciedlać różnice metodologiczne między uwzględnionymi badaniami.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anty-5 (GMT)

Tabela 173. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 5.

Porównanie	Badanie	GMT [95% CI]		WMD dla Ln(GMT) [95% CI]*	Iloraz GMC [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	144,1 [122,1; 170,0]	4,1 [3,9; 4,4]	3,56 [3,38; 3,74]	35,15 [29,48; 41,90]
	[99][102]+Meningitec	192,9 [149,8; 248,6]	4,3 [4,0; 4,7]	3,80 [3,54; 4,07]	44,86 [34,55; 58,24]
	[99][102]+NeisVac-C	170,0 [136,0; 212,4]	4,3 [4,0; 4,7]	3,68 [3,44; 3,91]	39,53 [31,09; 50,27]
	[99][102]+Hib-MenC	148,8 [116,4; 190,1]	4,3 [4,0; 4,7]	3,54 [3,29; 3,80]	34,60 [26,76; 44,75]
	[106] - populacja polska	149,1 [115,4; 192,5]	4,3 [3,8; 4,8]	3,55 [3,26; 3,83]	34,67 [26,30; 45,72]
	[110]	132,4 [103,8; 168,9]	4,1 [4,0; 4,3]	3,47 [3,23; 3,72]	32,29 [25,32; 41,18]
	[119][122]	233,9 [189,8; 288,3]	4,0 [4,0; 4,0]	4,07 [3,86; 4,28]	58,48 [58,48; 58,48]
	Meta-analiza			4,17 [4,06; 4,27]^	3,67 [3,51; 3,84]
PCV13 vs PCV7	[134][136]	300,41 [229,39; 393,40]	4,69 [3,99; 5,51]	4,16 [3,85; 4,47]	64,05 [46,80; 87,66]
	[156]	202,0 [154,9; 263,2]	4,00 [b.d.]	-	-
	Meta-analiza			-	-
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-0,49 [-0,84; -0,13]	0,57 [0,41; 0,79]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMT osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 5. na korzyść szczepionki PCV13** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMT= -0,49 [-0,84; -0,13]; iloraz GMT=0,57 [0,41; 0,79]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) 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.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMT przeciwciał anti-5 w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego i wiarygodnością otrzymanych wyników.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anti-6B (GMT)

Tabela 174. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B.

Porównanie	Badanie	GMT [95% CI]		WMD dla Ln(GMT) [95% CI]*	Iloraz GMT [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	981,2 [830,7; 1 159,1]	3 459,6 [2 535,7; 4 720,3]	-1,26 [-1,61; -0,91]	0,28 [0,20; 0,40]
	[99][102]+Meningitec	693,5 [513,1; 937,2]	4 670,0 [3 720,5; 5 861,9]	-1,91 [-2,28; -1,53]	0,15 [0,10; 0,22]
	[99][102]+NeisVac-C	702,8 [523,2; 944,0]	4 670,0 [3 720,5; 5 861,9]	-1,89 [-2,27; -1,52]	0,15 [0,10; 0,22]
	[99][102]+Hib-MenC	627,5 [475,8; 827,6]	4 670,0 [3 720,5; 5 861,9]	-2,01 [-2,37; -1,65]	0,13 [0,09; 0,19]
	[106] - populacja polska	405,3 [267,4; 614,3]	3 547,1 [1 500,7; 8 384,5]	-2,17 [-3,12; -1,21]	0,11 [0,04; 0,30]
	[110]	763,3 [581,9; 1 001,3]	1 807,5 [1 408,0; 2 320,3]	-0,86 [-1,23; -0,49]	0,42 [0,29; 0,61]
	[119][122]	546,5 [415,9; 718,0]	3 826,8 [2 518,0; 5 815,9]	-1,95 [-2,45; -1,45]	0,14 [0,09; 0,24]
	Meta-analiza			3 657,98 [2 307,31; 5 799,32]^	-1,68 [-2,05; -1,32]
PCV13 vs PCV7	[134][136]	3 099,51 [2 337,02; 4 110,79]	4 066,22 [3 243,42; 5 097,76]	-0,27 [-0,63; 0,09]	0,76 [0,53; 1,10]
	[156]	5 471,0 [3 835,5; 7 804,9]	5 128,0 [3 180,4; 8 267,1]	0,06 [-0,53; 0,66]	1,07 [0,59; 1,93]
	Meta-analiza			4 502,1 [2 477,31; 8 181,8]^	-0,18 [-0,49; 0,13]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-1,50 [-1,98; -1,02]	0,22 [0,14; 0,36]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMT osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B, na korzyść szczepionki PCV13** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMT= -1,50 [-1,98; -1,02]; iloraz GMT=0,22 [0,14; 0,36]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki.

7.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMT przeciwciał anti-6B w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego i wiarygodnością otrzymanych wyników.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anti-7F (GMT)

Tabela 175. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F.

Porównanie	Badanie	GMT [95% CI]		WMD dla Ln(GMT) [95% CI]*	Iloraz GMT [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	4 330,0 [3 836,0; 4 888,3]	25,2 [13,1; 48,7]	5,15 [4,48; 5,81]	171,83 [88,74; 332,72]
	[99][102]+Meningitec	4 539,3 [3 970,8; 5 189,2]	61,4 [35,2; 106,9]	4,30 [3,73; 4,87]	73,93 [41,94; 130,31]
	[99][102]+NeisVac-C	5 462,6 [4 700,0; 6 348,9]	61,4 [35,2; 106,9]	4,49 [3,91; 5,06]	88,97 [50,22; 157,61]
	[99][102]+Hib-MenC	4 950,2 [4 186,9; 5 852,7]	61,4 [35,2; 106,9]	4,39 [3,81; 4,97]	80,62 [45,08; 144,19]
	[106] - populacja polska	6 436,1 [5 507,6; 7 521,0]	90,6 [25,2; 325,5]	4,26 [2,97; 5,55]	71,04 [20,16; 250,33]
	[110]	3 976,0 [3 390,2; 4 663,1]	129,1 [85,9; 193,9]	3,43 [2,99; 3,86]	30,80 [20,01; 47,70]
	[119][122]	5 467,5 [4 698,1; 6 363,0]	1 038,2 [609,9; 1 767,2]	1,66 [1,11; 2,21]	5,27 [3,05; 9,09]
	Meta-analiza		95,36 [13,01; 698,86]^	3,94 [3,06; 4,81]	51,30 [21,33; 123,40]
PCV13 vs PCV7	[134][136]	11 629,44 [9 053,62; 14 938,11]	267,84 [164,49; 436,11]	3,77 [3,22; 4,32]	43,42 [25,12; 75,06]
	[156]	5 988,0 [4 985,5; 7 192,5]	16,0 [9,1; 28,8]	5,92 [5,32; 6,53]	374,25 [204,34; 685,44]
	Meta-analiza		65,51 [0,05; 80 674,58]^	4,84 [2,66; 7,03]	127,00 [14,24; 1 132,88]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-0,91 [-3,26; 1,45]	0,40 [0,04; 4,27]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMT osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F. (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMT= -0,91 [-3,26; 1,45]; iloraz GMT=0,40 [0,04; 4,27]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMT przeciwciał anti-7F w grupie 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.

między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego i wiarygodnością otrzymanych wyników.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anti-9V (GMT)

Tabela 176. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 9V.

Porównanie	Badanie	GMT [95% CI]		WMD dla Ln(GMT) [95% CI]*	Iloraz GMT [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	2 343,5 [2 097,1; 2 618,7]	5 357,4 [4 212,5; 6 813,6]	-0,83 [-1,09; -0,56]	0,44 [0,34; 0,57]
	[99][102]+Meningitec	2 317,7 [1 938,0; 2 771,7]	4 800,6 [4 032,0; 5 715,8]	-0,73 [-0,98; -0,48]	0,48 [0,38; 0,62]
	[99][102]+NeisVac-C	2 666,1 [2 266,8; 3 135,7]	4 800,6 [4 032,0; 5 715,8]	-0,59 [-0,83; -0,35]	0,56 [0,44; 0,70]
	[99][102]+Hib-MenC	2 334,1 [1 951,7; 2 791,4]	4 800,6 [4 032,0; 5 715,8]	-0,72 [-0,97; -0,47]	0,49 [0,38; 0,62]
	[106] - populacja polska	3 499,9 [2 950,8; 4 151,3]	6 881,4 [4 883,6; 9 696,4]	-0,68 [-1,06; -0,29]	0,51 [0,35; 0,74]
	[110]	2 257,6 [1 974,3; 2 581,5]	3 889,5 [3 260,1; 4 640,2]	-0,54 [-0,77; -0,32]	0,58 [0,47; 0,72]
	[119][122]	1 707,5 [1 497,6; 1 946,8]	5 204,0 [3 842,8; 7 047,4]	-1,11 [-1,44; -0,78]	0,33 [0,24; 0,45]
	Meta-analiza		4 877,14 [4 335,21; 5 486,81]^	-0,72 [-0,85; -0,59]	0,49 [0,43; 0,55]
PCV13 vs PCV7	[134][136]	11 856,03 [8 809,85; 15 955,49]	18 032,33 [14 124,99; 23 020,53]	-0,42 [-0,80; -0,03]	0,66 [0,45; 0,96]
	[156]	3 493,0 [2 358,9; 5 171,1]	3 990,0 [3 213,7; 4 954,1]	-0,13 [-0,58; 0,32]	0,88 [0,56; 1,37]
	Meta-analiza		8 475,02 [1 578,92; 45 490,45]^	-0,30 [-0,59; -0,01]	0,74 [0,56; 0,99]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-0,42 [-0,74; -0,11]	0,65 [0,48; 0,90]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMT osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 9V, na korzyść szczepionki PCV13** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMT= -0,42 [-0,74; -0,11]; iloraz GMT=0,65 [0,48; 0,90]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMT przeciwciał anti-9V w grupie PCV7

7.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego i wiarygodnością otrzymanych wyników.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anti-14 (GMT)

Tabela 177. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 14.

Porównanie	Badanie	GMT [95% CI]		WMD dla Ln(GMT) [95% CI]*	Iloraz GMT [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	2 085,9 [1 868,0; 2 329,1]	2 134,2 [1 689,1; 2 696,6]	-0,02 [-0,28; 0,24]	0,98 [0,76; 1,26]
	[99][102]+Meningitec	1 751,4 [1 458,7; 2 102,9]	3 020,8 [2 519,1; 3 622,4]	-0,55 [-0,80; -0,29]	0,58 [0,45; 0,75]
	[99][102]+NeisVac-C	1 808,3 [1 516,5; 2 156,2]	3 020,8 [2 519,1; 3 622,4]	-0,51 [-0,77; -0,26]	0,60 [0,47; 0,77]
	[99][102]+Hib-MenC	1 537,7 [1 279,6; 1 847,8]	3 020,8 [2 519,1; 3 622,4]	-0,68 [-0,93; -0,42]	0,51 [0,39; 0,66]
	[106] - populacja polska	1 961,3 [1 630,0; 2 359,8]	2 939,5 [2 022,3; 4 272,7]	-0,40 [-0,82; 0,01]	0,67 [0,44; 1,02]
	[110]	1 896,3 [1 591,3; 2 259,7]	1 867,9 [1 540,5; 2 265,1]	0,02 [-0,25; 0,28]	1,02 [0,78; 1,32]
	[119][122]	1 814,6 [1 577,4; 2 087,5]	3 958,4 [2 888,1; 5 425,4]	-0,78 [-1,12; -0,44]	0,46 [0,33; 0,64]
	Meta-analiza		2 754,22 [2 227,28; 3 405,83]^		-0,41 [-0,65; -0,18]
PCV13 vs PCV7	[134][136]	2 002,23 [1 452,54; 2 759,93]	2 365,87 [1 870,56; 2 992,34]	-0,17 [-0,56; 0,23]	0,85 [0,57; 1,26]
	[156]	1 542,0 [1 224,6; 1 942,1]	2 318,0 [1 812,2; 2 964,1]	-0,41 [-0,74; -0,07]	0,67 [0,48; 0,93]
	Meta-analiza		2 342,92 [1 976,84; 2 776,78]^		-0,31 [-0,56; -0,05]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-0,11 [-0,45; 0,24]	0,90 [0,63; 1,28]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMT osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 14. (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMT= -0,11 [-0,45; 0,24]; iloraz GMT=0,90 [0,63; 1,28]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMT przeciwciał anti-14 w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego i wiarygodnością otrzymanych wyników.

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.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anti-18C (GMT)

Tabela 178. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C.

Porównanie	Badanie	GMT [95% CI]		WMD dla Ln(GMT) [95% CI]*	Iloraz GMT [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	810,3 [712,4; 921,7]	968,7 [724,1; 1 295,8]	-0,18 [-0,50; 0,14]	0,84 [0,61; 1,15]
	[99][102]+Meningitec	813,7 [630,5; 1 050,1]	754,2 [540,6; 1 052,2]	0,08 [-0,34; 0,50]	1,08 [0,71; 1,63]
	[99][102]+NeisVac-C	1 030,5 [814,1; 1 304,5]	754,2 [540,6; 1 052,2]	0,31 [-0,10; 0,72]	1,37 [0,91; 2,05]
	[99][102]+Hib-MenC	717,1 [559,1; 919,9]	754,2 [540,6; 1 052,2]	-0,05 [-0,47; 0,37]	0,95 [0,63; 1,44]
	[106] - populacja polska	694,0 [532,9; 903,7]	612,1 [338,4; 1 107,0]	0,13 [-0,52; 0,77]	1,13 [0,59; 2,17]
	[110]	385,9 [303,5; 490,8]	660,4 [520,9; 837,3]	-0,54 [-0,88; -0,20]	0,58 [0,42; 0,81]
	[119][122]	607,9 [498,2; 741,6]	1 723,3 [1 196,4; 2 482,3]	-1,04 [-1,46; -0,63]	0,35 [0,23; 0,53]
	Meta-analiza		842,93 [608,05; 1 168,54]^		-0,20 [-0,53; 0,14]
PCV13 vs PCV7	[134][136]	993,27 [754,08; 1 308,33]	1 722,16 [1 326,59; 2 235,67]	-0,55 [-0,93; -0,17]	0,58 [0,39; 0,84]
	[156]	5 218,0 [4 238,6; 6 424,6]	6 722,0 [5 366,5; 8 419,9]	-0,25 [-0,56; 0,05]	0,78 [0,57; 1,05]
	Meta-analiza		3 406,22 [670,89; 17 294,05]^		-0,37 [-0,61; -0,13]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,17 [-0,24; 0,58]	1,18 [0,79; 1,79]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMT osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C. (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMT=0,17 [-0,24; 0,58]; iloraz GMT=1,18 [0,79; 1,79]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMT przeciwciał anti-18C w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego i wiarygodnością otrzymanych wyników.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anti-19F (GMT)

7.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

Tabela 179. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F.

Porównanie	Badanie	GMT [95% CI]		WMD dla Ln(GMT) [95% CI]*	Iloraz GMT [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	624,3 [509,7; 764,7]	287,8 [190,8; 434,4]	0,77 [0,32; 1,23]	2,17 [1,38; 3,41]
	[99][102]+Meningitec	875,9 [688,1; 1 114,8]	321,3 [251,2; 411,0]	1,00 [0,66; 1,35]	2,73 [1,92; 3,87]
	[99][102]+NeisVac-C	763,6 [577,3; 1 010,0]	321,3 [251,2; 411,0]	0,87 [0,49; 1,24]	2,38 [1,64; 3,45]
	[99][102]+Hib-MenC	551,3 [443,2; 685,9]	321,3 [251,2; 411,0]	0,54 [0,21; 0,87]	1,72 [1,24; 2,38]
	[106] - populacja polska	1 059,8 [808,2; 1 389,7]	471,0 [270,0; 821,8]	0,81 [0,19; 1,43]	2,25 [1,22; 4,16]
	[110]	475,4 [377,8; 598,1]	123,2 [95,9; 158,2]	1,35 [1,01; 1,69]	3,86 [2,76; 5,40]
	[119][122]	1 284,5 [1 027,2; 1 606,3]	277,3 [171,6; 448,2]	1,53 [1,00; 2,06]	4,63 [2,76; 7,77]
	Meta-analiza			282,88 [166,72; 479,99]^	0,97 [0,71; 1,23]
PCV13 vs PCV7	[134][136]	199,65 [144,22; 276,38]	167,20 [121,35; 230,37]	0,18 [-0,28; 0,63]	1,19 [0,76; 1,88]
	[156]	325,0 [192,2; 549,1]	293,0 [171,1; 501,3]	0,10 [-0,65; 0,85]	1,11 [0,53; 2,32]
	Meta-analiza			219,74 [57,31; 842,62]^	0,16 [-0,23; 0,55]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,82 [0,35; 1,29]	2,27 [1,42; 3,61]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMT osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F. (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMT=0,82 [0,35; 1,29]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki. Natomiast, **wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie do immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną miana przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F. na korzyść szczepionki PHiD-CV** uwzględniając iloraz GMT=2,27 [1,42; 3,61] w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMT przeciwciał anti-19F w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego i wiarygodnością otrzymanych wyników.

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.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anty-23F (GMT)

Tabela 180. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F.

Porównanie	Badanie	GMT [95% CI]		WMD dla Ln(GMT) [95% CI]*	Iloraz GMT [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[87][89]	2 830,1 [2 487,2; 3 220,3]	13 900,7 [10 177,4; 18 986,1]	-1,59 [-1,93; -1,25]	0,20 [0,15; 0,29]
	[99][102]+Meningitec	3 032,2 [2 569,3; 3 578,5]	25 321,1 [20 390,5; 31 443,9]	-2,12 [-2,40; -1,85]	0,12 [0,09; 0,16]
	[99][102]+NeisVac-C	3 378,9 [2 877,8; 3 967,3]	25 321,1 [20 390,5; 31 443,9]	-2,01 [-2,28; -1,74]	0,13 [0,10; 0,17]
	[99][102]+Hib-MenC	2 836,7 [2 430,8; 3 310,2]	25 321,1 [20 390,5; 31 443,9]	-2,19 [-2,45; 1,92]	0,11 [0,09; 0,15]
	[106] - populacja polska	3 427,3 [2 727,7; 4 306,3]	19 943,3 [13 473,1; 29 520,5]	-1,76 [-2,21; -1,31]	0,17 [0,11; 0,27]
	[110]	2 895,3 [2 419,3; 3 465,0]	12 418,7 [10 171,8; 15 161,9]	-1,46 [-1,72; 1,19]	0,23 [0,18; 0,30]
	[119][122]	2 702,9 [2 234,9; 3 268,9]	29 918,6 [17 115,7; 52 298,1]	-2,40 [-2,99; -1,81]	0,09 [0,05; 0,16]
	Meta-analiza			20 580,27 [14 344,00; 29 527,85]^	-1,92 [-2,16; -1,67]
PCV13 vs PCV7	[134][136]	2 723,25 [1 960,67; 3 782,41]	4 981,68 [3 885,71; 6 386,76]	-0,60 [-1,02; -0,19]	0,55 [0,36; 0,82]
	[156]	4 404,0 [3 308,7; 5 861,4]	6 169,0 [4 470,2; 8 512,3]	-0,34 [-0,77; 0,09]	0,71 [0,46; 1,10]
	Meta-analiza			5 395,32 [4 431,84; 6 568,27]^	-0,48 [-0,77; -0,18]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-1,44 [-1,83; -1,05]	0,24 [0,16; 0,35]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p<0,0001 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMT osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F. na korzyść szczepionki PCV13** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMT= -1,44 [-1,83; -1,05]; iloraz GMT=0,24 [0,16; 0,35]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki.

Przedstawione wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na wykazane w ramach porównania pośredniego istotne statystycznie różnice w immunogenności szczepionki PCV7 między porównywanymi ramionami badań, które mogą odzwierciedlać różnice metodologiczne między uwzględnionymi badaniami.

7.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

Podsumowując, wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał, mierzonego w teście OPA, wskazują na podobną immunogenność ($p > 0,05$) szczepionek PHiD-CV i PCV13 odnośnie do serotypów: 1., 4., 7F., 14., 18C., 19F. oraz na istotnie statystycznie większą ($p < 0,05$) immunogenność szczepionki PCV13 w odniesieniu do serotypów: 5., 6B., 9V. i 23F.

7.2.1.5. Odpowiedź odpornościowa w odniesieniu do serotypów 6A. i 19A. w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca i dawki uzupełniającej w 11.-18. miesiącu życia szczepionką PHiD-CV w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 poprzez szczepionkę PCV7

Szczepionka 10-walentna (PHiD-CV) w przeciwieństwie do szczepionki 13-walentnej (PCV13) nie zawiera serotypów pneumokokowych: 6A. i 19A. [217], [218]. W badaniach klinicznych wykazano zjawisko odporności krzyżowej między serotypami 6A. i 6B. oraz 19A. i 19F., opisane we wcześniejszym rozdziale dotyczącym schematu szczepień pierwotnych. Z tego względu porównano immunogenność szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 w odniesieniu do tych serotypów.

Minimalne stężenie ochronne $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał

Do analizy surogatu włączono wyniki z 10 randomizowanych badań klinicznych [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [141]-[143], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158] opisanych w referencjach [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [151], [152]; [155]; [158].

Tabela 181. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[89]	293*/ 347 (84,4)	80*/ 89 (89,5)	0,94 [0,87; 1,04]
	[99][102]	127/ 159 (79,9)	141/ 152 (92,8)	0,86 [0,78; 0,94]
	[106]	99/ 125 (79,2)	41/ 43 (95,3)	0,83 [0,74; 0,95]
	[110]	142/ 196 (72,4)	160/ 201 (79,6)	0,91 [0,81; 1,02]
	[119][122]	272/ 317 (85,8)	93/ 102 (91,2)	0,94 [0,88; 1,03]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	78*/ 78 (100)	81*/ 92 (88,0)	1,13 [1,05; 1,25]
	[143]	79*/ 79 (100)	84*/ 84 (100)	1,00 [0,95; 1,05]^
	[151][152]	193*/ 193 (100)	182*/ 196 (92,8)	1,08 [1,04; 1,13]
	[155]	152*/ 152 (100)	140*/ 152 (92,1)	1,09 [1,04; 1,15]
	[158]	90*/ 91 (98,8)	89*/ 89 (100)	0,99 [0,95; 1,04]
	Meta-analiza			
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,86 [0,81; 0,92]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

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.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano, że **istotnie statystycznie mniejszy odsetek dzieci szczepionych szczepionką 10-walentną osiągnął minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A. w porównaniu do szczepionki 13-walentnej** ($p < 0,0001$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki. **Jest to związane z nieobecnością antygeny pneumokokowego serotypu 6A. w szczepionce PHiD-CV.** Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p < 0,0000$).

Tabela 182. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[89]	291*/ 347 (83,8)	68*/ 89 (76,5)	1,10 [0,98; 1,27]
	[99][102]	132/ 160 (82,5)	104/ 152 (68,4)	1,21 [1,06; 1,38]
	[106]	107/ 125 (85,6)	27/ 43 (62,8)	1,36 [1,11; 1,80]
	[110]	139/ 195 (71,3)	97/ 200 (48,5)	1,47 [1,25; 1,75]
	[119][122]	269/ 317 (84,9)	61/ 102 (59,8)	1,42 [1,22; 1,70]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	78*/ 78 (100)	93*/ 93 (100)	1,00 [0,95; 1,04]^
	[143]	79*/ 79 (100)	83*/ 84 (98,8)	1,01 [0,95; 1,06]
	[151][152]	193*/ 193 (100)	193*/ 196 (98,5)	1,02 [0,99; 1,04]
	[155]	152*/ 152 (100)	152*/ 152 (100)	1,00 [0,97; 1,03]^
	[158]	91*/ 91 (100)	88*/ 89 (98,8)	1,01 [0,96; 1,06]
	Meta-analiza			
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,28 [1,14; 1,44]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano, że **istotnie statystycznie większy odsetek dzieci szczepionych szczepionką 10-walentną osiągnął minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A. w porównaniu do szczepionki 13-walentnej** ($p < 0,0001$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki, mimo że nie zawiera ona antygeny pneumokokowego serotypu 19A. Uzyskany wynik może wynikać z faktu, że przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p < 0,0000$) oraz z ograniczeń metodologicznych związanych z przeprowadzeniem porównania pośredniego. Odsetki dzieci zaszczepionych szczepionką PCV7 (komparator pośredni), które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A., różnił się w badaniach porównujących szczepionkę PHiD-CV ze szczepionką PCV7 (48,5%-76,5%) i w badaniach porównujących szczepionkę PCV13 ze szczepionką PCV7 (98,5%-100%).

7.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 przeciwciał

Do analizy surogatu włączono wyniki z 7 randomizowanych badań klinicznych [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [133]-[137] opisanych w referencjach [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [133], [134], [136].

Tabela 183. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[89]	278*/ 327 (85,0)	80*/ 84 (94,9)	0,89 [0,84; 0,97]
	[99][102]	117/ 128 (91,4)	119/ 122 (97,5)	0,94 [0,87; 0,99]
	[106]	97/ 109 (89,0)	32/ 32 (100)	0,90 [0,83; 1,03]
	[110]	113/ 142 (79,6)	141/ 160 (88,1)	0,90 [0,81; 0,997]
	[119][122]	108/ 137 (78,8)	43/ 44 (97,7)	0,81 [0,73; 0,91]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	73*/ 73 (100)	63*/ 70 (90,0)	1,11 [1,03; 1,23]
	[133][134][136]	91*/ 92 (98,9)	91*/ 96 (94,8)	1,04 [0,99; 1,12]
	Meta-analiza			
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,84 [0,78; 0,90]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano, że **istotnie statystycznie mniejszy odsetek dzieci szczepionych szczepionką 10-walentną osiągnął aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A. w porównaniu do szczepionki 13-walentnej** ($p < 0,0001$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki. **Jest to związane z nieobecnością antygeny pneumokokowego serotypu 6A. w szczepionce PHiD-CV.** Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p < 0,0000$).

Tabela 184. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A.).

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[89]	160*/ 327 (48,8)	23*/ 84 (27,6)	1,79 [1,27; 2,62]
	[99][102]	50/ 130 (38,5)	29/ 123 (23,6)	1,63 [1,12; 2,41]
	[106]	74/ 115 (64,3)	12/ 32 (37,5)	1,72 [1,14; 2,85]
	[110]	78/ 148 (52,7)	40/ 162 (24,7)	2,13 [1,58; 2,92]
	[119][122]	101/ 146 (69,2)	17/ 44 (38,6)	1,79 [1,27; 2,72]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	71*/ 71 (100)	37*/ 72 (51,4)	1,93 [1,58; 2,48]
	[133][134][136]	89*/ 91 (97,8)	50*/ 94 (53,2)	1,84 [1,55; 2,27]
	Meta-analiza			

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.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RB [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,98 [0,79; 1,22]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w immunogenności szczepionek mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A. ($p > 0,05$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki, pomimo nieobecności antygeny pneumokokowego serotypu 19A. w szczepionce PHiD-CV. Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,86$).

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC)

Do analizy surogatu włączono wyniki z 12 randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w publikacjach [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [141]-[143], [145], [150]-[152], [156]-[158], uwzględnionych w publikacjach [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [156], [158].

Tabela 185. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A.

Porównanie	Badanie	GMC [95% CI]		WMD dla Ln(GMC) [95% CI]*	Iloraz GMC [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[89]	0,71 [0,61; 0,83]	1,53 [1,12; 2,08]	-0,77 [-1,11; -0,42]	0,46 [0,33; 0,66]
	[99][102]+Meningitec	0,90 [0,72; 1,12]	1,91 [1,50; 2,44]	-0,75 [-1,08; -0,42]	0,47 [0,34; 0,65]
	[99][102]+NeisVac-C	0,74 [0,58; 0,94]	1,91 [1,50; 2,44]	-0,95 [-1,29; -0,61]	0,39 [0,28; 0,55]
	[99][102]+Hib-MenC	0,67 [0,53; 0,84]	1,91 [1,50; 2,44]	-1,05 [-1,38; -0,71]	0,35 [0,25; 0,49]
	[106] - populacja polska	0,84 [0,65; 1,08]	2,54 [1,65; 3,93]	-1,11 [-1,61; -0,60]	0,33 [0,20; 0,55]
	[110]	0,10 [0,09; 0,12]	0,08 [0,06; 0,09]	0,22 [-0,03; 0,47]	1,25 [0,97; 1,61]
	[119][122]	0,99 [0,84; 1,17]	2,51 [1,79; 3,51]	-0,93 [-1,31; -0,56]	0,39 [0,27; 0,57]
	Meta-analiza		1,27 [0,24; 6,75]^	-0,75 [-1,16; -0,34]	0,47 [0,31; 0,71]
PCV13 vs PCV7	[127]	8,06 [6,60; 9,85]	1,68 [1,27; 2,21]	1,57 [1,23; 1,91]	4,80 [3,43; 6,71]
	[128][130]	5,88 [5,24; 6,59]	1,74 [1,51; 2,01]	1,22 [1,03; 1,40]	3,38 [2,82; 4,05]
	[133][134][136]	8,20 [7,30; 9,20]	1,87 [1,60; 2,19]	1,48 [1,28; 1,67]	4,39 [3,61; 5,33]
	[141][143]	11,55 [9,66; 13,81]	3,79 [3,01; 4,76]	1,11 [0,82; 1,40]	3,05 [2,28; 4,08]
	[145]	6,10 [5,50; 6,80]	1,50 [1,30; 1,90]	1,40 [1,19; 1,62]	4,07 [3,29; 5,3]
	[151][152]	8,13 [7,11; 9,28]	1,87 [1,62; 2,17]	1,47 [1,27; 1,67]	4,35 [3,58; 5,27]
	[156][158]	13,58 [11,28; 16,36]	3,33 [2,67; 4,14]	1,41 [1,12; 1,69]	4,08 [3,06; 5,44]

7.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

Porównanie	Badanie	GMC [95% CI]		WMD dla Ln(GMC) [95% CI]*	Iloraz GMC [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
	Meta-analiza		2,11 [1,63; 2,74]^	1,38 [1,23; 1,52]	3,96 [3,43; 4,58]
	PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)			-2,13 [-2,56; -1,69]	0,12 [0,08; 0,18]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMC osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A. na korzyść szczepionki PCV13** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMC= -2,13 [-2,56; -1,69]; iloraz GMC=0,12 [0,08; 0,18]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki. **Jest to związane z nieobecnością antygeny pneumokokowego serotypu 6A. w szczepionce PHiD-CV.**

Nie zaobserwowano istotnej różnicy w wartości GMC w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego i wiarygodnością otrzymanych wyników.

Tabela 186. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A.

Porównanie	Badanie	GMC [95% CI]		WMD dla Ln(GMC) [95% CI]*	Iloraz GMC [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[89]	0,85 [0,73; 1,00]	0,47 [0,37; 0,62]	0,59 [0,29; 0,89]	1,81 [1,35; 2,43]
	[99][102]+Meningitec	1,19 [0,96; 1,47]	0,35 [0,29; 0,42]	1,22 [0,94; 1,51]	3,40 [2,58; 4,48]
	[99][102]+NeisVac-C	1,12 [0,89; 1,42]	0,35 [0,29; 0,42]	1,16 [0,87; 1,46]	3,20 [2,39; 4,28]
	[99][102]+Hib-MenC	0,75 [0,60; 0,94]	0,35 [0,29; 0,42]	0,76 [0,47; 1,05]	2,14 [1,60; 2,87]
	[106] - populacja polska	1,75 [1,27; 2,43]	0,38 [0,25; 0,58]	1,53 [1,00; 2,06]	4,61 [2,73; 7,76]
	[110]	0,09 [0,08; 0,11]	0,08 [0,07; 0,10]	0,12 [-0,12; 0,36]	1,13 [0,89; 1,43]
	[119][122]	1,54 [1,27; 1,87]	0,32 [0,24; 0,43]	1,57 [1,22; 1,92]	4,81 [3,41; 6,80]
	Meta-analiza		0,29 [0,15; 0,56]^	0,92 [0,53; 1,32]	2,52 [1,70; 3,73]
PCV13 vs PCV7	[127]	5,60 [4,60; 6,83]	2,82 [2,32; 3,41]	0,69 [0,41; 0,96]	1,99 [1,51; 2,61]
	[128][130]	9,58 [8,68; 10,58]	3,79 [3,40; 4,21]	0,93 [0,78; 1,07]	2,53 [2,19; 2,92]
	[133][134][136]	8,55 [7,64; 9,56]	3,54 [3,15; 3,98]	0,88 [0,72; 1,04]	2,42 [2,06; 2,83]
	[141][143]	8,82 [7,45; 10,43]	1,98 [1,69; 2,32]	1,49 [1,26; 1,73]	4,45 [3,54; 5,61]
	[145]	9,50 [8,50; 10,60]	4,00 [3,50; 4,50]	0,86 [0,70; 1,03]	2,38 [2,01; 2,81]
	[151][152]	14,12 [12,45; 16,01]	3,56 [3,14; 4,05]	1,38 [1,20; 1,56]	3,97 [3,31; 4,75]

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.

Porównanie	Badanie	GMC [95% CI]		WMD dla Ln(GMC) [95% CI]*	Iloraz GMC [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
	[156][158]	10,12 [8,55; 11,98]	2,38 [2,04; 2,78]	1,45 [1,22; 1,68]	4,25 [3,39; 5,33]
	Meta-analiza		3,09 [2,65; 3,60]^	1,10 [0,86; 1,33]	2,99 [2,37; 3,77]
	PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)			-0,12 [-0,59; 0,35]	0,89 [0,56; 1,42]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p<0,0001 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMC osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A. (WMD dla zlogarytmowanych GMC= -0,12 [-0,59; 0,35]; iloraz GMC=0,89 [0,56; 1,42]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki, pomimo nieobecności antygenu pneumokokowego serotypu 19A. w szczepionce PHiD-CV.

Przedstawione wyniki należy traktować z należytą ostrożnością ze względu na wykazane w ramach porównania pośredniego istotne statystycznie różnice w immunogenności szczepionki PCV7 między porównywanymi ramionami badań, które mogą odzwierciedlać różnice metodologiczne między uwzględnionymi badaniami.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT)

Do analizy surogatu włączono wyniki z 8 randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w publikacjach [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [133]-[137], [156]-[158], uwzględnionych w publikacjach [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [134], [136]; [156].

Tabela 187. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego dla przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A.

Porównanie	Badanie	GMT [95% CI]		WMD dla Ln(GMT) [95% CI]*	Iloraz GMT [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[89]	254,8 [202,8; 320,1]	872,7 [597,1; 1 275,7]	-1,23 [-1,67; -0,79]	0,29 [0,19; 0,45]
	[99][102]+Meningitec	315,2 [230,9; 430,2]	1 166,4 [877,2; 1 550,9]	-1,31 [-1,73; -0,89]	0,27 [0,18; 0,41]

7.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

	[99][102]+NeisVac-C	339,0 [255,8; 449,1]	1 166,4 [877,2; 1 550,9]	-1,24 [-1,64; -0,84]	0,29 [0,19; 0,43]
	[99][102]+Hib-MenC	293,7 [217,9; 395,8]	1 166,4 [877,2; 1 550,9]	-1,38 [-1,79; -0,97]	0,25 [0,17; 0,38]
	[106] - populacja polska	369,7 [258,5; 528,8]	1 394,5 [827,9; 2 348,9]	-1,33 [-1,96; -0,70]	0,27 [0,14; 0,49]
	[110]	197,1 [138,0; 281,3]	493,3 [357,1; 681,6]	-0,92 [-1,40; -0,44]	0,40 [0,25; 0,64]
	[119][122]	196,1 [134,6; 285,9]	1 415,7 [891,2; 2 248,9]	-1,98 [-2,57; -1,38]	0,14 [0,08; 0,25]
	Meta-analiza			1 038,84 [611,75; 1 764,09]^	-1,31 [-1,51; -1,11]
PCV13 vs PCV7	[127]	2 147,58 [1 630,73; 2 828,23]	599,90 [375,83; 957,54]	1,28 [0,73; 1,82]	3,58 [2,08; 6,16]
	[134][136]	2 241,79 [1 706,71; 2 944,63]	538,54 [374,83; 773,75]	1,43 [0,97; 1,88]	4,16 [2,65; 6,53]
	[156]	6 999,0 [4 960,2; 9 875,4]	2 333,0 [1 430,4; 3 803,8]	1,10 [0,50; 1,70]	3,00 [1,66; 5,44]
	Meta-analiza			908,33 [129,23; 6 384,56]^	1,30 [1,00; 1,60]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-2,60 [-2,97; -2,24]	0,07 [0,05; 0,11]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ p>0,05 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMT osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A. na korzyść szczepionki PCV13** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMT= -2,60 [-2,97; -2,24]; iloraz GMT=0,07 [0,05; 0,11]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki. **Jest to związane z nieobecnością antygeny pneumokokowego serotypu 6A. w szczepionce PHiD-CV.**

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości GMT przeciwciał anti-6A w grupie PCV7 między porównywanymi ramionami badań, co może przemawiać za poprawnością przeprowadzonego porównania pośredniego i wiarygodnością otrzymanych wyników.

Tabela 188. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A.

Porównanie	Badanie	GMT [95% CI]		WMD dla Ln(GMT) [95% CI]*	Iloraz GMT [95% CI]*
		Grupa badana	Grupa kontrolna (wspólny komparator)		
PHiD-CV vs PCV7	[89]	29,2 [22,3; 38,3]	11,1 [7,3; 17,0]	0,97 [0,47; 1,47]	2,63 [1,59; 4,36]
	[99][102]+Meningitec	48,0 [32,1; 71,9]	8,7 [6,6; 11,4]	1,71 [1,22; 2,19]	5,52 [3,41; 8,93]
	[99][102]+NeisVac-C	46,6 [30,8; 70,4]	8,7 [6,6; 11,4]	1,68 [1,18; 2,17]	5,36 [3,24; 8,87]

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.

	[99][102]+Hib-MenC	18,9 [13,0; 27,4]	8,7 [6,6; 11,4]	0,78 [0,31; 1,24]	2,17 [1,36; 3,46]
	[106] - populacja polska	70,7 [45,3; 110,4]	20,3 [8,8; 46,8]	1,25 [0,30; 2,19]	3,48 [1,35; 8,96]
	[110]	24,6 [17,7; 34,3]	7,7 [6,2; 9,5]	1,16 [0,77; 1,56]	3,19 [2,16; 4,73]
	[119][122]	64,9 [44,6; 94,5]	15,5 [8,1; 29,9]	1,43 [0,68; 2,19]	4,19 [1,97; 8,89]
	Meta-analiza		10,13 [7,17; 14,32]^	1,27 [0,98; 1,55]	3,56 [2,67; 4,73]
PCV13 vs PCV7	[127]	802,24 [633,92; 1 015,24]	36,62 [21,09; 63,59]	3,09 [2,49; 3,69]	21,91 [12,06; 39,81]
	[134][136]	1 024,00 [774,12; 1 354,54]	28,65 [18,58; 44,17]	3,58 [3,06; 4,09]	35,74 [21,34; 59,85]
	[156]	864,0 [669,7; 1 066,2]	25,0 [15,8; 39,7]	3,54 [3,03; 4,06]	34,56 [20,56; 58,10]
	Meta-analiza		29,52 [16,53; 52,74]^	3,43 [3,12; 3,74]	30,89 [22,61; 42,21]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				-2,16 [-2,59; -1,74]	0,12 [0,08; 0,18]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ 0,001<p<0,01 dla porównania wyników meta-analizy wartości GMT osiągniętych w grupie wspólnego komparatora.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano **istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A. na korzyść szczepionki PCV13** (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMT= -2,16 [-2,59; -1,74]; iloraz GMT=0,12 [0,08; 0,18]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki. **Jest to związane z nieobecnością antygeny pneumokokowego serotypu 19A. w szczepionce PHiD-CV.**

Przedstawione wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na wykazane w ramach porównania pośredniego istotne statystycznie różnice w immunogenności szczepionki PCV7 między porównywanymi ramionami badań, które mogą odzwierciedlać różnice metodologiczne między uwzględnionymi badaniami.

Podsumowując, przeprowadzone porównanie pośrednie (poprzez szczepionkę 7-walentną (PCV7)) wykazało istotnie statystycznie mniejszą ($p<0,05$) immunogenność szczepionki 10-walentnej (PHiD-CV), w porównaniu do szczepionki 13-walentnej (PCV13), w odniesieniu do: odsetka dzieci, które osiągnęły zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA i aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał mierzonego w teście OPA oraz wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał mierzonej w teście ELISA i wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał mierzonej w teście OPA skierowanych przeciwko serotypowi 6A. Wynika to z faktu, że szczepionka PHiD-CV, w odróżnieniu od szczepionki PCV13, nie zawiera serotypu pneumokokowego 6A. Szczepionka PHiD-CV była istotnie statystycznie mniej ($p<0,05$) immunogenna, w porównaniu do szczepionki 13-walentnej (PCV13), również w odniesieniu do wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał mierzonej w teście

OPA skierowanych przeciwko serotypowi 19A., co wynika z faktu, iż szczepionka PHiD-CV nie zawiera tego serotypu pneumokokowego. Natomiast, obie szczepionki (PHiD-CV i PCV13) były równie immunogenne ($p > 0,05$) w zakresie odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał mierzonego w teście OPA i wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał mierzonej w teście ELISA skierowanych przeciwko serotypowi 19A., pomimo braku tego serotypu w składzie szczepionki PHiD-CV. Ponadto, przeprowadzona analiza wykazała istotnie statystycznie większą ($p < 0,05$) immunogenność szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA skierowanych przeciwko serotypowi 19A., pomimo iż szczepionka PHiD-CV nie zawiera tego serotypu pneumokokowego. Uzyskany wynik może wynikać z istotnej statystycznie ($p < 0,05$) heterogeniczności uwzględnionych danych oraz z ograniczeń metodologicznych związanych z przeprowadzeniem porównania pośredniego.

7.2.2. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7 w schemacie trzech dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawki uzupełniającej w 11.-18. miesiącu życia

Do analizy profilu bezpieczeństwa włączono wyniki 16 randomizowanych badań klinicznych [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161], uwzględnionych w referencjach [89], [105]; [99], [105]; [106]; [109]; [110]; [119] vs [127]; [128]; [133], [136]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [147], [148]; [151], [152]; [156], [158]; [161]. W publikacji [105] przedstawiono wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa uzyskane w obu badaniach [84]-[90], [94]-[102].

Okres obserwacji po zastosowaniu 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki w poszczególnych badaniach wyniósł 4 dni [89]; [99]; [106], [109]; [110]; [119]; [128]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148]; lub 15 dni [127].

Ból w miejscu iniekcji

Tabela 189. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji; okres obserwacji – 4-15 dni po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[89][105]	452*/ 735 (61,5)	48*/ 91 (52,7)	1,17 [0,97; 1,45]
	[99][105]	193/ 355 (54,4)	165/ 355 (46,5)	1,17 [1,01; 1,36]
	[106][109]	248/ 278 (89,2)	77/ 96 (80,2)	1,11 [1,01; 1,26]
	[110]	161/ 258 (62,4)	145/ 258 (56,2)	1,11 [0,96; 1,28]

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.

	[119]	120/ 332 (36,1)	39/ 113 (34,5)	1,05 [0,79; 1,42]
	Meta-analiza			1,13 [1,05; 1,22]
PCV13 vs PCV7	[127]	19*/ 85 (22,4)	30*/ 101 (29,7)	0,75 [0,46; 1,22]
	[128]	110/ 206 (53,4)	96/ 185 (51,9)	1,03 [0,85; 1,24]
	[133][136]	121/ 149 (81,2)	124/ 147 (84,4)	0,96 [0,86; 1,07]
	[138][140]	47/ 164 (28,7)	46/ 172 (26,7)	1,07 [0,76; 1,51]
	[141][143]	7/ 64 (10,9)	17/ 75 (22,7)	0,48 [0,22; 1,05]
	[145]	95/ 189 (50,3)	43/ 96 (44,8)	1,12 [0,87; 1,48]
	[151][152]	52/ 174 (29,9)	54/ 176 (30,7)	0,97 [0,71; 1,34]
	[147][148]	473/ 826 (57,3)	83/ 131 (63,4)	0,90 [0,79; 1,06]
	[155]	82*/ 128 (64,3)	68*/ 128 (53,2)	1,21 [0,98; 1,49]
	[156][158]	19/ 56 (33,9)	14/ 54 (25,9)	1,31 [0,74; 2,34]
	[161]	124*/ 193 (64,2)	110*/ 170 (64,7)	0,99 [0,85; 1,16]
	Meta-analiza			0,99 [0,93; 1,06]
	PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)			1,13 [1,03; 1,25]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7, wykazano, że **szczepienie szczepionką 10-walentną istotnie statystycznie zwiększało ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji po 4. dawce (uzupełniającej) w porównaniu do szczepionki 13-walentnej** ($0,01 < p < 0,05$) w okresie obserwacji 4 dni po zaszczepieniu. Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p=0,005$).

Zaczerwienie w miejscu iniekcji

Tabela 190. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiło zaczerwienie w miejscu iniekcji; okres obserwacji – 4-15 dni po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[89][105]	451*/ 735 (61,4)	59*/ 91 (64,8)	0,95 [0,82; 1,13]
	[99][105]	186/ 355 (52,4)	173/ 355 (48,7)	1,08 [0,93; 1,24]
	[106][109]	197/ 278 (70,9)	66/ 96 (68,8)	1,03 [0,89; 1,22]
	[110]	144/ 258 (55,8)	180/ 258 (69,8)	0,80 [0,70; 0,91]
	[119]	142/ 332 (42,8)	55/ 113 (48,7)	0,88 [0,71; 1,11]
		Meta-analiza		
PCV13 vs PCV7	[127]	21*/ 85 (24,7)	19*/ 100 (19,0)	1,30 [0,75; 2,24]
	[128]	93/ 196 (47,4)	103/ 184 (56,0)	0,85 [0,70; 1,03]
	[133][136]	56/ 103 (54,4)	57/ 87 (65,5)	0,83 [0,65; 1,05]
	[138][140]	51/ 170 (30,0)	39/ 169 (23,1)	1,30 [0,91; 1,86]
	[141][143]	10/ 65 (15,4)	9/ 70 (12,9)	1,20 [0,53; 2,70]
	[145]	125/ 187 (66,8)	64/ 106 (60,4)	1,11 [0,93; 1,35]
	[151][152]	26/ 174 (14,9)	25/ 176 (14,2)	1,05 [0,64; 1,74]
	[147][148]	319/ 749 (42,6)	64/ 121 (52,9)	0,81 [0,68; 0,98]
	[155]	17*/ 128 (13,3)	11*/ 128 (8,7)	1,55 [0,77; 3,13]
	[156][158]	15/ 52 (28,8)	12/ 54 (22,2)	1,30 [0,68; 2,49]
	[161]	65*/ 159 (40,9)	60*/ 146 (41,1)	0,99 [0,76; 1,30]
	Meta-analiza			0,98 [0,90; 1,07]

7.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				0,98 [0,88; 1,10]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$) w okresie obserwacji 4 dni po zaszczepieniu. Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,79$).

Obrzęk w miejscu iniekcji

Tabela 191. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpił obrzęk w miejscu iniekcji; okres obserwacji – 4-15 dni po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[89][105]	338*/ 735 (46,0)	42*/ 91 (46,2)	1,00 [0,80; 1,28]
	[99][105]	150/ 355 (42,3)	134/ 355 (37,7)	1,12 [0,93; 1,34]
	[106][109]	158/ 278 (56,8)	52/ 96 (54,2)	1,05 [0,86; 1,31]
	[110]	146/ 258 (56,6)	160/ 258 (62,0)	0,91 [0,79; 1,05]
	[119]	97/ 332 (29,2)	35/ 113 (31,0)	0,94 [0,69; 1,31]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	16*/ 85 (18,8)	17*/ 100 (17,0)	1,11 [0,60; 2,03]
	[128]	70/ 190 (36,8)	77/ 176 (43,8)	0,84 [0,65; 1,08]
	[133][136]	40/ 91 (44,0)	37/ 73 (50,7)	0,87 [0,63; 1,20]
	[138][140]	45/ 169 (26,6)	31/ 168 (18,5)	1,44 [0,97; 2,16]
	[141][143]	5/ 63 (7,9)	4/ 70 (5,7)	1,39 [0,42; 4,61]
	[145]	99/ 185 (53,5)	57/ 99 (57,6)	0,93 [0,75; 1,16]
	[151][152]	34/ 173 (19,7)	31/ 176 (17,6)	1,12 [0,72; 1,73]
	[147][148]	220/ 698 (31,5)	48/ 110 (43,6)	0,72 [0,58; 0,93]
	[155]	15*/ 128 (11,5)	13*/ 128 (10,5)	1,15 [0,58; 2,30]
	[156][158]	11/ 49 (22,4)	10/ 53 (18,9)	1,19 [0,56; 2,52]
	[161]	51*/ 153 (33,3)	43*/ 140 (30,7)	1,09 [0,78; 1,52]
Meta-analiza				0,96 [0,86; 1,07]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,07 [0,94; 1,23]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV z szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do ryzyka wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$) w okresie obserwacji 4 dni po zaszczepieniu. Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,32$).

Drażliwość

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.

Tabela 192. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła drażliwość; okres obserwacji – 4-15 dni po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[89][105]	438*/ 735 (59,6)	55*/ 91 (60,4)	0,99 [0,84; 1,20]
	[99][105]	191/ 355 (53,8)	157/ 355 (44,2)	1,22 [1,05; 1,42]
	[106][109]	243/ 278 (87,4)	79/ 96 (82,3)	1,06 [0,97; 1,20]
	[110]	161/ 258 (62,4)	166/ 258 (64,3)	0,97 [0,85; 1,11]
	[119]	141/ 332 (42,5)	42/ 113 (37,2)	1,14 [0,88; 1,51]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	33*/ 85 (38,8)	48*/ 101 (47,5)	0,82 [0,58; 1,14]
	[128]	118/ 213 (55,4)	122/ 200 (61,0)	0,91 [0,77; 1,07]
	[133][136]	183/ 199 (92,0)	163/ 175 (93,1)	0,99 [0,93; 1,05]
	[138][140]	71/ 171 (41,5)	96/ 179 (53,6)	0,77 [0,62; 0,97]
	[141][143]	18/ 65 (27,7)	20/ 74 (27,0)	1,02 [0,60; 1,75]
	[145]	90/ 178 (50,6)	46/ 99 (46,5)	1,09 [0,85; 1,42]
	[151][152]	67/ 174 (38,5)	64/ 183 (35,0)	1,10 [0,84; 1,45]
	[147][148]	771/ 943 (81,8)	128/ 160 (80,0)	1,02 [0,95; 1,12]
	[155]	91*/ 136 (67,2)	92*/ 133 (68,8)	0,97 [0,82; 1,14]
	[156][158]	18/ 59 (30,5)	21/ 56 (37,5)	0,81 [0,49; 1,35]
	[161]	113*/ 183 (61,7)	105*/ 170 (61,8)	1,00 [0,85; 1,18]
Meta-analiza				0,97 [0,92; 1,02]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,08 [0,99; 1,18]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do ryzyka wystąpienia drażliwości po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$) w okresie obserwacji 4 dni po zaszczepieniu. Przeprowadzona analiza wykazała heterogeniczność danych ($p = 0,06$).

Ospałość

Tabela 193. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła ospałość; okres obserwacji – 4-15 dni po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[89][105]	303*/ 735 (41,2)	48*/ 91 (52,7)	0,78 [0,64; 0,98]
	[99][105]	139/ 355 (39,2)	105/ 355 (29,6)	1,32 [1,08; 1,63]
	[106][109]	190/ 278 (68,3)	66/ 96 (68,8)	0,99 [0,86; 1,18]
	[110]	118/ 258 (45,7)	128/ 258 (49,6)	0,92 [0,77; 1,10]
	[119]	75/ 332 (22,6)	21/ 113 (18,6)	1,22 [0,80; 1,89]
Meta-analiza				1,01 [0,84; 1,21]
PCV13 vs PCV7	[127]	24*/ 86 (27,9)	44*/ 101 (43,6)	0,64 [0,42; 0,95]
	[128]	114/ 202 (56,4)	108/ 197 (54,8)	1,03 [0,86; 1,23]
	[133][136]	81/ 115 (70,4)	81/ 109 (74,3)	0,95 [0,80; 1,12]
	[138][140]	27/ 162 (16,7)	41/ 165 (24,8)	0,67 [0,43; 1,03]

7.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

	[141][143]	11/ 66 (16,7)	12/ 72 (16,7)	1,00 [0,48; 2,08]
	[145]	35/ 163 (21,5)	22/ 92 (23,9)	0,90 [0,57; 1,44]
	[151][152]	21/ 171 (12,3)	16/ 170 (9,4)	1,30 [0,71; 2,39]
	[147][148]	372/ 779 (47,8)	60/ 126 (47,6)	1,00 [0,83; 1,24]
	[155]	42*/ 136 (30,8)	32*/ 133 (24,1)	1,28 [0,87; 1,90]
	[156][158]	11/ 52 (21,2)	8/ 52 (15,4)	1,38 [0,62; 3,10]
	[161]	63*/ 160 (39,4)	51*/ 145 (35,2)	1,12 [0,84; 1,50]
	Meta-analiza			0,98 [0,90; 1,08]
	PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)			1,01 [0,89; 1,14]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV z szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ospałości po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki ($p>0,05$) w okresie obserwacji 4 dni po zaszczepieniu. Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p=0,91$).

Gorączka

Tabela 194. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$; okres obserwacji – 4-15 dni po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[89][105]	245*/ 735 (33,3)	33*/ 91 (36,3)	0,92 [0,70; 1,25]
	[99][105]	105/ 355 (29,6)	108/ 355 (30,4)	0,97 [0,78; 1,22]
	[106][109]	215/ 278 (77,3)	65/ 96 (67,7)	1,14 [0,99; 1,35]
	[110]	100/ 258 (38,8)	103/ 258 (39,9)	0,97 [0,78; 1,20]
	[119]	46/ 332 (13,9)	20/ 113 (17,7)	0,78 [0,49; 1,27]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	13*/ 78 (16,7)^	12*/ 94 (12,8)^	1,31 [0,64; 2,66]
	[128]	144/ 206 (69,9)^	138/ 200 (69,0)^	1,01 [0,89; 1,15]
	[133][136]	58/ 99 (58,6)^	45/ 76 (59,2)^	0,99 [0,77; 1,28]
	[138][140]	57/ 156 (36,5)^	62/ 169 (36,7)^	1,00 [0,75; 1,32]
	[141][143]	21/ 65 (32,3)^	18/ 70 (25,7)^	1,26 [0,74; 2,13]
	[145]	72/ 174 (41,4)^	43/ 99 (43,4)^	0,95 [0,72; 1,28]
	[151][152]	10/ 161 (6,2)^	10/ 154 (6,5)^	0,96 [0,42; 2,18]
	[147][148]	224/ 667 (34,2)^	37/ 107 (34,6)^	0,97 [0,74; 1,30]
	[155]	46*/ 136 (33,7)^	44*/ 133 (32,9)^	1,02 [0,73; 1,43]
	[156][158]	8/ 51 (15,7)^	10/ 51 (19,6)^	0,80 [0,35; 1,82]
	[161]	77*/ 162 (47,8)^	75*/ 145 (51,6)^	0,92 [0,73; 1,15]
Meta-analiza				0,99 [0,91; 1,08]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,03 [0,91; 1,17]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ zsumowane wyniki dla poszczególnych zakresów wysokości gorączki.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV z szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do ryzyka wystąpienia gorączki po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki ($p>0,05$) w okresie obserwacji 4 dni po zaszczepieniu. Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p=0,64$).

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.

Utrata apetytu

Tabela 195. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła utrata apetytu; okres obserwacji – 4-15 dni po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[89][105]	230*/ 735 (31,3)	31*/ 91 (34,1)	0,92 [0,69; 1,27]
	[99][105]	112/ 355 (31,5)	93/ 355 (26,2)	1,20 [0,96; 1,52]
	[106][109]	184/ 278 (66,2)	57/ 96 (59,4)	1,11 [0,94; 1,36]
	[110]	83/ 258 (32,2)	111/ 258 (43,0)	0,75 [0,60; 0,94]
	[119]	71/ 332 (21,4)	29/ 113 (25,7)	0,83 [0,58; 1,22]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	19*/ 85 (22,4)	22*/ 101 (21,8)	1,03 [0,60; 1,75]
	[128]	89/ 204 (43,6)	89/ 192 (46,4)	0,94 [0,76; 1,17]
	[133][136]	76/ 116 (65,5)	81/ 110 (73,6)	0,89 [0,74; 1,06]
	[138][140]	52/ 163 (31,9)	73/ 178 (41,0)	0,78 [0,58; 1,03]
	[141][143]	18/ 65 (27,7)	23/ 75 (30,7)	0,90 [0,54; 1,51]
	[145]	49/ 167 (29,3)	33/ 96 (34,4)	0,85 [0,60; 1,23]
	[151][152]	50/ 174 (28,7)	44/ 179 (24,6)	1,17 [0,83; 1,65]
	[147][148]	410/ 790 (51,9)	58/ 115 (50,4)	1,03 [0,86; 1,27]
	[155]	45*/ 136 (33,3)	52*/ 133 (39,0)	0,85 [0,61; 1,16]
	[156][158]	13/ 57 (22,8)	15/ 54 (27,8)	0,82 [0,43; 1,55]
	[161]	93*/ 174 (53,4)	70*/ 147 (47,6)	1,12 [0,90; 1,40]
Meta-analiza				0,95 [0,88; 1,04]
PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)				1,03 [0,90; 1,19]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV z szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do ryzyka wystąpienia utraty apetytu po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$) w okresie obserwacji 4 dni po zaszczepieniu. Przeprowadzona analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p = 0,62$).

Ciężkie działania niepożądane

Tabela 196. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane (SAE); okres obserwacji – 1 miesiąc.

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
PHiD-CV vs PCV7	[89]	12/ 737 (1,6)	1/ 92 (1,1)	1,50 [0,26; 8,96]
	[99]	3/ 358 (0,8)	2/ 357 (0,6)	1,50 [0,30; 7,45]
	[106]	5/ 285 (1,8)	2/ 98 (2,0)	0,86 [0,20; 3,81]
	[119]	8/ 335 (2,4)	4/ 113 (3,5)	0,67 [0,22; 2,08]
	Meta-analiza			
PCV13 vs PCV7	[127]	1/ 86 (1,16)	0/ 103 (0)	Peto OR=9,00 [0,18; 461,07]
	[130]	3/ 300 (1,00)	4/ 303 (1,32)	0,76 [0,19; 3,00]

7.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

Porównanie	Badanie	Grupa badana [n/N (%)]	Grupa kontrolna (wspólny komparator) [n/N (%)]	RR [95% CI]*
	[136]	3/ 267 (1,12)	4/ 258 (1,55)	0,72 [0,18; 2,87]
	[140]	1/ 218 (0,46)	0/ 226 (0)	Peto OR=7,67 [0,15; 386,55]
	[143]	0/ 80 (0)	3/ 84 (3,57)	Peto OR=0,14 [0,01; 1,35]
	[151][152]	4/ 198 (2,02)	1/ 200 (0,50)	0,15 [0,00; 1,32]
	[147][148]	9/ 1 210 (0,74)	1/ 208 (0,48)	4,04 [0,61; 26,76]
	[155]	2/ 155 (1,29)	3/ 156 (1,92)	1,55 [0,26; 9,43]
	[158]	3/ 84 (3,57)	3/ 88 (3,41)	0,67 [0,14; 3,32]
	[161]	3/ 291 (1,03)	1/ 284 (0,35)	1,05 [0,25; 4,44]
	Meta-analiza			Peto OR=1,10 [0,61; 2,00]
	PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)			Peto OR=0,87 [0,32; 2,35]

* wartości obliczone przez autorów analizy. W badaniu [110]-[115] ciężkie działania niepożądane analizowano w innym okresie obserwacji, dlatego badania nie uwzględniono w meta-analizie.

Porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazało istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki w okresie obserwacji 1 miesiąca. Analiza nie wykazała heterogeniczności danych ($p=0,78$).

7.2.3. Podsumowanie wyników analizy klinicznej stosowania szczepionki PHiD-CV w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawki uzupełniającej w 11.-18. miesiącu życia

Wyniki uzyskane w ramach analizy dotyczącej skuteczności klinicznej szczepionki PHiD-CV, w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7, w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawki uzupełniającej w 11.-18. miesiącu życia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 197. Wyniki porównania pośredniego szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez szczepionkę PCV7 w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawki uzupełniającej w 11.-18. miesiącu życia.

Analizowane przeciwciała	Badanie	RB/Peto OR [CI 95%] dla parametrów dychotomicznych lub WMD dla zlogarytmowanych wartości parametrów ciągłych (GMC, GMT)	Istotność statystyczna wyniku
Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał mierzonego w teście ELISA			
Anty-1	[87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [149]; [151], [152]; [155]; [158]	0,62 [0,30; 1,27]	NS
Anty-4		1,00 [0,99; 1,01]	NS
Anty-5		9,94 [3,07; 32,18]	IS na korzyść PHiD-CV
Anty-6B		0,99 [0,97; 1,00]	NS
Anty-7F		1,61 [0,61; 4,29]	NS
Anty-9V		1,00 [0,99; 1,01]	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

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.

Analizowane przeciwciała	Badanie	RB/Peto OR [CI 95%] dla parametrów dychotomicznych lub WMD dla zlogarytmowanych wartości parametrów ciągłych (GMC, GMT)	Istotność statystyczna wyniku	
Anty-23F		1,00 [0,99; 1,02]	NS	
Anty-6A	[89]; [99]; [102]; [106]; [110]; [119]; [122] vs [127]; [143]; [151]; [152]; [155]; [158]	0,85 [0,80; 0,91]	IS na korzyść PCV13	
Anty-19A		1,28 [1,14; 1,44]	IS na korzyść PHiD-CV	
Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie ≥ 8 mierzonej w teście OPA				
Opsono-1	[87]; [89]; [99]; [102]; [106]; [110]; [119]; [122] vs [133]; [134]; [136]	1,52 [0,80; 2,92]	NS	
Opsono-4		1,00 [0,97; 1,03]	NS	
Opsono-5		1,72 [0,92; 3,21]	NS	
Opsono-68		0,98 [0,95; 1,02]	NS	
Opsono-7F		1,07 [0,95; 1,20]	NS	
Opsono-9V		1,02 [0,98; 1,05]	NS	
Opsono-14		1,00 [0,98; 1,03]	NS	
Opsono-18C		1,01 [0,98; 1,05]	NS	
Opsono-19F		1,00 [0,94; 1,06]	NS	
Opsono-23F		1,01 [0,98; 1,04]	NS	
Opsono-6A		[89]; [99]; [102]; [106]; [110]; [119]; [122] vs [133]; [134]; [136]	0,84 [0,78; 0,90]	IS na korzyść PCV13
Opsono-19A			0,98 [0,79; 1,22]	NS
Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC) mierzona w teście ELISA				
Anty-1	[87]; [89]; [99]; [102]; [106]; [110]; [119]; [122] vs [127]; [128]; [130]; [133]; [134]; [136]; [141]; [143]; [145]; [149]; [151]; [152]; [156]; [158]	-0,40 [-1,95; 1,14]	NS	
Anty-4		-0,14 [-0,32; 0,05]	NS	
Anty-5		2,08 [1,80; 2,36]*	IS na korzyść PHiD-CV	
Anty-6B		-0,73 [-0,91; -0,56]*	IS na korzyść PCV13	
Anty-7F		0,48 [0,09; 0,88]*	IS na korzyść PHiD-CV	
Anty-9V		-0,54 [-0,75; -0,34]*	IS na korzyść PCV13	
Anty-14		-0,47 [-0,68; -0,25]	IS na korzyść PCV13	
Anty-18C		0,21 [0,06; 0,36]*	IS na korzyść PHiD-CV	
Anty-19F		0,48 [0,27; 0,69]*	IS na korzyść PHiD-CV	
Anty-23F		-0,82 [-1,03; -0,61]*	IS na korzyść PCV13	
Anty-6A		[89]; [99]; [102]; [106]; [110]; [119]; [122] vs [127]; [128]; [130]; [133]; [134]; [136]; [141]; [143]; [145]; [151]; [152]; [156]; [158]	-2,13 [-2,56; -1,69]	IS na korzyść PCV13
Anty-19A			-0,12 [-0,59; 0,35]*	NS
Średnia geometryczna miana opsonofagocytarne przeciwciał (GMT) mierzona w teście OPA				
Opsono-1	[87]; [89]; [99]; [102]; [106]; [110]; [119]; [122] vs [134]; [136]; [156]	-0,21 [-1,25; 0,82]	NS	
Opsono-4		-0,20 [-0,54; 0,15]*	NS	
Opsono-5		-0,49 [-0,84; -0,13]	IS na korzyść PCV13	
Opsono-68		-1,50 [-1,98; -1,02]	IS na korzyść PCV13	
Opsono-7F		-0,91 [-3,26; 1,45]	NS	
Opsono-9V		-0,42 [-0,74; -0,11]	IS na korzyść PCV13	
Opsono-14		-0,11 [-0,45; 0,24]	NS	
Opsono-18C		0,17 [-0,24; 0,58]	NS	
Opsono-19F		0,82 [0,35; 1,29]	NS	
Opsono-23F		-1,44 [-1,83; -1,05]*	IS na korzyść PCV13	
Opsono-6A		[89]; [99]; [102]; [106]; [110]; [119]; [122] vs [127]; [134]; [136]; [156]	-2,60 [-2,97; -2,24]	IS na korzyść PCV13
Opsono-19A			-2,16 [-2,59; -1,74]*	IS na korzyść PCV13

* wyniki należy traktować ze wzmożoną ostrożnością ze względu na istotne różnice w wartości ocenianego parametru między grupami wspólnego komparatora, tj. wartość parametru w grupie dzieci poddawanych szczepieniu z wykorzystaniem szczepionki PCV7, w ramach badań porównujących immunogenność szczepionek PHiD-CV z PCV7, jest istotnie różna od wartości parametru wśród dzieci poddawanych szczepieniom szczepionką PCV7 w ramach badań porównujących immunogenność szczepionek PCV13 z PCV7 (zaobserwowano heterogenność efektu grupy wspólnego komparatora). IS = istotnie statystycznie, NS = nieistotnie statystycznie.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 wykazano, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki kontrolnej (PCV13), istotnie statystycznie zwiększyło ($p < 0,05$) odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA skierowanych przeciw serotypowi 5. [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [151], [152]; [155]; [158]. Nie wykazano natomiast pomiędzy analizowanymi grupami istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) odnośnie do immunogenności mierzonej w teście ELISA w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne pozostałych przeciwciał: anty-1, anty-4, anty-6B, anty-7F, anty-9V, anty-14, anty-18C, anty-19F oraz anty-23F [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [149]; [151], [152]; [155]; [158]. **Wykonanie pełnego cyklu szczepień (3+1) spowodowało, że szczepionka PHiD-CV okazała się bardziej immunogenna od szczepionki PCV13 względem serotypu 5., natomiast w przypadku pozostałych 9 serotypów była równie immunogenna co szczepionka PCV13 w zakresie indukowania powstania minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał (mierzonego w teście ELISA) skierowanych przeciw wspólnym serotypom zawartym w szczepionkach.**

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 wykazano również, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki kontrolnej (PCV13), nie wpływało istotnie statystycznie na immunogenność mierzoną w teście OPA w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły aktywności opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 wszystkich analizowanych przeciwciał (anty-1, anty-4, anty-5, anty-6B, anty-7F, anty-9V, anty-14, anty-18C, anty-19F oraz anty-23F) [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136]. **Oznacza to, iż przeciwciała pojawiające się w organizmie dziecka po immunizacji szczepionką PHiD-CV są równie funkcjonalne, co przeciwciała generowane po immunizacji szczepionką PCV13 w pełnym schemacie szczepień (3+1).**

Przeprowadzone pośrednie porównanie przez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 wykazało również, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV13, wiązało się z istotnie statystycznie większą immunogennością mierzoną (w teście ELISA) średnią geometryczną stężenia przeciwciał (GMC): anty-5, anty-7F, anty-18C i anty-19F oraz z istotnie statystycznie mniejszą immunogennością mierzoną średnią geometryczną stężenia przeciwciał: anty-6B, anty-9V, anty-14 oraz anty-23F. W przypadku średniej geometrycznej stężenia (GMC) pozostałych przeciwciał: anty-1 i anty-4, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w immunogenności między porównywanymi szczepionkami [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141], [143]; [145]; [149]; [151], [152]; [156], [158].

Natomiast, zastosowanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV13, wiązało się z istotnie statystycznie mniejszą immunogennością mierzoną (w teście OPA) średnią geometryczną miana

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.

opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał: anty-5, anty-6B, anty-9V i anty-23F. W przypadku średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego pozostałych przeciwciał: anty-1, anty-4, anty-7F, anty-14, anty-18C i anty-19F, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w immunogenności między porównywanymi szczepionkami [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [134], [136]; [156].

Przeprowadzone porównanie pośrednie (poprzez szczepionkę 7-walentną (PCV7)) wykazało również istotnie statystycznie mniejszą immunogenność szczepionki 10-walentnej (PHiD-CV), w porównaniu do szczepionki 13-walentnej (PCV13), w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne i aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał oraz wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) i średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi 6A. Szczepionka 10-walentnej (PHiD-CV), w porównaniu do szczepionki 13-walentnej (PCV13), była również istotnie statystycznie mniej immunogenna w odniesieniu do wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi 19A. **Wynika to z faktu, iż szczepionka PHiD-CV, w odróżnieniu do szczepionki PCV13, nie zawiera wymienionych serotypów** [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]. Natomiast, analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic odnośnie do immunogenności szczepionek mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał i wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi 19A. [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [156], [158], pomimo braku tego serotypu w składzie szczepionki PHiD-CV [217]. Zjawisko odporności krzyżowej istniejącej między serotypem 19F, obecnym w szczepionce PHiD-CV oraz serotypem 19A, obecnym w szczepionce PCV13 [391], [442], może odpowiadać za podobną immunogenność obu szczepionek w odniesieniu do serotypu 19A. Przeprowadzona analiza wykazała również istotnie statystycznie większą immunogenność szczepionki PHiD-CV względem szczepionki PCV13 w zakresie indukcji produkcji zakładanego minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi 19A., pomimo nieobecności antygenu pneumokokowego tego serotypu w szczepionce 10-walentnej i jego obecności w składzie szczepionki 13-walentnej [217], [218]. Uzyskany wynik może być efektem istotnej statystycznie heterogeniczności uwzględnionych badań, jak również ograniczeń metodologicznych związanych z przeprowadzeniem porównania pośredniego. Na uzyskany wynik wpłynąć również mogło zjawisko odporności krzyżowej [391], [442], opisane powyżej.

W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa odnotowano, że szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki kontrolnej (PCV13), istotnie statystycznie zwiększała ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji (w okresie obserwacji 4 dni po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki) [89], [105]; [99], [105];

[106]; [109]; [110]; [119] vs [127]; [128]; [133], [136]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [147], [148]; [151], [152]; [156], [158]; [161]. Natomiast, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia takich działań niepożądanych jak: zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji oraz drażliwość, ospałość, gorączka lub utrata apetytu po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki [89], [105]; [99], [105]; [106]; [109]; [110]; [119] vs [127]; [128]; [133], [136]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [147], [148]; [151], [152]; [156], [158]; [161]. **Obserwowane działania niepożądane są jednak typowe dla wielu szczepionek.**

Porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazało również istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki w okresie obserwacji 1 miesiąca.

Zestawienie wyników przeprowadzonej syntezy jakościowej i ilościowej oraz proponowane wnioski dotyczące istotności klinicznej różnicy w immunogenności szczepionek PHiD-CV oraz PCV13 w odniesieniu do indukowania odpowiedzi immunologicznej wobec antygenów uwzględnionych serotypów *Streptococcus pneumoniae* przedstawiono w tabeli poniżej.

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 klinicznych.

Tabela 198. Podsumowanie wyników analizy klinicznej stosowania szczepionki PHiD-CV w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7. Schemat szczepień: trzy dawki (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w 11.-18. miesiącu życia (IS – istotność statystyczna, NS – brak istotności statystycznej, IK – istotność kliniczna, NK – brak istotności klinicznej, # - w ramach porównania pośredniego zidentyfikowano heterogenność wyników w grupie wspólnego komparatora).

Grupa serotypów <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotyp <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Prawdopodobieństwo osiągnięcia zakładanego minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał mierzonego testem ELISA (RB/Peto OR [95% CI])	Średnia geometryczna stężenia przeciwciał mierzona testem ELISA (WMD [95% CI])	Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał mierzonej testem OPA (RB/Peto OR [95% CI])	Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnej (GMT) przeciwciał mierzona testem OPA (WMD [95% CI])	Postulowana istotność kliniczna wyników
Wspólne dla szczepionki PHiD-CV oraz PCV13	1.	NS 0,62 [0,30; 1,27]	NS -0,40 [-1,95; 1,14]	NS 1,52 [0,80; 2,92]	NS -0,21 [-1,25; 0,82]	NK
	4.	NS 1,00 [0,99; 1,01]	NS -0,14 [-0,32; 0,05]	NS 1,00 [0,97; 1,03]	NS -0,20 [-0,54; 0,15]*	NK
	5.	IS na korzyść PHiD-CV 9,94 [3,07; 32,18]	IS na korzyść PHiD-CV 2,08 [1,80; 2,36]*	NS 1,72 [0,92; 3,21]	IS na korzyść PCV13 -0,49 [-0,84; -0,13]	IK na korzyść PHiD-CV IK na korzyść PCV13
	6B.	NS 0,99 [0,97; 1,00]	IS na korzyść PCV13 -0,73 [-0,91; -0,56]*	NS 0,98 [0,95; 1,02]	IS na korzyść PCV13 -1,50 [-1,98; -1,02]	IK na korzyść PCV13
	7F.	NS 1,61 [0,61; 4,29]	IS na korzyść PHiD-CV 0,48 [0,09; 0,88]*	NS 1,07 [0,95; 1,20]	NS -0,91 [-3,26; 1,45]	IK na korzyść PHiD-CV
	9V.	NS 1,00 [0,99; 1,01]	IS na korzyść PCV13 -0,54 [-0,75; -0,34]*	NS 1,02 [0,98; 1,05]	IS na korzyść PCV13 -0,42 [-0,74; -0,11]	IK na korzyść PCV13
	14.	NS 1,00 [0,99; 1,01]	IS na korzyść PCV13 -0,47 [-0,68; -0,25]	NS 1,00 [0,98; 1,03]	NS -0,11 [-0,45; 0,24]	IK na korzyść PCV13
	18C.	NS 1,00 [0,99; 1,01]	IS na korzyść PHiD-CV 0,21 [0,06; 0,36]*	NS 1,01 [0,98; 1,05]	NS 0,17 [-0,24; 0,58]	IK na korzyść PHiD-CV
	19F.	NS 1,00 [0,98; 1,01]	IS na korzyść PHiD-CV 0,48 [0,27; 0,69]*	NS 1,00 [0,94; 1,06]	NS 0,82 [0,35; 1,29]	IK na korzyść PHiD-CV
	23F.	NS 1,00 [0,99; 1,02]	IS na korzyść PCV13 -0,82 [-1,03; -0,61]*	NS 1,01 [0,98; 1,04]	IS na korzyść PCV13 -1,44 [-1,83; -1,05]*	IK na korzyść PCV13
Uwzględnione wyłącznie w szczepionce PCV13	6A.	IS na korzyść PCV13 0,85 [0,80; 0,91]	IS na korzyść PCV13 -2,13 [-2,56; -1,69]	IS na korzyść PCV13 0,84 [0,78; 0,90]	IS na korzyść PCV13 -2,60 [-2,97; -2,24]	IK na korzyść PCV13
	19A.	IS na korzyść PHiD-CV 1,28 [1,14; 1,44]	NS -0,12 [-0,59; 0,35]*	NS 0,98 [0,79; 1,22]	IS na korzyść PCV13 -2,16 [-2,59; -1,74]*	IK na korzyść PCV13 IK na korzyść PHiD-CV

7.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7, w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

8.1. Szczepionka PHiD-CV w schemacie trzydawkowym w porównaniu do szczepionki PCV13 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

W ramach zestawienia wyników porównania pośredniego szczepionek PHiD-CV i PCV13 ustalono, że istotna klinicznie różnica w immunogenności porównywanych szczepionek dotyczyć będzie prawdopodobnie wyłącznie następujących serotypów *Streptococcus pneumoniae*: 7F., 18C., 19F. na korzyść szczepionki PHiD-CV, 6B., 9V., 14., 23F., 6A., 19A. na korzyść szczepionki PCV13 oraz brak różnic w odniesieniu do serotypów 1. i 4.

W odniesieniu do serotypu 5. odpowiedź odpornościowa porównywanych pośrednio szczepionek PHiD-CV i PCV13 jest zróżnicowana w zależności od zastosowanego testu (ELISA lub OPA). Zatem, nie jest możliwa ocena czy obserwowana przewaga szczepionki PHiD-CV będzie występować w praktyce klinicznej.

Istotnie statystycznie większa immunogenność szczepionki PHiD-CV względem szczepionki PCV13 w zakresie indukcji produkcji zakładanego minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi 19A., pomimo nieobecności antygeny pneumokokowego tego serotypu w szczepionce 10-walentnej, jest prawdopodobnie wynikiem istotnej statystycznie heterogeniczności uwzględnionych badań, jak również ograniczeń metodycznych związanych z przeprowadzeniem porównania pośredniego.

Na uwagę zasługuje fakt, że obserwowane różnice w immunogenności porównywanych szczepionek wynikać mogą z ograniczeń przeprowadzonego porównania pośredniego, które zawsze jest obarczone pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodologicznym w postaci porównania poprzez komparator pośredni dwóch różnych doświadczeń klinicznych, co może się następnie przełożyć się na ograniczenie wiarygodności otrzymanych wyników, stąd też siłę wnioskowania z tego porównania oceniono, jako średnią.

8. Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w schemacie trzydawkowym w porównaniu do szczepionki PCV13 w populacji ogólnej – porównanie bezpośrednie

8.1. Szczepionka PHiD-CV w schemacie trzydawkowym w porównaniu do szczepionki PCV13 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

W ramach przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne o akronimie 113994, bezpośrednio porównujące szczepionkę PHiD-CV ze szczepionką PCV13 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej dzieci [166]-

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.

[167]. Celem badania była ocena immunogenności i profilu bezpieczeństwa eksperymentalnej szczepionki 2189242A, a szczepionki PHiD-CV i PCV13 wybrano na jej komparatory. Z tego względu wyniki badania przedstawiono dodatkowo w niniejszej analizie klinicznej, w ramach uzupełnienia wyników porównania pośredniego szczepionek PHiD-CV i PCV13. Badanie kliniczne o akronimie 113994 [166]-[167] pochodzi ze strony rejestru badań klinicznych (www.gsk-clinicalstudyregister.com), a jego wyniki nie zostały dotychczas opublikowane w postaci pełnotekstowej publikacji.

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 [166].

Szczegółowa charakterystyka analizowanego badania klinicznego wraz z charakterystyką populacji, interwencji (wnioskowanej i opcjonalnej) oraz kryteriami włączenia i wykluczenia z badania znajduje się w rozdziale 18.5 niniejszego opracowania.

8.1.1. Immunogenność szczepionki PHiD-CV w bezpośrednim porównaniu do szczepionki PCV13 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0

Minimalne stężenie ochronne analizowanych przeciwciał

Tabela 199. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV13 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ (przeciw antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 3., 6A., 19A.) [166].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana PHiD-CV 3 dawki [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV13 3 dawki [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV i PCV13					
Anty-1	132/ 134 (98,5)	131/ 134 (97,8)	>0,05	1,01 [0,97; 1,05]	-
Anty-4	130/ 133 (97,7)	130/ 134 (97,0)	>0,05	1,01 [0,96; 1,06]	-
Anty-5	133/ 134 (99,3)	129/ 134 (96,3)	>0,05	1,03 [0,99; 1,08]	-
Anty-6B	97/ 133 (72,9)	101/ 134 (75,4)	>0,05	0,97 [0,84; 1,12]	-
Anty-7F	133/ 134 (99,3)	131/ 134 (97,2)	>0,05	1,02 [0,98; 1,06]	-
Anty-9V	134/ 137 (97,8)	130/ 134 (97,0)	>0,05	1,01 [0,96; 1,06]	-
Anty-14	135/ 135 (100)	130/ 134 (97,0)	>0,05	1,03 [0,99; 1,08]	-
Anty-18C	132/ 135 (97,8)	130/ 134 (97,0)	>0,05	1,01 [0,96; 1,06]	-
Anty-19F	135/ 135 (100)	130/ 134 (97,0)	>0,05	1,03 [0,99; 1,08]	-
Anty-23F	112/ 135 (83,0)	123/ 134 (91,8)	<0,05	0,90 [0,82; 0,99]	12 [6; 111]
Serotypy zawarte w szczepionce PCV13					
Anty-3	18/ 132 (13,6)	131/ 134 (97,8)	<0,05	0,14 [0,09; 0,21]	2 [2; 2]
Anty-6A	45/ 133 (33,8)	129/ 134 (96,3)	<0,05	0,35 [0,27; 0,44]	2 [2; 2]
Anty-19A	62/ 134 (46,3)	131/ 134 (97,8)	<0,05	0,47 [0,39; 0,56]	2 [2; 3]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Szczepionka PHiD-CV okazała się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniej immunogenna względem szczepionki PCV13 w zakresie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym serotypów: 23F., 3., 6A. i 19A., po podaniu 3 dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki. Mniejsza immunogenność szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13 w odniesieniu do serotypów 3., 6A. i 19A. wynika z ich braku w składzie szczepionki PHiD-CV. Obliczenia wykazały, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV13, spowoduje, że 1 dziecko na:

- 12 dzieci nie osiągnie minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokoków serotypu 23F.,
- 2 dzieci nie osiągnie minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokoków serotypów 3., 6A., 19A.,

po podaniu 3 dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki w okresie obserwacji 7 dni.

W przypadku pozostałych analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw antygenom serotypów pneumokokowych: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie immunogenności szczepionek PHiD-CV i PCV13, mierzonej w teście ELISA produkcją minimalnego stężenia ochronnego ($\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$) przeciwciał.

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 analizowanych przeciwciał

Tabela 200. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV13 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał (przeciw antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 3., 6A., 19A.) [166].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana PHiD-CV 3 dawki [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV13 3 dawki [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV i PCV13					
Opsono-1	47/ 57 (82,5)	51/ 55 (92,7)	$>0,05$	0,89 [0,75; 1,03]	-
Opsono-4	56/ 57 (98,2)	52/ 55 (94,5)	$>0,05$	1,04 [0,95; 1,16]	-
Opsono-5	52/ 57 (91,2)	50/ 55 (90,9)	$>0,05$	1,00 [0,88; 1,15]	-
Opsono-6B	42/ 57 (73,7)	47/ 55 (85,5)	$>0,05$	0,86 [0,70; 1,04]	-
Opsono-7F	57/ 57 (100)	53/ 54 (98,1)	$>0,05$	1,02 [0,94; 1,10]	-
Opsono-9V	56/ 56 (100)	53/ 55 (96,4)	$>0,05$	1,04 [0,95; 1,13]	-
Opsono-14	53/ 56 (94,6)	52/ 54 (96,3)	$>0,05$	0,98 [0,88; 1,09]	-
Opsono-18C	52/ 56 (92,9)	51/ 55 (92,7)	$>0,05$	1,00 [0,89; 1,13]	-
Opsono-19F	53/ 56 (94,6)	51/ 55 (92,7)	$>0,05$	1,02 [0,91; 1,15]	-
Opsono-23F	54/ 57 (94,7)	53/ 55 (96,4)	$>0,05$	0,98 [0,88; 1,09]	-
Serotypy zawarte w szczepionce PCV13					
Opsono-3	4/ 55 (7,3)	51/ 55 (92,7)	$<0,05$	0,08 [0,03; 0,19]	2 [2; 2]
Opsono-6A	22/ 57 (38,6)	52/ 55 (94,5)	$<0,05$	0,41 [0,28; 0,55]	2 [2; 3]
Opsono-19A	16/ 57 (28,1)	51/ 55 (92,7)	$<0,05$	0,30 [0,19; 0,44]	2 [2; 3]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Szczepionka PHiD-CV okazała się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniej immunogenna w porównaniu do szczepionki PCV13 w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym serotypów: 3., 6A., 19A., po podaniu 3 dawek (szczepienie pierwotne)

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.

szczepionki, co jest konsekwencją nieobecności tych antygenów w składzie szczepionki PHiD-CV. Obliczenia wykazały, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV13, spowoduje, że 1 dziecko na 2 dzieci nie osiągnie aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokoków serotypów 3., 6A., 19A., po podaniu 3 dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki w okresie obserwacji 7 dni.

W przypadku pozostałych, wspólnych dla obu szczepionek (PHiD-CV i PCV13) przeciwciał skierowanych przeciw antygenom serotypów pneumokokowych: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie immunogenności, mierzonej za pomocą aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał.

8.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w bezpośrednim porównaniu do szczepionki PCV13 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0

Tabela 201. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV13 (3 dawki) (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły określone działania niepożądanego w okresie obserwacji – 7 dni po każdym szczepieniu oraz ciężkie działania niepożądane w okresie obserwacji 3 miesięcy) [n (%)] [166].

Działania niepożądane		Grupa badana PHiD-CV 3 dawki [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV13 3 dawki [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Ciężkie działania niepożądane	3 dawki	10/ 145 (6,9)	3/ 142 (2,1)	>0,05	3,26 [0,99; 10,85]	-
	1. dawka	47/ 144 (32,6)	38/ 142 (26,8)	>0,05	1,22 [0,85; 1,75]	-
Ból w miejscu iniekcji	2. dawka	38/ 144 (26,4)	38/ 142 (26,8)	>0,05	0,99 [0,67; 1,45]	-
	3. dawka	31/ 143 (21,7)	39/ 142 (27,5)	>0,05	0,79 [0,52; 1,19]	-
	3 dawki	66/ 144 (45,8)	62/ 142 (43,7)	>0,05	1,05 [0,81; 1,36]	-
	1. dawka	45/ 144 (31,3)	45/ 142 (31,7)	>0,05	0,99 [0,70; 1,39]	-
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	2. dawka	53/ 144 (36,8)	45/ 142 (31,7)	>0,05	1,16 [0,84; 1,61]	-
	3. dawka	47/ 143 (32,9)	57/ 142 (40,1)	>0,05	0,82 [0,60; 1,11]	-
	3 dawki	80/ 144 (55,6)	80/ 142 (56,3)	>0,05	0,99 [0,80; 1,21]	-
	1. dawka	28/ 144 (19,4)	29/ 142 (20,4)	>0,05	0,95 [0,60; 1,51]	-
Obrzęk w miejscu iniekcji	2. dawka	35/ 144 (24,3)	24/ 142 (16,9)	>0,05	1,44 [0,91; 2,29]	-
	3. dawka	37/ 143 (25,9)	34/ 142 (23,9)	>0,05	1,08 [0,72; 1,62]	-
	3 dawki	54/ 144 (37,5)	49/ 142 (34,5)	>0,05	1,09 [0,80; 1,48]	-
	1. dawka	72/ 144 (50,0)	77/ 142 (54,2)	>0,05	0,92 [0,74; 1,15]	-
Ospalność	2. dawka	70/ 144 (48,6)	66/ 142 (46,5)	>0,05	1,05 [0,82; 1,34]	-
	3. dawka	56/ 143 (39,2)	48/ 142 (33,8)	>0,05	1,16 [0,85; 1,58]	-
	3 dawki	98/ 144 (68,1)	102/ 142 (71,8)	>0,05	0,95 [0,81; 1,10]	-
	1. dawka	89/ 144 (61,8)	82/ 142 (57,7)	>0,05	1,07 [0,88; 1,30]	-
Drażliwość	2. dawka	86/ 144 (59,7)	87/ 142 (61,3)	>0,05	0,97 [0,81; 1,18]	-
	3. dawka	62/ 143 (43,4)	72/ 142 (50,7)	>0,05	0,86 [0,67; 1,09]	-
	3 dawki	110/ 144 (76,4)	113/ 142 (79,6)	>0,05	0,96 [0,85; 1,09]	-
	1. dawka	39/ 144 (27,1)	32/ 142 (22,5)	>0,05	1,20 [0,80; 1,80]	-
Utrata apetytu	2. dawka	28/ 144 (19,4)	30/ 142 (21,1)	>0,05	0,92 [0,58; 1,45]	-
	3. dawka	24/ 143 (16,8)	21/ 142 (14,8)	>0,05	1,13 [0,67; 1,93]	-
	3 dawki	59/ 144 (41,0)	57/ 142 (40,1)	>0,05	1,02 [0,77; 1,35]	-
	1. dawka	53/ 144 (36,8)	28/ 142 (19,7)	<0,05	1,87 [1,27; 2,78]	6 [4; 15]
Gorączka $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$	2. dawka	38/ 144 (26,4)	38/ 142 (26,8)	>0,05	0,99 [0,67; 1,45]	-
	3. dawka	27/ 143 (18,9)	30/ 142 (21,1)	>0,05	0,89 [0,56; 1,42]	-
	3 dawki	74/ 144 (51,4)	65/ 142 (45,8)	>0,05	1,12 [0,88; 1,43]	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W zakresie profilu bezpieczeństwa szczepionka PHiD-CV istotnie statystycznie ($p < 0,05$)

częściej, w porównaniu do szczepionki PCV13, wywoływała gorączkę po podaniu 1. dawki. Obliczenia wykazały, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV13, spowoduje, że 1 dziecko na 6 dzieci doświadczy gorączki po przyjęciu 1. dawki szczepionki w okresie obserwacji 7 dni.

W przypadku pozostałych analizowanych działań niepożądanych: bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, drażliwości lub utraty apetytu, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy ocenianymi szczepionkami (PHiD-CV i PCV13), zarówno gdy analizowano częstość występowania działań niepożądanych po każdej z 3 dawek szczepień pierwotnych, jak i po 3 dawkach ogółem. Brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między analizowanymi szczepionkami (PHiD-CV i PCV13) stwierdzono również w częstości występowania gorączki po 2. i 3. dawce oraz po 3 dawkach ogółem.

Istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między analizowanymi szczepionkami (PHiD-CV i PCV13) nie wykazano również w częstości występowania ciężkich działań niepożądanych po podaniu 3 dawek.

8.1.3. Podsumowanie analizy klinicznej szczepionki PHiD-CV w porównaniu bezpośrednim i pośrednim do szczepionki PCV13 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Zestawienie wyników szczepionki PHiD-CV w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7 [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155]; [156]-[158], [159]-[161], względem bezpośredniego porównania szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 w badaniu o akronimie 113994 [166]-[167] w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia, przedstawia tabela poniżej.

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.

Tabela 202. Wyniki porównania pośredniego szczepionek PHiD-CV z PCV13 poprzez szczepionkę PCV7 w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia.

Analizowane przeciwciała	Referencje	Porównanie pośrednie PHiD-CV vs PCV13		Porównanie bezpośrednie PHiD-CV vs PCV13		
		RB/Peto OR [CI 95%] dla parametrów dychotomicznych	Istotność statystyczna wyniku	RB/Peto OR [CI 95%] dla parametrów dychotomicznych	Istotność statystyczna wyniku	
Odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA						
Anty-1		0,70 [0,20; 2,45]	NS	1,01 [0,97; 1,05]	NS	
Anty-4	[84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [98], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [118], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148], [149]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158] (porównanie pośrednie)	0,99 [0,98; 1,01]	NS	1,01 [0,96; 1,06]	NS	
Anty-5		5,76 [4,55; 7,30]	IS na korzyść PHiD-CV	1,03 [0,99; 1,08]	NS	
Anty-6B		0,93 [0,88; 0,98]	IS na korzyść PCV13	0,97 [0,84; 1,12]	NS	
Anty-7F		0,79 [0,53; 1,18]	NS	1,02 [0,98; 1,06]	NS	
Anty-9V		1,01 [1,00; 1,02]	NS	1,01 [0,96; 1,06]	NS	
Anty-14		1,00 [0,99; 1,01]	NS	1,03 [0,99; 1,08]	NS	
Anty-18C		1,00 [0,99; 1,01]	NS	1,01 [0,96; 1,06]	NS	
Anty-19F	[166] (porównanie bezpośrednie)	0,98 [0,97; 1,00]	NS	1,03 [0,99; 1,08]	NS	
Anty-23F		0,93 [0,87; 0,99]	IS na korzyść PCV13	0,90 [0,82; 0,99]	IS na korzyść PCV13	
Anty-6A		0,42 [0,31; 0,56]	IS na korzyść PCV13	0,35 [0,27; 0,44]	IS na korzyść PCV13	
Anty-19A	[89]; [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [118], [122] vs [125], [127]; [128], [130], [133], [134], [136]; [141], [143]; [148]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158] (porównanie pośrednie)	1,38 [0,89; 2,14]	NS	0,47 [0,39; 0,56]	IS na korzyść PCV13	
	[166] (porównanie bezpośrednie)					
Anty-3	[166] (porównanie bezpośrednie)	b.d.	b.d.	0,14 [0,09; 0,21]	IS na korzyść PCV13	
Odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥8 mierzona w teście OPA						
Opsono-1		0,41 [0,26; 0,64]	IS na korzyść PCV13	0,89 [0,75; 1,03]	NS	
Opsono-4		0,99 [0,97; 1,02]	NS	1,04 [0,95; 1,16]	NS	
Opsono-5	[84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [98], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [118], [122] vs [127]; [130]; [133], [134] (porównanie pośrednie)	1,10 [0,71; 1,71]	NS	1,00 [0,88; 1,15]	NS	
Opsono-6B		0,94 [0,90; 0,99]	IS na korzyść PCV13	0,86 [0,70; 1,04]	NS	
Opsono-7F		2,95 [1,55; 5,61]	IS na korzyść PHiD-CV	1,02 [0,94; 1,10]	NS	
Opsono-9V		1,00 [0,98; 1,02]	NS	1,04 [0,95; 1,13]	NS	
Opsono-14		1,01 [0,99; 1,03]	NS	0,98 [0,88; 1,09]	NS	
Opsono-18C	[166] (porównanie bezpośrednie)	0,94 [0,90; 0,98]	IS na korzyść PCV13	1,00 [0,89; 1,13]	NS	
Opsono-19F		1,02 [0,96; 1,08]	NS	1,02 [0,91; 1,15]	NS	
Opsono-23F		0,95 [0,92; 0,99]	IS na korzyść PCV13	0,98 [0,88; 1,09]	NS	
Opsono-6A		0,63 [0,52; 0,76]	IS na korzyść PCV13	0,41 [0,28; 0,55]	IS na korzyść PCV13	
Opsono-19A	[89]; [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [118], [122] vs [127]; [130]; [134], [136] (porównanie pośrednie)	0,16 [0,10; 0,25]	IS na korzyść PCV13	0,30 [0,19; 0,44]	IS na korzyść PCV13	
	[166] (porównanie bezpośrednie)					
Opsono-3	[166] (porównanie bezpośrednie)	b.d.	b.d.	0,08 [0,03; 0,19]	IS na korzyść PCV13	
Profil bezpieczeństwa						
Ciężkie	3 dawki	[85]; [92]; [95]; [103]; [110], [112];	1,34 [0,91; 1,98]	NS	3,26 [0,99; 10,85]	NS

8.1. Szczepionka PHiD-CV w schemacie trzydawkowym w porównaniu do szczepionki PCV13 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Analizowane przeciwi ciała		Referencje	Porównanie pośrednie PHiD-CV vs PCV13		Porównanie bezpośrednie PHiD-CV vs PCV13		
			RB/Peto OR [CI 95%] dla parametrów dychotomicznych	Istotność statystyczna wyniku	RB/Peto OR [CI 95%] dla parametrów dychotomicznych	Istotność statystyczna wyniku	
działania niepożądane		[116] vs [127]; [130]; [136]; [140]; [143]; [147]; [148]; [151]; [152]; [155]; [158]; [161] (porównanie pośrednie)					
		[166] (porównanie bezpośrednie)					
Ból w miejscu iniekcji	1. dawka	[85]; [92]; [95]; [105]; [103]; [110]; [112]; [116] vs [125]; [127]; [128]; [130]; [133]; [136]; [138]; [140]; [141]; [143]; [145]; [147]; [148]; [151]; [152]; [155]; [156]; [158]; [161] (porównanie pośrednie)	1,14 [1,03; 1,26]	IS na korzyść PCV13	1,22 [0,85; 1,75]	NS	
	2. dawka		1,06 [0,96; 1,18]	NS	0,99 [0,67; 1,45]	NS	
	3. dawka		0,84 [0,74; 0,95]	IS na korzyść PHiD-CV	0,79 [0,52; 1,19]	NS	
Zaczerwienie w miejscu iniekcji	1. dawka		1,03 [0,92; 1,16]	NS	0,99 [0,70; 1,39]	NS	
	2. dawka		0,95 [0,85; 1,06]	NS	1,16 [0,84; 1,61]	NS	
	3. dawka		1,05 [0,94; 1,17]	NS	0,82 [0,60; 1,11]	NS	
Obrzek w miejscu iniekcji	1. dawka		0,89 [0,78; 1,03]	NS	0,95 [0,60; 1,51]	NS	
	2. dawka		1,05 [0,92; 1,20]	NS	1,44 [0,91; 2,29]	NS	
	3. dawka		1,06 [0,93; 1,22]	NS	1,08 [0,72; 1,62]	NS	
Ospałość	1. dawka		1,09 [0,99; 1,20]	NS	0,92 [0,74; 1,15]	NS	
	2. dawka		1,04 [0,95; 1,14]	NS	1,05 [0,82; 1,34]	NS	
	3. dawka		1,00 [0,89; 1,13]	NS	1,16 [0,85; 1,58]	NS	
Drażliwość	1. dawka		1,06 [0,99; 1,14]	NS	1,07 [0,88; 1,30]	NS	
	2. dawka		[166] (porównanie bezpośrednie)	1,04 [0,98; 1,11]	NS	0,97 [0,81; 1,18]	NS
	3. dawka		1,21 [0,98; 1,49]	NS	0,86 [0,67; 1,09]	NS	
Gorączka	1. dawka	1,16 [0,99; 1,36]	NS	1,87 [1,27; 2,78]	IS na korzyść PCV13		
	2. dawka	0,98 [0,87; 1,11]	NS	0,99 [0,67; 1,45]	NS		
	3. dawka	0,94 [0,82; 1,09]	NS	0,89 [0,56; 1,42]	NS		
Utrata apetytu	1. dawka	1,10 [0,98; 1,24]	NS	1,20 [0,80; 1,80]	NS		
	2. dawka	0,99 [0,87; 1,13]	NS	0,92 [0,58; 1,45]	NS		
	3. dawka	0,91 [0,78; 1,06]	NS	1,13 [0,67; 1,93]	NS		

IS – istotność statystyczna, NS – nieistotność statystyczna. b.d. – brak danych.

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.

Wyniki porównania pośredniego szczepionki PHiD-CV względem szczepionki PCV13 różnią się nieznacznie od porównania bezpośredniego obu szczepionek, różnice dotyczą:

- porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą immunogenność szczepionki PHiD-CV względem szczepionki PCV13 na podstawie większego odsetka dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokoków serotypu 5., którego nie wykazało porównanie bezpośrednie,
- porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą immunogenność szczepionki PHiD-CV względem szczepionki PCV13 w oparciu o mniejszy odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał przeciw antygenom pneumokoków serotypów: 6B., 23F., 6A., natomiast porównanie bezpośrednie wykazało istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą immunogenność szczepionki PHiD-CV względem szczepionki PCV13 w oparciu o mniejszy odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał przeciw antygenom pneumokoków serotypów: 23F., 6A., 19A., 3.; różnice dotyczą serotypów: 6B., 19A., i 3., należy pamiętać, że szczepionka PHiD-CV nie zawiera w swoim składzie serotypów 19A. i 3.,
- porównanie pośrednie wykazało porównywalną ($p > 0,05$) immunogenność szczepionki PHiD-CV względem szczepionki PCV13 na podstawie podobnego odsetka dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokoków serotypów: 1., 4., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 19A., natomiast porównanie bezpośrednie wykazało brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic odnośnie do immunogenności szczepionki PHiD-CV względem szczepionki PCV13 w zakresie odsetka dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał przeciw antygenom pneumokoków serotypów: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F.; różnice dotyczą serotypów: 5., 6B., 19A.,
- porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą immunogenność szczepionki PHiD-CV względem szczepionki PCV13, na podstawie większego odsetka dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu: 7F., którego nie wykazało porównanie bezpośrednie,
- porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą immunogenność szczepionki PHiD-CV względem szczepionki PCV13 w oparciu o mniejszy odsetek dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokoków serotypów: 1., 6B., 18C., 23F., 6A., 19A., natomiast porównanie bezpośrednie wykazało istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą immunogenność szczepionki PHiD-CV względem szczepionki PCV13 na podstawie mniejszego odsetka dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw antygenom pneumokoków serotypów: 6A., 19A., 3.; różnice dotyczą serotypów: 1., 6B., 18C., 23F., 3.,
- porównanie pośrednie wykazało brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic odnośnie do immunogenności szczepionki PHiD-CV względem szczepionki PCV13 w oparciu o podobny odsetek dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw antygenom

8.1. Szczepionka PHiD-CV w schemacie trzydawkowym w porównaniu do szczepionki PCV13 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

9. Redukcja nosicielstwa pneumokoków w nosie i gardle

pneumokoków serotypów: 4., 5., 9V., 14., 19F., natomiast porównanie bezpośrednie wykazało porównywalną ($p>0,05$) immunogenność szczepionki PHiD-CV względem szczepionki PCV13 w oparciu o podobny odsetek dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokoków serotypów: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.; różnice dotyczą serotypów: 1., 6B., 7F., 18C., 23F.,

- porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszą częstość wywoływania bólu w miejscu iniekcji po 3. dawce przez szczepionkę PHiD-CV względem szczepionki PCV13, którego nie wykazało porównanie bezpośrednie,
- porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie ($p<0,05$) większą częstość wywoływania bólu w miejscu iniekcji po 1. dawce przez szczepionkę PHiD-CV względem szczepionki PCV13, natomiast, porównanie bezpośrednie wykazało istotnie statystycznie ($p<0,05$) większą częstość wywoływania gorączki po 1. dawce przez szczepionkę PHiD-CV względem szczepionki PCV13.

Podsumowując, stwierdzone różnice między porównaniem pośrednim i bezpośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 wiążą się prawdopodobnie z ograniczeniami wynikającymi z jednej strony z ograniczeń metodycznych związanych z przeprowadzeniem porównania pośredniego, a z drugiej strony z ograniczeniem związanym z uwzględnieniem tylko jednego badania w porównaniu bezpośrednim. Ponadto, wyniki badania klinicznego o akronimie 113994 [166]-[167] nie zostały dotychczas opublikowane w postaci pełnotekstowej publikacji, a głównym celem badania była ocena immunogenności i profilu bezpieczeństwa eksperymentalnej szczepionki 2189242A, natomiast szczepionki PHiD-CV i PCV13 wybrano na jej komparatory, dodatkowo populacja objęła niespełna 300 dzieci. Należy jednak podkreślić, że wyniki obu porównań w dużej mierze się pokrywały, wskazując, że szczepionka PHiD-CV jest mniej immunogenna od szczepionki PCV13 w odniesieniu do antygenów serotypów pneumokoków nieobecnych w szczepionce PHiD-CV (3., 6A., 19A.), natomiast, jest porównywalnie immunogenna odnośnie do wspólnych antygenów serotypów pneumokoków obecnych w obu szczepionkach i porównywalnie bezpieczna.

9. Redukcja nosicielstwa pneumokoków w nosie i gardle

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne [69]-[77] dotyczące profilaktycznego stosowania leków przeciwgorączkowych po szczepieniu oraz odnoszące się do redukcji nosicielstwa pneumokoków w nosie i gardle. Przedstawione zostało w trzech protokołach badań 10PN-PD-DIT-010 [69] (3 dawki szczepień pierwotnych do ukończenia 6. miesiąca życia), PN-PD-DIT-014 BST: 010 [70] (schemat 3 dawek szczepień pierwotnych do ukończenia 6. miesiąca życia oraz 4. dawka uzupełniająca w 2. roku życia) i 10PN-PD-DIT-042 EXT: 014 [78] (kontynuacja) oraz w trzech publikacjach pełnotekstowych [71], [73], [80] i w 3 doniesieniach

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.

konferencyjnych [72], [76], [77], [79] oraz na stronie rejestru badań klinicznych [74], [81].

Badanie to było randomizowaną, wielośrodkową próbą kliniczną, przeprowadzoną bez zamaskowania, oceniającą immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV podawanej wraz ze środkami przeciwgorączkowymi, w porównaniu do szczepionki PHiD-CV podawanej bez środków przeciwgorączkowych. W badaniu oceniano odpowiedź odpornościową oraz nosicielstwo pneumokoków (*Streptococcus pneumoniae*) w nosie i gardle, w odpowiedzi na zastosowaną szczepionkę PHiD-CV. W trakcie badania dzieci zrandomizowano do dwóch grup, w których wszystkim podano 10-walentną, skoniugowaną szczepionkę przeciw pneumokokową i szczepionkę DTPa-HBV-IPV/Hib (szczepionkę przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, przeciw zapaleniu wątroby typu B, przeciw polio i przeciw wirusowi grypy typu b) oraz szczepionkę HRV (szczepionkę przeciw rotawirusom) w 3., 4. i 5. miesiącu życia. Dodatkowo, jedna grupa przyjmowała co 6-8 godzin środki przeciwgorączkowe w trakcie pierwszych 24 godzin po szczepieniu. W części badania dotyczącej immunogenności i profilu bezpieczeństwa dawki uzupełniającej dołączono grupę dzieci nieszczepionych wcześniej przeciw pneumokokom, które w 12.-15. miesiącu życia przyjęły szczepionkę przeciw meningokokom (MENACWY-TT) wraz ze szczepionką DTPa-HBV-IPV/Hib. Grupa zaszczepionych szczepionką PHiD-CV liczyła 414 dzieci, z których 178 przyjmowało środki przeciwgorączkowe. Grupa kontrolna dla dawki uzupełniającej liczyła 336 dzieci.

Analiza wykazała, iż szczepionka PHiD-CV zmniejsza nosicielstwo pneumokoków w nosie oraz gardle, zarówno w grupie dzieci, u których zastosowano środki przeciwgorączkowe, jak i w grupie, która ich nie przyjmowała. W okresie przed zastosowaniem dawki uzupełniającej szczepionki PHiD-CV, wykazano większą redukcję nosicielstwa pneumokoków w grupie dzieci, u których nie zastosowano leków przeciwgorączkowych w trakcie 24 godzin po szczepieniu. W trakcie szczepienia przypominającego trend ten uległ zmianie i wyrównał się w obu grupach [71], [73].

Analiza wyników po zastosowaniu dawki uzupełniającej szczepionki PHiD-CV wykazała niższe stężenie przeciwciał skierowanych przeciwko wszystkim serotypom pneumokokowym, z wyjątkiem serotypu 19F., w grupie dzieci stosujących środki przeciwgorączkowe, w porównaniu do grupy, w której nie zastosowano leków. Jednak, w obu grupach odnotowano redukcję nosicielstwa pneumokoków w gardle i nosie [71], [73].

W przypadku dzieci wcześniej nieszczepionych przeciwko pneumokokom redukcja nosicielstwa wydłużyła się w czasie w grupie przyjmującej leki przeciwgorączkowe i zaobserwowano ją w 24. miesiącu życia [71], [73].

W grupach dzieci zaszczepionych szczepionką PHiD-CV stwierdzono redukcję nosicielstwa

pneumokoków serotypów zawartych w szczepionce o 22%-35% w porównaniu do grupy kontrolnej nieszczepionej przeciw pneumokokom oraz redukcję nosicielstwa jakichkolwiek serotypów pneumokoków (ogółem) o 9%-23% [73].

Wyniki uzyskane w ramach kontynuacji badania [78]-[79] wskazują na długotrwałą redukcję nosicielstwa pneumokoków w nosie i gardle zaszczepionych dzieci. Potwierdzoną w publikacji [80], w której przedstawiono wyniki wskazujące, że niezależnie od tego czy dzieciom zaszczepionym szczepionką PHiD-CV podawano leki przeciwgorączkowe czy nie podczas szczepienia, pamięć odpornościowa oraz zredukowane nosicielstwo pneumokoków były obserwowane w co najmniej 28 miesięcy po podaniu dawki uzupełniającej.

Na podstawie badania klinicznego [69]-[79] można wnioskować, iż szczepionka 10-walentna (PHiD-CV) redukuje nosicielstwo pneumokoków w nosie i gardle zaszczepionych dzieci, jednak leki przeciwgorączkowe mogą mieć wpływ na rozmiar tej redukcji i opóźnić jej wystąpienie.

10. Badania o niższej wiarygodności

10.1. Wstęp

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 12 badań z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV w populacji ogólnej:

- 3 badania bez grupy kontrolnej [168] (schemat szczepień 2+1), [180]-[183] i [184]-[187] i ich kontynuacji [188]-[189] (schemat szczepień 3+1),
- 4 kontynuacje randomizowanych badań klinicznych (włączonych do analizy [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11]), w których szczepionkę PHiD-CV zastosowano u dzieci z grupy badanej w ramach szczepienia uzupełniającego po podaniu 3 dawek pierwotnych szczepionki PHiD-CV oraz u dzieci z grupy kontrolnej w ramach szczepień wyrównujących po podaniu 3 dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki niezawierającej antygenów pneumokoków [169]-[171] i [4], [172]-[176], [177], [178]-[179],
- 1 randomizowane badanie z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV u dzieci w różnych grupach wiekowych i w różnych schematach szczepień [190]-[192],
- 4 badania obserwacyjne: badanie [193] (schemat szczepień 2+1), badanie [194] oceniające korzyści pośrednie ze szczepień przeciw pneumokokowym (odporność populacyjną), badanie [195] (schemat szczepień 3+1) w porównaniu do braku szczepienia, badanie [196]-[197] (schemat szczepień 2+1) w porównaniu do szczepionki PCV7.

Odnaleziono również 2 badania kliniczne o niższej wiarygodności dotyczące 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.

PCV13 w populacji ogólnej w profilaktyce zakażeń pneumokokowych: badanie obserwacyjne [198]-[199] i badanie opisowe [200] (schemat szczepień 2+1) w porównaniu do szczepionki PCV7.

Zestawienie badań o niższej wiarygodności (ich charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski) znajduje się w Aneksie do niniejszej analizy.

10.2. Podsumowanie wyników badań o niższej wiarygodności dotyczących szczepionki PHiD-CV

Wyniki badania obserwacyjnego [193] wykazały istotną statystycznie redukcję częstości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej w grupie dzieci poddanych szczepieniu szczepionką PHiD-CV w okresie obejmującym 2 lata od momentu jej wprowadzenia do narodowego programu szczepień ochronnych w porównaniu do dzieci z historycznych grup kontrolnych. Względna redukcję odsetka (ang. *Relative Rate Reduction*; RRR) zachorowań na inwazyjną chorobę pneumokokową oszacowano na: 87% w przypadku jakiegokolwiek serotypu pneumokokowego, 100% w przypadku serotypów zawartych lub podobnych do tych zawartych w szczepionce PHiD-CV i 100% w przypadku serotypu 19A. [193]. Zatem, **szczepionka PHiD-CV chroni przed zachorowaniem na inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną przez serotypy obecne w szczepionce oraz zapewnia odporność krzyżową wobec serotypów podobnych do tych obecnych w szczepionce.**

Ponadto, wyniki badania obserwacyjnego [194] wykazały spadek zachorowań na inwazyjną chorobę pneumokokową wywoływaną przez serotypy obecne w szczepionce PHiD-CV oraz serotypy podobne do tych zawartych w szczepionce PHiD-CV wśród dzieci nieszczepionych przeciw pneumokokom, obserwowanych w okresie 2 lat od wprowadzenia szczepionki PHiD-CV do narodowego programu szczepień ochronnych w porównaniu do dzieci z historycznych grup kontrolnych. **Wyniki te wskazują na istnienie odporności populacyjnej wśród dzieci niezaszczepionych** [194].

W badaniu obserwacyjnym [195] wykazano skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV stosowanej w schemacie szczepień 3+1 (w 2., 4., 6. i 12. miesiącu) w ramach szczepień ochronnych w Brazylii. Skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV w zakresie ochrony przed wystąpieniem inwazyjnej choroby pneumokokowej powodowanej przez serotypy *Streptococcus pneumoniae* zawarte w szczepionce PHiD-CV oszacowano na 85%, a przez jakiegokolwiek serotypy pneumokokowe na 71%.

Wyniki badania obserwacyjnego [196]-[197] przeprowadzonego w Kanadzie z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV, która zastąpiła szczepionkę PCV7 w 2009 roku, w schemacie 2+1 również wskazują, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV skuteczniej chroni przed inwazyjną chorobą pneumokokową w porównaniu do szczepionki PCV7. Dotyczy to szczególnie zachorowań wywołanych

przez serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV. W badaniu wykazano również, że udział serotypu 19A. oraz innych nieszczepionkowych serotypów w etiologii inwazyjnej choroby pneumokokowej był niski u dzieci zaszczepionych za pomocą szczepionki PHiD-CV, zarówno w ramach szczepienia pierwotnego, jak i uzupełniającego w porównaniu do grupy dzieci w tym samym wieku, ale poddanych szczepieniu za pomocą szczepionki PCV7. Sugeruje to, że po podaniu szczepionki PHiD-CV rozwija się w pewnym stopniu odporność krzyżowa przeciwko serotypom nieszczepionkowym.

W badaniu klinicznym [168], bez grupy kontrolnej, dotyczącym zastosowania szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1, przeprowadzonym z udziałem zdrowych dzieci w wieku 12-23 miesięcy życia wykazano **immunogenność szczepionki w zakresie indukcji wymaganego minimalnego stężenia ochronnego** ($\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$) **przeciwciał** mierzonego w teście ELISA oraz **aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał** mierzonej w teście OPA. Wszystkie dzieci osiągnęły zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 7F., 9V., 14., 18C., 19F.; wszystkie dzieci osiągnęły również aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypom: 4., 5., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. Jedynie nieliczne dzieci nie osiągnęły zakładanych wartości minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał: anty-6B (5,0%), anty-23F (2,5%), anty-6A (17,5%), anty-19A (9,8%), oraz aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał: anty-1 (5,4%), anty-6B (2,9%), anty-6A (12,5%), anty-19A (5,9%). Należy jednak podkreślić, że szczepionka PHiD-CV nie zawiera w swoim składzie antygenów serotypów 6A. i 19A.

Szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie szczepień 2+1 okazała się również bezpieczna i dobrze tolerowana przez dzieci ją otrzymujące. Zanotowano tylko 1 przypadek wycofania się z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych (nie podano jakich). Ciężkie działania niepożądane również były nieliczne. Najczęściej zgłaszano miejscowe działania niepożądane, takie jak: obrzęk, zaczerwienienie lub ból w miejscu iniekcji, oraz ogólne działania niepożądane: gorączka, senność, utrata apetytu, drażliwość, jednak są to działania niepożądane typowe dla szczepionek [168].

Wyniki uzyskane w badaniach [169]-[171] i [4], [172]-[176], [177], [178]-[179] wskazują, że **szczepionka PHiD-CV jest immunogenna, zarówno gdy jest stosowana jako dawka uzupełniająca w schemacie 3+1, jak i w formie 2 dawek wyrównujących.** Przeprowadzona meta-analiza wykazała, że wszystkie dzieci szczepione w schemacie 3+1 osiągnęły zakładane minimalne ($\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$) stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 18C., 19F., oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypom: 4., 5., 7F., 9V., po dawce uzupełniającej. Jedynie nieliczne dzieci nie osiągnęły zakładanego minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał: anty-5 (0,4%), anty-6B (2,1%), anty-7F (0,4%), anty-9V (0,3%), anty-14 (0,3%), anty-23F (0,7%), anty-6A (25,4%), anty-19A (14,4%), oraz zakładanej aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał: anty-1 (2,2%), anty-6B (92,7%), anty-14 (0,5%), anty-

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.

18C (2,5%), anty-19F (2,3%), anty-23F (1,3%), anty-6A (33,0%), anty-19A (27,7%) [169], [172], [177], [178].

Powyższe wyniki potwierdza badanie [190]-[192], w którym wykazano, że szczepionka PHiD-CV była immunogenna we wszystkich analizowanych grupach, niezależnie od zastosowanego schematu szczepienia (3+1, 2+1, 2+0, 1+0) oraz grupy wiekowej dzieci (poniżej 6 miesięcy, 7-11 miesięcy, 12-23 miesięcy, co najmniej 24 miesiące przy pierwszym szczepieniu) [190], [191].

Meta-analiza wyników badań bez grupy kontrolnej [180], [184] potwierdziła, że **szczepionka PHiD-CV jest immunogenna również w schemacie 3+0** (szczepienie pierwotne). Wszystkie zaszczepione dzieci osiągnęły zakładane minimalne ($\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$) stężenie ochronne przeciwciał przeciw serotypom: 1., 5., 7F., 9V., oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypom: 7F. i 9V.. Jedynie nieliczne dzieci nie osiągnęły zakładanego minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał: anty-4 (0,2%), anty-6B (5,7%), anty-14 (0,7%), anty-18C (0,2%), anty-19F (0,5%), anty-23F (3,9%), anty-6A (31,3%), anty-19A (40,0%), oraz zakładanej aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał: anty-1 (9,0%), anty-4 (2,0%), anty-5 (1,0%), anty-6B (16,7%), anty-14 (1,0%), anty-18C (2,6%), anty-19F (2,1%), anty-23F (4,6%), anty-6A (17,0%), anty-19A (63,4%) [180], [184].

Ponadto, szczepionka PHiD-CV była bezpieczna i dobrze tolerowana przez dzieci, wywołując działania niepożądane typowe dla szczepionek (miejscowe: ból, zaczerwienienie i obrzęk w miejscu iniekcji oraz ogólne: gorączka, drażliwość, ospałość, utrata apetytu) [169], [172], [177], [178], [190], [191], [180], [184].

Podsumowując, skuteczność rzeczywista szczepionki PHiD-CV w zapobieganiu zakażeniom pneumokokowym została potwierdzona redukcją zachorowań na inwazyjną chorobę pneumokokową wśród zaszczepionych dzieci. Ponadto, szczepionka PHiD-CV była bezpieczna i dobrze tolerowana przez dzieci, które zostały nią zaszczepione. Natomiast, dzieci niezaszczepione zyskały ochronę przeciw zakażeniom pneumokokowym dzięki pojawieniu się odporności populacyjnej.

10.3. Podsumowanie wyników badań o niższej wiarygodności dotyczących szczepionki PCV13

W badaniu obserwacyjnym [198]-[199] wykazano skuteczność rzeczywistą szczepionki PCV13 stosowanej w schemacie szczepień 2+1 w ramach szczepień ochronnych w Hiszpanii. Uzyskane wyniki wskazują, że w okresie 11 miesięcy od wprowadzenia szczepionki PCV13 do kalendarza szczepień

ochronnych nastąpiło zmniejszenie częstości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej w populacji hospitalizowanych dzieci w wieku <15. roku życia, głównie dzięki redukcji zapadalności na IPD w subpopulacji dzieci w wieku poniżej 2. roku życia [198]-[199]. Podobne wyniki, wskazujące na istotne statystyczne ($p < 0,05$) zmniejszenie częstości występowania IPD we wszystkich analizowanych grupach wiekowych dzieci, raportowano w przypadku porównania okresu obejmującego lata 2011-2012 tj. do 2 lat po wprowadzeniu szczepionki PCV13 do standardowego użycia, względem okresu, w którym stosowano szczepionkę PCV7 [198]. Jednocześnie, porównanie zgodności serotypowej w odniesieniu do serotypów wywołujących IPD w latach stosowania szczepionki PCV7 względem serotypów szczepionkowych (PCV7) wskazało na dodatkową korzyść z rozpoczęcia podawania szczepionki PCV13, której skład serotypowy istotnie bardziej odpowiadał serotypom chorobowym [199].

W badaniu opisowym [200] wykazano skuteczność rzeczywistą szczepień przeciw pneumokokom za pomocą szczepionki PCV13, która zastąpiła szczepionkę PCV7 w ramach szczepień ochronnych we Włoszech. Wyniki wskazują na skuteczność rzeczywistą szczepionek PCV7 i PCV13 mierzoną redukcją częstości występowania i hospitalizacji z powodu inwazyjnej choroby pneumokokowej, a także nieinwazyjnych chorób o etiologii pneumokokowej w populacji dzieci w wieku poniżej 5. roku życia.

11. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

W celu uzupełnienia oceny bezpieczeństwa stosowania szczepionek przeciw pneumokokowym Synflorix® i Prevenar 13®, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (artykuły przeglądowe).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa analizowanych szczepionek przeciw pneumokokowym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA), <http://www.ema.europa.eu/>,
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA), <http://www.fda.gov/>,
- *Health Canada*, <http://www.hc-sc.gc.ca/>,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), www.urpl.gov.pl/,
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*, www.lareb.nl/,
- *Thompson Micromedex*®, www.micromedex.com/.

11.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raporty o działaniach

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.

niepożądanych

Charakterystyki Produktów Leczniczych Synflorix® [217], Prevenar 13® [218]

W badaniach klinicznych podano 12 879 dawek szczepionki Synflorix® grupie 4 595 zdrowych dzieci i 137 wcześniaków w ramach szczepienia pierwotnego. Ponadto, 3 870 dzieci i 116 wcześniaków otrzymało dawkę uzupełniającą szczepionki w drugim roku życia. Bezpieczeństwo było także ocenione u 212 uprzednio niezaszczepionych dzieci w wieku od 2 do 5 lat, z których 62 otrzymało dwie dawki szczepionki Synflorix®. We wszystkich tych badaniach podawano szczepionkę Synflorix® równocześnie z innymi szczepionkami pediatrycznymi [217].

U niemowląt najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi po szczepieniu pierwotnym były zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i rozdrażnienie, które wystąpiły po podaniu odpowiednio 38,3% i 52,3% wszystkich dawek. Po szczepieniu uzupełniającym powyższe działania niepożądane wystąpiły odpowiednio w przypadku 52,6% i 55,4% podanych dawek. Większość tych reakcji wykazywała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i miała charakter przemijający. Nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania lub ciężkości działań niepożądanych po podaniu kolejnych dawek szczepienia pierwotnego. Reaktogenność była podobna u niemowląt <12 miesięcy i u dzieci > 12 miesięcy, z wyjątkiem bólu w miejscu podania, którego częstość występowania rosła z wiekiem: ból był zgłaszany u ponad 31% niemowląt <12 miesięcy i u ponad 60% dzieci >12 miesięcy [217].

Profil bezpieczeństwa stosowania szczepionki Prevenar 13® oceniano w kontrolowanych badaniach klinicznych, w których podano 14 267 dawek szczepionki 4 429 zdrowym niemowlętom; pierwszą dawkę w wieku od 6. tygodnia życia i dawkę uzupełniającą w wieku 11-16 miesięcy. Oceniano także bezpieczeństwo u 354 dzieci (w wieku od 7 miesiąca do 5 lat), które nie były wcześniej szczepione [218].

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych w zależności od częstości oraz klasyfikacji układów i narządów po zastosowaniu szczepionek Synflorix® lub Prevenar 13®. 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 $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ badanych), rzadko (występujące u $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko (występujące u $\leq 1/10000$).

Tabela 203. Częstość występowania działań niepożądanych (na podstawie badań klinicznych) w zależności od układu narządów po zastosowaniu szczepionek przeciw pneumokokowych Synflorix® [217], Prevenar 13® [218] w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

Układ narządów	Częstotliwość	Działania niepożądane	
		Synflorix®	Prevenar 13®

11.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raporty o działaniach niepożądanych

Układ narządów	Częstotliwość	Działania niepożądane	
		Synflorix®	Prevenar 13®
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	reakcje alergiczne (takie jak alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, wyprysk)	reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk twarzy, duszność, skurcz oskrzeli
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	utrata łaknienia	-
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	drażliwość	-
	Niezbyt często	nietypowy płacz	-
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	senność	-
	Rzadko	drgawki gorączkowe oraz drgawki niezwiązane z gorączką	drgawki (w tym drgawki gorączkowe), epizody hipotoniczno – hiporeaktywne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (≤28. tygodnia ciąży)	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	-	zmniejszenie apetytu
	Niezbyt często	biegunka, wymioty	wymioty, biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	wysypka, pokrzywka	wysypka, pokrzywka lub wysypka o charakterze pokrzywki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	ból, rumień, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, gorączka (≥38°C mierzona w odbytncy (wiek do 2 lat)	gorączka, drażliwość, rumień w miejscu szczepienia, stwardnienie/obrzęk lub ból/tkliwość, senność, niespokojny sen, rumień w miejscu szczepienia lub stwardnienie/obrzęk o średnicy 2,5-7 cm (po podaniu dawki uzupełniającej i u starszych dzieci [w wieku 2-5 lat])
	Często	stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, gorączka (>39°C mierzona w odbytncy (wiek <2 lat), gorączka ≥38°C mierzona w odbytncy (wiek 2 do 5 lat)	gorączka >39°C, tkliwość w miejscu szczepienia upośledzająca ruch kończyny (z powodu bólu), rumień w miejscu szczepienia lub stwardnienie/obrzęk o średnicy 2,5-7 cm (po podaniu cyklu szczepienia u niemowląt)
	Niezbyt często	krwiak, krwawienie i guzek w miejscu podania, gorączka >40°C mierzona w odbytncy (wiek <2 lat), gorączka >39°C (wiek 2 do 5 lat)*	rumień w miejscu szczepienia lub stwardnienie/obrzęk o średnicy ponad 7 cm, płacz

* odnotowano po szczepieniu uzupełniającym dla szczepienia pierwotnego.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Synflorix® [217] wymieniono również działania niepożądane zanotowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- *zaburzenia układu nerwowego*: rzadko: epizod hipotoniczno-hiporeaktywny.

Ponadto, w Charakterystyce Produktu Leczniczego Prevenar 13® [218] wymieniono również działania niepożądane, które nie zostały zaobserwowane w badaniach klinicznych produktu, jednak uznane są jako działania niepożądane produktu Prevenar 13®, ponieważ pochodzą z doświadczenia wprowadzenia produktu do obrotu. Działania niepożądane pochodzą z raportowania spontanicznego, więc ich częstość nie może być określona i dlatego uznawana jest jako częstość nieznaną:

- *zaburzenia krwi i układu chłonnego* - powiększenie węzłów chłonnych (w okolicy miejsca szczepienia),
- *zaburzenia układu immunologicznego* - reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy,
- *zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* - rumień wielopostaciowy,
- *zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* - pokrzywka w miejscu szczepienia, zapalenie skóry w miejscu szczepienia, świąd w miejscu szczepienia, zaczerwienienie,

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.

- *dotatkowa informacja dotycząca szczególnych grup wiekowych* - bezdech u niemowląt przedwcześnie urodzonych (≤ 28 . tygodnia ciąży).

Poniżej przedstawiono podsumowanie najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z zastosowaniem analizowanych preparatów na podstawie danych ze Streszczeń EPAR dla ogółu społeczeństwa [219], [220].

Tabela 204. Podsumowanie najczęstszych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem preparatów Synflorix®, Prevenar 13®.

Dane	Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu	
	Synflorix®	Prevenar 13®
EPAR (EMA)	Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i drażliwość. Większość reakcji była łagodna lub umiarkowana i nie trwała długo [219].	Zmniejszony apetyt, gorączka, drażliwość, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie lub stwardnienie skóry, obrzęk, ból lub przeczulica), senność i niespokojny sen [220].
FDA	Brak danych	Brak danych

URPL, Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych – URPL (www.urpl.gov.pl), Health Canada (www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php), Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb (www.lareb.nl) oraz Thompson Micromedex® (www.micromedex.com), nie odnaleziono informacji dotyczących występowania działań niepożądanych, związanych z podaniem analizowanych szczepionek przeciw pneumokokowych Synflorix® oraz Prevenar 13®.

11.2. Inne doniesienia naukowe

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 szczepionek przeciw pneumokokowych [221]. Nie odnaleziono dodatkowych badań o niższej wiarygodności dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionek PHiD-CV i PCV13 (zarówno w populacji ogólnej, jak i w populacjach z określonych grup ryzyka).

Artykuł [221] stanowi raport podsumowujący australijskie dane dotyczące nadzoru działań niepożądanych występujących po immunizacji 33 szczepionkami (AEFI, ang. *Adverse Events Following Immunisation*) opracowany przez australijską Agencję Oceny Technologii Medycznych (TGA, ang. *Therapeutic Goods Administration*) w 2009 roku oraz opisuje tendencje w sprawozdawczości tych danych przez analizowany 10-letni okres (lata 2000-2009). Autorzy raportu uwzględnili ogółem 33

różne szczepionki, w tym również szczepionki stosowane w zakażeniach pneumokokowych analizowane w niniejszym opracowaniu (10-walnetna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa i 7-walnetna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa). W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące analizowanych w opracowaniu [221] szczepionek w kolejności od tej, która „podejrzewana” jest o powodowanie największej liczby działań niepożądanych po immunizacji.

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.

Tabela 205. Klasyfikacja szczepionek według „podejrzeń” o powodowanie największej liczby działań niepożądanych po immunizacji (AEFI) na podstawie danych zebranych przez TGA w 2009 roku [221].

Rodzaj szczepionki	Liczba uzyskanych danych o działaniach niepożądanych występujących po immunizacji (AEFI)	Liczba (odsetek) danych, w których jedna szczepionka lub lek był podejrzany o powodowanie działań niepożądanych (n,%)	Liczba (odsetek) poważnych działań niepożądanych* (n,%)	Grupa wiekowa	
				<7 lat (n,%)	≥7 lat (n,%)
pH1N1 (przeciw grypie)	1 312	1 287 (98%)	56 (4%)	23 (2%)	1 265 (96%)
DTPa-IPV (przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi i przeciw polio)	218	80 (37%)	12 (6%)	213 (98%)	5 (2%)
MMR (przeciw odrze, różyczce i śwince)	213	22 (10%)	18 (8%)	197 (92%)	16 (8%)
7vPCV (przeciw zakażeniom pneumokokowym)	212	2 (1%)	37 (17%)	210 (99%)	2 (1%)
DTPa-IPV-HepB-Hib (przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, przeciw polio, przeciw zapaleniu wątroby typu B, przeciw wirusowi grypy typu b)	206	10 (5%)	32 (16%)	204 (99%)	2 (1%)
Rotavirus (przeciw rotawirusom)	202	30 (1%)	36 (18%)	199 (99%)	2 (1%)
Influenza (przeciw grypie)	162	134 (83%)	0 (19%)	17 (10%)	144 (89%)
HPV (przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego)	153	110 (72%)	13 (9%)	1 (1%)	149 (97%)
23vPPV (przeciw zakażeniom pneumokokowym)	82	67 (82%)	4 (5%)	2 (2%)	80 (98%)
dTpa (przeciw krztuścowi)	79	60 (76%)	5 (6%)	0 (-)	78 (99%)
Hepatitis B (przeciw zapaleniu wątroby typu B)	71	22 (31%)	4 (6%)	10 (14%)	61 (86%)
MenCCV (przeciw zakażeniom meningokokami z grupy C)	52	4 (8%)	5 (10%)	48 (92%)	4 (8%)
Hib (przeciw wirusowi grypy typu b)	46	1 (2%)	7 (15%)	45 (98%)	1 (2%)
Varicella (przeciw ospie wietrznej)	41	23 (56%)	6 (15%)	23 (56%)	18 (44%)
DTPa (przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi)	12	4 (33%)	4 (33%)	11 (92%)	0 (-)
Hib-Hepatitis B (przeciw wirusowi grypy typu b, przeciw zapaleniu wątroby typu B)	10	0 (-)	1 (10%)	9 (90%)	1 (10%)
dT (przeciw krztuścowi)	9	6 (67%)	1 (11%)	0 (-)	9 (100%)
Hepatitis A (przeciw zapaleniu wątroby typu A)	9	2 (22%)	0 (-)	4 (44%)	5 (56%)
BCG (przeciw gruźlicy)	7	7 (100%)	2 (29%)	6 (86%)	1 (14%)
Hepatitis A + B (przeciw zapaleniu wątroby typu A i B)	7	5 (71%)	2 (29%)	0 (-)	7 (100%)
Typhoid (przeciw tyfusowi)	7	1 (14%)	2 (29%)	1 (14%)	5 (71%)
Yellow fever (przeciw żółtej gorączce)	6	5 (83%)	2 (33%)	0 (-)	6 (100%)
Hepatitis A-Typhoid (przeciw zapaleniu wątroby typu A i przeciw tyfusowi)	5	1 (20%)	2 (40%)	1 (20%)	4 (80%)
IPV (przeciw polio)	4	1 (25%)	0 (-)	4 (100%)	0 (-)
Japanese encephalitis (przeciw japońskiemu zapaleniu opon mózgowych)	4	3 (75%)	1 (25%)	1 (25%)	3 (75%)
Men4PV (przeciw zakażeniom meningokokowym)	4	0 (-)	0 (-)	4 (100%)	0 (-)

11.2. Inne doniesienia naukowe

Rodzaj szczepionki	Liczba uzyskanych danych o działaniach niepożądanych występujących po immunizacji (AEFI)	Liczba (odsetek) danych, w których jedna szczepionka lub lek był podejrzany o powodowanie działań niepożądanych (n,%)	Liczba (odsetek) poważnych działań niepożądanych* (n,%)	Grupa wiekowa	
				<7 lat (n,%)	≥7 lat (n,%)
DTPa-IPV-HepB (przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, przeciw polio, przeciw zapaleniu wątroby typu B)	3	0 (-)	2 (67%)	3 (100%)	0 (-)
dTpa-IPV (przeciw tężcowi i przeciw polio)	2	0 (-)	2 (100%)	0 (-)	2 (100%)
Rabies (przeciw wściekliznie)	2	2 (100%)	0 (-)	1 (50%)	1 (50%)
10vPCV (przeciw zakażeniom pneumokokowym)	2	0 (-)	0 (-)	2 (100%)	0 (-)
Cholera (przeciw cholercze)	1	1 (100%)	1 (100%)	0 (-)	1 (100%)
Tetanus (przeciw tężcowi)	1	1 (100%)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Q fever (przeciw gorączce Q)	1	1 (100%)	0 (-)	0 (-)	1 (100%)

* poważne działania niepożądane: powikłania, konieczność leczenia szpitalnego, działania zagrażające życiu, zgon.

Wyniki dotyczące częstości występowania poszczególnych, raportowanych działań niepożądanych zostały przedstawione ogółem dla wszystkich analizowanych w opracowaniu [221] szczepionek. Z uwagi na ten fakt w niniejszej analizie nie przedstawiono tych danych.

Podsumowując, większość działań niepożądanych zgłaszanych po immunizacji, zebranych przez TGA w 2009 roku, miało łagodny i przemijający charakter. Raportowane działania niepożądane były również działaniami dobrze poznanymi w obrębie analizowanych szczepionek. Autorzy raportu wskazują ponadto, że przeprowadzanie regularnych analiz i publikacji krajowych danych, z zakresu działań niepożądanych występujących po immunizacji w bazie danych ADRAC (ang. *Adverse Drug Reactions Advisory Committee*), stanowi ważny aspekt programu szczepień w Australii [221].

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.

11.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

Szczepionki przeciw pneumokokowe PHiD-CV i PCV13, cechuje dobry profil bezpieczeństwa, co potwierdzają wyniki uzyskane na dużych grupach dzieci. Ponadto, są one dobrze tolerowane przez dzieci, które są nimi szczepione [217]-[220].

Najczęstsze działania niepożądane występujące w przypadku zastosowania powyższych szczepionek to reakcje miejscowe (zaczernienie, ból lub obrzęk w miejscu iniekcji) oraz uogólnione (gorączka, drażliwość, senność lub utrata apetytu) [217]- [220]. Są to jednak działania niepożądane typowe dla szczepionek, na co wskazują wyniki zebrane w opracowaniach [221], 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 w obrębie analizowanych szczepionek.

Podsumowując, szczepionki przeciw pneumokokowe cechuje dobry profil bezpieczeństwa i są one dobrze tolerowane przez dzieci. Najczęstsze działania niepożądane występujące w przypadku ich zastosowania to typowe dla szczepionek działania niepożądane o łagodnym i przemijającym charakterze.

12. Opracowania (badania) wtórne

12.1. Wstęp

W wyniku przeglądu medycznych baz danych, odnaleziono i omówiono 22 opracowania (badania) wtórne (opisane w 23 referencjach) [222]-[244], dotyczących skuteczności klinicznej i rzeczywistej/immunogenności i profilu bezpieczeństwa stosowania szczepionek przeciw pneumokokowych, ze szczególnym uwzględnieniem szczepionki PHiD-CV, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych. Opracowania (badania) wtórne, do których nie udało się dotrzeć, opisano w oparciu o abstrakty. Jeśli abstrakty również były niedostępne – opracowania wykluczono z analizy. W ramach niniejszej analizy zostały omówione tylko opracowania (badania) wtórne, będące meta-analizą [227], przeglądami systematycznymi [223], [224], [225], [228], [229], [230], [232], [233], przeglądami systematycznymi z meta-analizą [222], [231], [234], [235]-[236], raportami HTA [237]-[240], [243], [244] lub analizami zbiorczymi [226], [241], [242].

Zestawienie opracowań (badań) wtórnych (ich charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski)

znajduje się w Aneksie do niniejszego opracowania.

12.2. Podsumowanie wyników opracowań (badań) wtórnych

Autorzy niniejszej analizy, podobnie jak autorzy opracowań (badań) wtórnych [222]-[244] nie odnaleźli badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano zastosowanie szczepionki PHiD-CV: z innymi szczepionkami przeciw pneumokokowym (PCV13, PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w schemacie 2+1 w populacji ogólnej, z innymi szczepionkami przeciw pneumokokowym (PCV13, PCV7) lub szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych w schemacie trzydawkowym w określonych grupach ryzyka oraz ze szczepionką PCV13 w schemacie trzydawkowym w populacji ogólnej.

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych [222]-[244], dotyczące porównań szczepionki PHiD-CV względem omawianych komparatorów (technologii opcjonalnych) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych. Wszystkie odnalezione badania kliniczne włączono do niniejszego przeglądu systematycznego, jako badania potencjalnie przydatne do analizy klinicznej. Spośród nich z dużą starannością wyekstrahowano te, które zapewniały największą możliwą homogeniczność analizowanych populacji pacjentów oraz metod badawczych.

Analiza zidentyfikowanych opracowań (badań) wtórnych wykazała, że szczepionki przeciw pneumokokowe (PHiD-CV, PCV13 i PCV7) są skuteczne klinicznie w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej oraz zapaleniu płuc, potwierdzonemu prześwietleniem i definiowanemu według kryteriów WHO, jak i klinicznemu zapaleniu płuc u dzieci w wieku poniżej 2 lat [222], [227], [228], [231], [232], [240] oraz skutecznie redukują ryzyko występowania ostrego zapalenia ucha środkowego [222], [227], [228], [231], [232]. Szczepionki przeciw pneumokokowe są także skuteczne klinicznie w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej oraz zapaleniu płuc u dzieci w wieku poniżej 2 lat z grupy ryzyka – zakażonych wirusem HIV [222]. Ponadto, stosowanie szczepionek przeciw pneumokokowych przed wystąpieniem pierwszego epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego, może zapobiec uszkodzeniu śluzówki ucha środkowego [223].

Jak potwierdzono w analizowanych opracowaniach (badaniach) wtórnych, wprowadzenie 7-walentnej szczepionki PCV7 przyczyniło się do znacznego spadku zachorowań na inwazyjną chorobę pneumokokową. Szczepionka ta jest jednak nieskuteczna wobec zakażeń wywołanych serotypami 1., 5. i 7F. pneumokoków, nieobecnych w szczepionce PCV7, a które dołączono do szczepionki 10-walentnej PHiD-CV. Szczepionka PHiD-CV jest immunogenna, ponieważ u większości zaszczepionych dzieci stwierdzono wymagane minimalne ($\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$) stężenie ochronne oraz zakładaną aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw poszczególnym serotypom

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.

pneumokoków zawartych w szczepionce w badaniach klinicznych uwzględnionych w opracowaniach (badaniach) wtórnych [225], [226], [237], [238], [239], [243], [244]. Ponadto, większość dzieci zyskuje wymagany poziom odporności już po 2 dawkach szczepionki w 1. roku życia [234], [235]-[236], a pamięć odpornościowa utrzymuje się przez długi okres czasu [243], [244]. Zatem, podawanie szczepionki PHiD-CV indukuje wysoki poziom seroprotekcji przeciwko docelowym chorobom wywoływanym przez pneumokoki serotypów uwzględnionych w szczepionce. Zastosowanie szczepionki PHiD-CV wiąże się również ze stałym zmniejszeniem nosicielstwa/ eradykacją pneumokoków z jamy nosowo-gardłowej [242]. Przeanalizowane opracowania (badania) wtórne potwierdzają, że szczepionka 10-walentna jest bezpieczna, dobrze tolerowana i może być przyjmowana wraz z innymi, rutynowo podawanymi szczepionkami, włączonymi do kalendarza szczepień [225], [228], [237], [238], [239], [243], [244].

Ze względu na duże rozpowszechnienie zakażeń pneumokokowych, w tym inwazyjnej choroby pneumokokowej, wywoływanych przez serotypy niezawarte w szczepionce PCV7, takie jak: 1., 3., 5., 6A., 7F., 19A., koniecznością staje się wprowadzenie nowych szczepionek, takich jak szczepionka PHiD-CV oraz szczepionka PCV13, które uwzględniają te serotypy w swoim składzie [229], [230].

13. Dyskusja

Celem niniejszego opracowania była ocena efektywności klinicznej i rzeczywistej (skuteczności klinicznej i rzeczywistej/ immunogenności oraz profilu bezpieczeństwa) 10-walentnej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV, Synflorix®) stosowanej w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji ogólnej (dzieci zdrowe od ukończenia 6. tygodnia do ukończenia 5. roku życia, rozpoczynające pełny cykl szczepień od ukończenia 6. tygodnia życia do 6. miesiąca życia) oraz w populacji dzieci z określonych grup ryzyka względem wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych): 13-walentnej szczepionki przeciw pneumokokowej (PCV13, Prevenar 13®) lub szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (lub placebo).

Bakteria *Streptococcus pneumoniae* jest jedną z głównych przyczyn zakażeń wśród dzieci do 2. roku życia z uwagi na niedojrzały układ odpornościowy, który nie jest zdolny do syntezy przeciwciał przeciw antygenom niezależnym od limfocytów T, czyli przeciw antygenom polisacharydowym otoczki pneumokoków [370], [371], [372], [378], [403]. Dzieci, które uczęszczają do żłobka czy przedszkola (zwłaszcza w pierwszym roku życia), jak również dzieci, które mają rodzeństwo w wieku do 5 lat są najbardziej zagrożone wystąpieniem u nich zakażenia wywołanego przez pneumokoki [372], [378], [383], [419], [420], [421]. Infekcja pneumokokowa może prowadzić do powikłań w formie wielu ciężkich schorzeń, wśród których należy wymienić: zapalenie ucha środkowego, zapalenie płuc, które

są zakażeniami nieinwazyjnymi oraz zapalenie opon mózgowych, bakteriemie czy posocznice (sepsę), należące do zakażeń inwazyjnych i mających często bardzo ciężki przebieg z powikłaniem zakończonym zgonem włącznie [372], [378], [372]. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) ***Streptococcus pneumoniae* był odpowiedzialny za 476 000 (333 000 – 529 000) spośród 8,8 milionów zgonów w 2012 roku u dzieci poniżej 5. roku życia, około 5% wszystkich zgonów** [441]. Zakażenia wywołane przez *Streptococcus pneumoniae* są również jedną z głównych przyczyn absencji w pracy lub szkole, hospitalizacji oraz leczenia ambulatoryjnego [372], [425], [458].

Wprowadzenie do programu szczepień powszechnych dzieci skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej PCV7 wpłynęło na epidemiologię zakażeń pneumokokowych, zmniejszając częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej u zaszczepionych dzieci [419]. Mimo to, *Streptococcus pneumoniae* jest nadal jednym z głównych patogenów wywołujących inwazyjne choroby u dzieci na całym świecie, ponieważ powstała swoista nisza ekologiczna, którą wypełniają serotypy pneumokoków niezawarte w szczepionce 7-walentnej (w zależności od regionu są to serotypy np.: 1., 3., 5., 7A., 7F. i 19A.) i powodują coraz więcej przypadków zakażeń pneumokokowych. Zjawisko to stanowi wskazanie do rozszerzenia składu antygenowego szczepionek skoniugowanych oraz do poszukiwania nowych celów antygenowych w komórkach pneumokoków, np.: białek powierzchniowych [370], [380], [391]. **Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleciła w ostatnich latach wzbogacenie składu skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom o dodatkowe typy serologiczne, których znaczenie epidemiologiczne wzrasta na całym świecie** [382]. **Nowe szczepionki przeciw pneumokokowe 10-walentna szczepionka Synflorix® [217] oraz 13-walentna szczepionka Prevenar 13® [218]** zostały wzbogacone o nowe serotypy. Zatem, zastosowanie szczepionki z większą liczbą antygenów umożliwi wytworzenie odporności także w odniesieniu do tych serotypów, które nie były uwzględnione w szczepionce Prevenar® [455].

Skoniugowane szczepionki przeciw pneumokokowe (PHiD-CV i PCV13) zawierają w swoim składzie 10 wspólnych serotypów pneumokokowych: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18CV., 19F., 23F.; dodatkowo szczepionka PCV13 zawiera serotypy: 3., 6A., 19A. [217], [218]. W niniejszej analizie oceniano skuteczność kliniczną/ immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13, uzupełnionej (w porównaniu do szczepionki PHiD-CV) o dodatkowe trzy antygeny serotypów pneumokokowych: 3., 6A., 19A., aby określić czy zastosowanie szczepionki z większą liczbą zawartych antygenów przyczyni do zwiększenia odporności na szczególnie zjadliwe serotypy *Streptococcus pneumoniae*. Ponadto, w analizie założono, że odporność na wspólne serotypy, zawarte w obu szczepionkach (PHiD-CV i PCV13), będzie na co najmniej podobnym poziomie. W celu jednoznacznego wykazania skuteczności klinicznej/ immunogenności szczepionki PHiD-CV jako komparator (technologię opcjonalną) wybrano zastosowanie szczepionki, która nie zawiera antygenów pneumokokowych (lub placebo). Takie postępowanie umożliwi wykazanie, iż badana szczepionka

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.

(interwencja wnioskowana) charakteryzuje się po zastosowaniu powstaniem pożądanego immunogenności oraz pozwoli na ocenę jej profilu bezpieczeństwa.

W ramach przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano badania kliniczne, w których bezpośrednio porównywano szczepionkę PHiD-CV ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [17]-[28] w populacji ogólnej w trydawkowym schemacie szczepień (3+0/ 3+1). Zidentyfikowano również randomizowane badanie kliniczne porównujące szczepionkę PHiD-CV podawaną w schemacie 2+1 lub 3+1 (w zależności od wieku dzieci przy pierwszym szczepieniu) względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej [29]-[47]. Natomiast, nie odnaleziono żadnych badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) umożliwiających bezpośrednio porównanie szczepionki 13-walentnej Prevenar 13® (PCV13) ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej w trydawkowym schemacie szczepień (3+1). Powyższe badania według klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA), typu *superiority*. **W skali GRADE ich metodykę oceniono wysoko** – badania [17]-[28], [29]-[47] lub jako **średnią** – badania [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16] (ze względu na brak podwójnego zamaskowania). W **skali Jadad badania uzyskały 2 punkty** – badania [1]-[4], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [17]-[28], a **3 punkty** badania [5]-[7], [29]-[47].

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie szczepionki 10-walentnej Synflorix® (PHiD-CV) względem szczepionki 13-walentnej Prevenar 13® (PCV13) w populacji ogólnej w dwudawkowym schemacie szczepień (2+1). Zidentyfikowano natomiast wspomniane wcześniej randomizowane badanie kliniczne typu *superiority*, porównujące szczepionkę PHiD-CV podawaną w schemacie 2+1 lub 3+1 (w zależności od wieku dzieci przy pierwszym szczepieniu) względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej [29]-[47] oraz jedno randomizowane badanie kliniczne typu *non-inferiority* porównujące szczepionkę PHiD-CV podawaną w schemacie 3+1 (szczepienie w 2., 3., 4. i 11. miesiącu życia) w porównaniu do schematu 2+1 (szczepienie w 2., 4. i 11. miesiącu życia) w populacji ogólnej [48]-[55]. Powyższe badania według klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA). **W skali GRADE ich metodykę oceniono wysoko** – badanie [29]-[47] lub jako **średnią** – badania [48]-[55]. W **skali Jadad badania uzyskały 3 punkty** [48]-[55] (ze względu na brak zamaskowania) i [29]-[47] (z powodu zastosowanej metody randomizacji). W analizie uwzględniono również randomizowane badanie kliniczne (nie podano jakiego typu) dotyczące wpływu szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie 3+1 w populacji ogólnej wraz ze środkami przeciwgorączkowymi (profilaktycznie) lub bez

nich; badanie uwzględniało również ocenę wpływu szczepienia na nosicielstwo pneumokoków w nosie i gardle [69]-[81]. Powyższe badanie według klasyfikacji doniesień naukowych było badaniem eksperymentalnym z randomizacją (podtyp IIA). **W skali GRADE jego metodykę oceniono jako średnią** (ze względu na brak zamaskowania), a **w skali Jadad badanie uzyskało 2 punkty** (z powodu braku opisu metody randomizacji i zamaskowania). W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono również 1 badanie kliniczne [82] z zastosowaniem szczepionki PCV13 w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV13 w schemacie 2+1 w populacji ogólnej. Powyższe badanie [82] według klasyfikacji doniesień naukowych było badaniem eksperymentalnym z randomizacją (podtyp IIA), typu *superiority*. **W skali GRADE jego metodykę oceniono jako średnią**, a **w skali Jadad badanie uzyskało 2 punkty** ze względu na brak zamaskowania. Nie zidentyfikowano żadnych innych badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną/ immunogenność i profil bezpieczeństwa) szczepionki PCV13 w populacji ogólnej w dwudawkowym schemacie szczepień.

W toku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne [166]-[167] umożliwiające bezpośrednie porównanie szczepionki 10-walentnej Synflorix[®] (PHiD-CV) względem szczepionki 13-walentnej Prevenar 13[®] (PCV13) w populacji ogólnej w trzydawkowym schemacie szczepień pierwotnych (3+0). Jednak celem badania była ocena immunogenności i profilu bezpieczeństwa szczepionki eksperymentalnej, a szczepionki PHiD-CV i PCV13 uwzględniono jako jej komparatory, ponadto, badanie dotychczas nie zostało opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu i analizowano w nim jedynie schemat szczepień pierwotnych 3+0. Z powyższych względów badanie [166]-[167] uwzględniono w niniejszej analizie dodatkowo, w ramach uzupełnienia wyników przeprowadzonego porównania pośredniego szczepionki 10-walentnej Synflorix[®] (PHiD-CV) ze szczepionką 13-walentnej Prevenar 13[®] (PCV13) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7. Odszukano 6 badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównywanie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV7 [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] oraz 11 badań klinicznych bezpośrednio porównujących szczepionkę PCV13 ze szczepionką PCV7 [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161] w populacji ogólnej w analizowanym trzydawkowym (3+1/ 3+0) schemacie szczepień. Wszystkie badania według klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA), typu *non-inferiority*, w przypadku badań [91]-[93], [103]-[109], [141]-[143], [150]-[152], [156]-[158], [159]-[161] nie podano jakiego były typu. **W skali GRADE ich metodykę oceniono wysoko** – badania [84]-[90], [103]-[109], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161] lub jako **średnią** – badania [91]-[93], [94]-[102], [110]-[115], [116]-[122], [125]-[127] (ze względu na brak podwójnego zamaskowania). **W skali Jadad badania uzyskały 2 punkty** – badania [91]-[93], [94]-[102], [110]-[113], [116]-[122], **3 punkty** badania [125]-[127], [138]-[140], [141]-[143], [150]-[152], [153]-[155], [159]-[161] **4 punkty** – badania [84]-[90], [103]-[109],

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.

[145], [146]-[149], [156]-[158], **5 punktów** – badania [128]-[132], [133]-[137].

Ponadto, w wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie szczepionki 10-walentnej Synflorix® (PHiD-CV) względem szczepionki 13-walentnej Prevenar 13® (PCV13) lub szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji dzieci z określonych grup ryzyka w trydawkowym schemacie szczepień (3+1). Odnaleziono, natomiast 2 badania kliniczne, w których porównywano populację dzieci z grupy ryzyka (grupa badana) z populacją ogólną dzieci (grupa kontrolna) otrzymujących szczepionkę PHiD-CV w schemacie trydawkowym: w nierandomizowanym badaniu klinicznym [56]-[63] dzieci urodzone przed ukończeniem 36. tygodnia życia porównywano z dziećmi urodzonymi po 36. tygodniu życia (o czasie), a w randomizowanym badaniu klinicznym [64]-[68] dzieci zakażone wirusem HIV porównywano z dziećmi niezakażonymi wirusem HIV. Badania według klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi, z randomizacją (podtyp IIA) [64]-[68] i bez randomizacji (podtyp IIC) [56]-[63]; nie podano jakiego typu były to badania (*superiority* czy *non-inferiority*). **W skali GRADE ich metodykę oceniono jako średnią** – badanie [64]-[68] **lub nisko** – badanie [56]-[63], a **w skali Jadad badanie [64]-[68] uzyskało 2 - punkty** (ze względu na brak opisu metody randomizacji oraz brak zamaskowania), a badanie [56]-[63] oceniono w skali NOS jako wiarygodne. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności) z zastosowaniem szczepionki PCV13 w schemacie trydawkowym w populacji dzieci z określonych grup ryzyka względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych. Zidentyfikowano 1 nierandomizowane badanie kliniczne [83], w którym porównywano populację dzieci z grupy ryzyka (grupa badana) z populacją ogólną dzieci (grupa kontrolna) otrzymujących szczepionkę PCV13 w schemacie trydawkowym (dzieci urodzone przed ukończeniem 37. tygodnia życia porównywano z dziećmi urodzonymi o czasie w ≥ 37 . tygodniu życia). Badanie [83] według klasyfikacji doniesień naukowych było badaniem eksperymentalnym bez randomizacji (podtyp IIC); nie podano jakiego typu. **W skali GRADE metodykę badania [83] oceniono nisko**, a w skali NOS oceniono je jako wiarygodne.

W badaniach klinicznych dotyczących szczepionki PHiD-CV analizowana populacja objęła zdrowe dzieci w wieku około 2 miesięcy przy pierwszym szczepieniu, urodzone o czasie i o prawidłowej masie urodzeniowej, które nie były wcześniej szczepione przeciw pneumokokom [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [17]-[28], [29]-[47], [48]-[55], [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] oraz dzieci z określonych grup ryzyka: dzieci urodzone przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży (o czasie) [56]-[63] oraz dzieci zakażone wirusem HIV w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV [64]-[68]. **Zatem,**

analizowane w badaniach populacje odpowiadają docelowym populacjom pacjentów, które mogą odnieść największe korzyści ze stosowania szczepionki PHiD-CV, czyli dzieci poniżej 5. roku życia, które są najbardziej zagrożone zakażeniem pneumokokowym z uwagi na niedojrzały układ odpornościowy, [372], [403], a jej reprezentatywność oceniono wysoko. Reprezentatywność populacji oceniono również wysoko w badaniach z zastosowaniem szczepionki PCV13 (komparator/technologia opcjonalna), ponieważ analizowana populacja objęła zdrowe dzieci w wieku około 2 miesięcy podczas podania pierwszej dawki szczepionki, urodzone o czasie i o prawidłowej masie urodzeniowej, które nie były wcześniej szczepione przeciw pneumokokom [82], [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161] oraz dzieci z grupy ryzyka: dzieci urodzone przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych w co najmniej 37. tygodniu ciąży (o czasie) [83]. Ponadto, kryteria włączenia i wykluczenia dzieci w uwzględnionych badaniach klinicznych były zgodne z zaleceniami i przeciwwskazaniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL) Synflorix® i Prevenar 13® [217], [218].

W badaniach klinicznych włączonych do analizy, szczepionkę PHiD-CV podawano zgodnie ze wskazaniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, odnośnie do dawki, schematu podania oraz wieku dzieci, które należy poddać szczepieniu [217]. W badaniach [29]-[47] i [48]-[55] oceniano również efektywność kliniczną i rzeczywistą (skuteczność kliniczną i rzeczywistą/ immunogenność i profil bezpieczeństwa) szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepienia 2+1 (dwie dawki szczepień podstawowych oraz dawka uzupełniająca), oprócz zalecanego przez producenta schematu szczepienia 3+1 ocenianego w pozostałych badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [17]-[23], [29]-[45], [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122]. Ponadto, w celu oceny pamięci odpornościowej podano dzieciom szczepienie dodatkowe w badaniach [29]-[47] i [48]-[55] (referencje [44] i [52]-[55]). Natomiast, w badaniu [64]-[68] uwzględniono u dzieci zdrowych (niezakażonych wirusem HIV) schematy szczepień 3+1, 3+0 i 2+1. **Zatem, reprezentatywność interwencji wnioskowanej również była wysoka, ze względu na testowanie efektywności klinicznej i rzeczywistej zalecanego schematu szczepień oraz schematów zredukowanych pod względem liczby dawek.** Efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną/ immunogenność i profil bezpieczeństwa) szczepionki PCV13 oceniano w schemacie szczepień 3+1 (dodatkowo 3+0) [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161] zalecanym przez producenta [218] oraz w schemacie szczepień 2+1 [82]. Ponadto, uwzględnione w analizie szczepionki (PHiD-CV i PCV13) podawano zgodnie z kalendarzem szczepień i wraz z innymi szczepionkami przewidzianymi w kalendarzu.

Skuteczność immunoprofilaktyki oceniano w oparciu o klinicznie istotne punkty końcowe, takie jak ryzyko wystąpienia: inwazyjnej choroby pneumokokowej, zapalenia płuc oraz zapalenia ucha

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.

środkowego **oraz ich surogaty** (przyjęte w praktyce klinicznej, i których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej oraz, które szczepionki przeciw pneumokokowe muszą spełnić według kryteriów WHO [397]-[398], [427]). Są to m. in.: minimalne stężenie ochronne przeciwciał (zwykle $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ lub $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$) mierzone w teście ELISA, aktywność opsonofagocytarna ≥ 8 w mianie przeciwciał mierzona w teście OPA, średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC) mierzona w teście ELISA i średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał mierzona w teście OPA oraz ryzyko wykrycia w organizmie dziecka po szczepieniu antygenów pneumokokowych obecnych w szczepionce. W analizie uwzględniono również ocenę profilu bezpieczeństwa stosowanych szczepionek wraz z oceną częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych.

W oparciu o literaturę medyczną stwierdzono, że analizowane w niniejszym opracowaniu surogaty są przydatne do oceny immunogenności szczepionek przeciw pneumokokowych. Brano pod uwagę ocenę: aktywności opsonofagocytarne przeciwciał, czyli ich zdolności do opłaszczania rozpoznanych antygenów (siły, z jaką dane przeciwciało przyłącza się do rozpoznanego antygenu), ponieważ ochrona przed zakażeniem wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* jest głównie wynikiem fagocytozy zależnej od opsonin; oraz minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał indukowanych podaniem szczepionki, czyli odpowiednio wysokiego stężenia przeciwciał zapewniającego ochronę przeciw zakażeniu pneumokokami. Ponadto, analizowane surogaty są obecnie uznawane za najbardziej wiarygodne parametry oceny immunogenności szczepionek i zalecane przez WHO, a wyniki uzyskane za pomocą obu metod są ze sobą skorelowane [397]-[400], [427], [436], [437].

Skuteczność kliniczna i rzeczywista/ immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionek przeciw pneumokokowych stosowanych w trydawkowym schemacie szczepień w populacji ogólnej dzieci od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5. roku życia

W ramach przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano badania kliniczne, w których bezpośrednio porównywano szczepionkę PHiD-CV ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [17]-[28], [29]-[47] w populacji ogólnej w trydawkowym schemacie szczepień (3+0/ 3+1). Natomiast, nie odnaleziono żadnych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównanie szczepionki 13-walentnej Prevenar 13® (PCV13) ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej w trydawkowym schemacie szczepień (3+1).

Dotychczas nie przeprowadzono również bezpośrednich porównań szczepionki 10-walentnej PHiD-CV ze szczepionką 13-walentną PCV13 w analizowanym wskazaniu, co utrudnia ocenę ich efektywności klinicznej i rzeczywistej (skuteczności klinicznej i rzeczywistej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa). Odszukano jedynie randomizowane badanie kliniczne [166]-[167], w którym

oceniano immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionki eksperymentalnej, a szczepionki PHiD-CV i PCV13 pełniły funkcję jej komparatorów, dlatego badanie to uwzględniono w niniejszej analizie dodatkowo, w ramach uzupełnienia wyników przeprowadzonego porównania pośredniego szczepionki 10-walentnej Synflorix® (PHiD-CV) [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] ze szczepionką 13-walentnej Prevenar 13® (PCV13) [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161] poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 w populacji ogólnej w trydawkowym schemacie szczepień (3+1). Porównanie pośrednie, mimo że jest nieco mniej wiarygodne od porównania bezpośredniego, powinno jednak pozwolić wyciągnąć pewne wnioski odnośnie do efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) obu szczepionek w analizowanym schemacie szczepień.

Wyniki badania o akronimie FinIP [29]-[47], którego celem jest ocena skuteczności klinicznej i rzeczywistej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie 2+1 lub 3+1 (w zależności od wieku dzieci przy pierwszym szczepieniu) przeciw zachorowaniom (głównie na inwazyjną chorobę pneumokokową) wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* oraz *Haemophilus influenzae* u zaszczepionych dzieci poniżej 19. miesiąca życia oraz u niezaszczepionych osób (ocena pośrednich korzyści ze szczepienia dzieci) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, potwierdzają skuteczność rzeczywistą szczepionki PHiD-CV w zapobieganiu chorobom pneumokokowym. Uzyskane dotychczas wyniki wskazują na istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV podawanej w schemacie 3+1 w redukcji ryzyka zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną serotypem zawartym w szczepionce PHiD-CV, wyniosła ona 100%, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych. Skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV podawanej w schemacie 3+1 w redukcji ryzyka zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną jakimkolwiek serotypem pneumokokowym u starszych dzieci szczepionych po raz pierwszy w wieku 7-18 miesięcy życia również wyniosła 100%, natomiast nieco mniejszą skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV stwierdzono w populacji dzieci w wieku poniżej 7 miesięcy życia podczas pierwszego szczepienia – wyniosła 93%. W obu grupach wiekowych skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV była istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większa w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych [30], [39], [42]. **Powyższe wyniki wskazują na dużą skuteczność rzeczywistą szczepionki PHiD-CV w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej.** Wniosek ten potwierdzają wyniki badania o akronimie COMPAS [17]-[28], w których skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV podawanej w schemacie 3+1 w redukcji ryzyka zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną serotypem zawartym w szczepionce PHiD-CV również wyniosła 100%, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych [26]-[27]. Natomiast, skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV podawanej w schemacie 3+1 w redukcji ryzyka zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną jakimkolwiek serotypem pneumokokowym wyniosła 67%, w porównaniu do

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.

szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych [26]-[27]. **Istotna skuteczność rzeczywista ([29]-[47]) i kliniczna ([26]-[27]) szczepionki PHiD-CV w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej, wykazana w obu badaniach [29]-[47], [26]-[27], powinna chronić dzieci przed zachorowaniem również w warunkach praktyki klinicznej.** Jest to istotne, ponieważ częstość występowania inwazyjnych zakażeń pneumokokowych u dzieci poniżej 5. roku wciąż jest wysoka, szacuje się ją na 2 331/ 100 000 dzieci, a współczynnik śmiertelności na 133/ 100 000 zgonów na świecie [425]. W Polsce, na podstawie danych zgromadzonych przez KOROUN roczny wskaźnik zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową wyniósł 3,39/ 100 000 osób w grupie dzieci poniżej 2. roku życia i 2,44/ 100 000 osób w grupie dzieci w wieku 2-5 lat w 2009 roku [423]. W 2010 roku ponownie stwierdzono, że największa zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową dotyczyła dzieci poniżej 5. roku życia i wyniosła 3,43/ 100 000 osób. W populacji dzieci poniżej 2. roku życia wskaźnik zapadalności wynosił 5,17/ 100 000 osób. Podobnie, w roku 2011 największą zapadalność na IChP stwierdzono w populacji dzieci poniżej 2. roku życia [422]. W 2010 roku współczynnik śmiertelności z powodu inwazyjnej choroby pneumokokowej wyniósł 22,7%, a u dzieci w wieku poniżej 5. roku życia wyniósł 4,0% [426]. W roku 2011 współczynnik śmiertelności z powodu zakażenia pneumokokami wynosił około 11 przypadków na 100 000 osób w grupie dzieci poniżej 2. roku życia, w grupie wiekowej od 2 do 4 lat nie obserwowano zakażeń pneumokokowych zakończonych zgonem [422]. **Powyższe wyniki badań wskazują, że profilaktyczne szczepienie przeciw pneumokokowe wiąże się ze zmniejszeniem częstości zachorowań na chorobę, zagrażającą życiu dziecka.**

W badaniu o akronimie COMPAS [17]-[28] analiza dostępnych danych pokazała, że szczepionka 10-walentna (PHiD-CV) podawana w schemacie 3+1, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszała ryzyko zachorowania na pierwszy epizod: zapalenia płuc według kryteriów WHO o 23%, bakteryjnego zapalenia płuc o 18%, potwierdzonego radiologicznie zapalenia płuc o 10% [20], [21], [22]. Natomiast, w badaniu o akronimie FinIP [29]-[47] skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV stosowanej w schemacie 3+1 oszacowano na 25,2% w zapobieganiu zapaleniu płuc, redukcja ryzyka okazała się istotna statystycznie ($p < 0,05$) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych [46]. Stwierdzono również redukcję w ryzyku wystąpienia zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji (skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV oszacowano na 24,6%), jednak była ona nieistotna statystycznie ($p > 0,05$) względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych [46]. **Powyższe wyniki wskazują na skuteczność rzeczywistą ([29]-[47]) i kliniczną ([17]-[28]) szczepionki PHiD-CV, która spełnia swoją funkcję i chroni dzieci przed zachorowaniem na ciężką chorobę, jaką jest zapalenie płuc.** Jest to istotne, ponieważ *Streptococcus pneumoniae* uznano za główny czynnik wywołujący pozaszpitalne zapalenie płuc. W Polsce w latach 2005-2008 (brak danych z lat 2009-2011) zapadalność na zapalenie płuc wywołane przez pneumokoki

oszacowano na 0,10 - 0,20 na 100 000 osób [447]-[452]. Uważa się jednak, że występuje znaczne niedoszacowanie epidemiologiczne zachorowań na zapalenie płuc spowodowane wspomnianym patogenem. Wynika to z faktu, iż dostępne są jedynie dane dotyczące hospitalizacji związanych z występującym zapaleniem płuc, a brak jest dokładnych danych dotyczących częstości występowania schorzenia w warunkach pozaszpitalnych. W badaniu przeprowadzonym w Polsce, w Kielcach w latach 2006-2008 oszacowano, że przed wprowadzeniem na masową skalę nieodpłatnej szczepionki przeciw pneumokokowej PCV7 w schemacie 2+1 (lata 2004-2005) częstość hospitalizacji z powodu zapalenia płuc obniżyła się o 65% u dzieci w wieku 0-1 lat i 23% dzieci w wieku 2-4 lata w 2007 roku [392]. **Zanotowano również pośredni efekt masowych szczepień dzieci szczepionką przeciw pneumokokową, ponieważ w innych grupach wiekowych stwierdzono również istotny spadek zachorowań na zapalenie płuc:** w grupie w wieku od 0 do 29 lat spadek zapadalności wyniósł 48%, a w grupie wiekowej powyżej 65. roku życia o 45%. Istotnej redukcji zapadalności nie stwierdzono w grupach wiekowych 30-49 lat i 50-64 lat. Uzyskane w badaniu wyniki wskazują na populacyjną skuteczność masowych szczepień [440]. Dotychczas wprowadzenie do masowego użytku immunogennej i bezpiecznej skoniugowanej szczepionki pneumokokowej PCV7 przyniosło szereg wymiernych zdrowotnych korzyści, jak znaczna redukcja hospitalizacji u dzieci poniżej 2. roku życia z powodu zapalenia płuc (>39%) oraz częstości występowania zapaleń płuc leczonych ambulatoryjnie (>40%) [375]. **Zatem, zmniejszenie ryzyka wystąpienia zapalenia płuc, dzięki profilaktycznym szczepieniom przeciw pneumokokom, wiąże się również ze zmniejszeniem częstości zachorowań, a w konsekwencji z zapobieganiem ciężkiej, nawet zagrażającej życiu dziecka chorobie oraz brakiem konieczności leczenia, często trudnego w przypadku lekoopornych szczepów.**

W odniesieniu do ostrego zapalenia ucha środkowego wyniki badania wykazały istnienie trendu potwierdzającego skuteczność kliniczną szczepionki PHiD-CV w zapobieganiu zachorowaniom, widocznego w zredukowanej liczbie dzieci ze zdiagnozowanym co najmniej 1 ostrym zapaleniem ucha środkowego po szczepieniu. W badaniu o akronimie FinIP [29]-[47] skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV w schemacie 3+1 oszacowana na 14% [40], [42]. Podobne wyniki uzyskano podczas analizy ryzyka wystąpienia co najmniej 1 epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego wymagającego leczenia antybiotykiem - skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV oszacowano na 13%. Natomiast, skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV oceniono na 5% w odniesieniu do zapobiegania zachorowaniom na nawrotowe ostre zapalenie ucha środkowego [44]. W badaniu o akronimie COMPAS [17]-[28] skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV w schemacie 3+1 oszacowano na: 19% w odniesieniu do zapobiegania zachorowaniom na klinicznie potwierdzone ostre zapalenie ucha środkowego oraz na 56% w przypadku zachorowania na ostre zapalenie ucha środkowego wywołane przez jakikolwiek serotyp pneumokoka i na 70% w przypadku zachorowania na ostre zapalenie ucha środkowego wywołane przez serotyp obecny w szczepionce PHiD-CV [24]-[25]. Powyższe wyniki wykazały istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV podawanej w schemacie 3+1 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.

zapobieganiu zachorowaniom na ostre zapalenie ucha środkowego w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych [24]-[25]. **Zatem, szczepionka PHiD-CV powinna również ograniczać ryzyko zachorowania na ostre zapalenie ucha środkowego, na co wskazują wyniki badań potwierdzających jej skuteczność rzeczywistą ([29]-[47]) i kliniczną ([17]-[28]).** Zapalenie ucha środkowego to jedno z głównych powikłań u dzieci po zakażeniu pneumokokami, ponadto jest to schorzenie uciążliwe dla dziecka i powodujące niejednokrotnie konieczność odbycia kilku wizyt lekarskich. W Stanach Zjednoczonych, według szacunkowych danych przy ogólnej liczbie mieszkańców wynoszącej około 300 mln u dzieci poniżej 5. roku życia odnotowuje się rocznie 5-7 milionów przypadków ostrego zapalenia ucha środkowego i blisko 20 milionów wizyt ambulatoryjnych z nim związanych. Posługując się analogią, można nieco upraszczając przyjąć, że w populacji polskiej liczącej ponad 38 mln byłoby to rocznie około 500 tysięcy przypadków ostrego zapalenia ucha środkowego [375]. **Zatem, zmniejszenie ryzyka wystąpienia zapalenia ucha środkowego, poprzez immunizację szczepionką przeciw pneumokokową, przekładać się będzie na oszczędności czasu i kosztów leczenia związanych z wizytami dzieci u lekarza, stosowanym leczeniem, a niekiedy koniecznymi zabiegami chirurgicznymi, jak tympanostomia.** Ze względu na powszechność występowania zapalenia ucha środkowego u dzieci, nawet niewielka redukcja ryzyka zachorowania jest korzystna. Wykazano również, że szczepienie przeciw pneumokokom przed wystąpieniem pierwszego epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego, może przyczynić się do zapobiegania uszkodzeniom śluzówki ucha środkowego spowodowanego zakażeniem [223]. Dotychczas wprowadzenie do masowego użytku immunogennej i bezpiecznej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PCV7) przyniosło wymierne zdrowotne i ekonomiczne korzyści, jak spadek częstości wizyt ambulatoryjnych o ponad 40% oraz zmniejszenie liczby kursów antybiotykoterapii spowodowanych ostrym zapaleniem ucha środkowego [375]. Ponadto, dzieci, które w ciągu ostatnich 3 miesięcy przebyły zapalenie ucha środkowego, są około dwukrotnie bardziej narażone na zachorowanie na ciężkie zakażenia pneumokokowe [378], [446]. Dodatkowo, zastosowanie szczepionki przeciw pneumokokowej istotnie zmniejsza ryzyko wykrycia u dziecka jakiegokolwiek antygeny pneumokokowego z tych, które są zawarte w szczepionce [44], [69]-[81]. **Jest to potwierdzenie właściwej immunogenności szczepionki, ponieważ jej zastosowanie istotnie zmniejsza nosicielstwo poszczególnych (najbardziej zjadliwych) serotypów pneumokokowych, które jest powszechne zwłaszcza wśród dzieci.**

Szczepionka PHiD-CV stosowana w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) przed osiągnięciem 6. miesiąca życia okazała się również istotnie statystycznie ($p < 0,05$) bardziej immunogenna od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, zarówno gdy immunogenność oceniano za pomocą odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$) przeciwciał, jak i aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw wszystkim serotypom zawartym w szczepionce przeciw pneumokokowej (1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) oraz

przeciw serotypom 6A. i 19A. w ramach odporności krzyżowej (meta-analiza wyników badań [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [29]-[47] uwzględnionych w referencjach [1], [2], [4]; [5], [6]; [8], [10], [11]; [12]; [44]). Ponadto, w badaniu o akronimie FinIP [29]-[47] wykazano, że szczepionka PHiD-CV jest również istotnie statystycznie ($p < 0,05$) bardziej immunogenna od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w zakresie indukcji produkcji minimalnego stężenia ochronnego ($\geq 0,20 \mu\text{mL}$) wszystkich analizowanych przeciwciał w schemacie szczepień 3+1 [44]. **Zatem, szczepionka PHiD-CV ma dobre właściwości immunogenne, indukując układ odpornościowy zaszczepionych dzieci do produkcji funkcjonalnych przeciwciał. Wykazane w badaniu istotne zwiększenie aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał oznacza, że są one funkcjonalne i będą spełniać swoją funkcję odpornościową.** Dobre właściwości immunogenne szczepionki PHiD-CV mają istotne znaczenie, ponieważ antygeny szczepów pneumokoków zawarte w szczepionce PHiD-CV są w 100% zgodne ze szczepami antybiotykoopornymi stwierdzanymi w populacji polskiej, dlatego też szczepienie szczepionką PHiD-CV powinno zapobiegać wystąpieniu chorób, które często są trudne w leczeniu ze względu na lekooporność [445]. Ponadto, ryzyko zachorowania na ciężkie zakażenie pneumokokowe w grupie dzieci, które w ciągu ostatnich 3 miesięcy co najmniej raz leczono antybiotykami, jest około trzy razy większe niż pozostałych dzieci [378], [446]. **Zatem, profilaktyczne szczepienie może zapobiec zachorowaniu dziecka na zakażenie pneumokokowe, wywołane szczepami antybiotykoopornymi, trudnymi do wyleczenia, poza tym dodatkowa antybiotykoterapia sprzyja uodparnianiu się pneumokoków na stosowane antybiotyki.** Warto również dodać, że szczepionka 10-walentna (PHiD-CV) zawiera dodatkowe serotypy nieobecne w dotychczas stosowanej szczepionce 7-walentnej (PCV7), czyli serotypy: 1., 5., 7F. **Dodatkowe antygeny zawarte w szczepionce PHiD-CV (serotypy 1., 5., 7F.) powinny poprawić odpowiedź odpornościową w odniesieniu do kolejnych serotypów pneumokokowych,** zwłaszcza że zajęły one niszę ekologiczną zwolnioną przez szczepy, których antygeny zawarto w szczepionce 7-walentnej, stosowanej od kilku lat w profilaktyce. Jest to szczególnie ważne ze względu na serotyp 7F., który jest odpowiedzialny nawet za 7% inwazyjnych zakażeń pneumokokowych wśród dzieci do 4. roku życia [376].

W zakresie profilu bezpieczeństwa zastosowanie szczepionki 10-walentnej (PHiD-CV) w schemacie szczepień pierwotnych 3+0, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększało ryzyko wystąpienia ospałości, drażliwości i utraty apetytu po 3 dawkach szczepionki (w okresie obserwacji 4 dni od każdego szczepienia). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia takich działań niepożądanych, jak zaczerwienienie, obrzęk lub ból w miejscu iniekcji lub gorączka $\geq 38^\circ\text{C}$ po zaszczepieniu (meta-analiza wyników badań [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [29]-[45] uwzględnionych w referencjach [2]; [5]; [8], [10]; [12]; [14], [16]; [44]). W schemacie szczepień 3+1 szczepionka PHiD-CV istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększała ryzyko wystąpienia wszystkich analizowanych działań niepożądanych (zaczerwienienie, obrzęk lub ból w miejscu iniekcji, ospałość,

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.

drażliwość, utrata apetytu, gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych. **Należy jednak podkreślić, że obserwowane działania niepożądane są typowe dla różnego rodzaju szczepionek i są to w dużej części miejscowe działania niepożądane, które ustępują stosunkowo szybko po wykonaniu szczepienia.** Zastosowanie szczepionki 10-walentnej (PHiD-CV), zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, nie wpływało istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na częstość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 (meta-analiza wyników badań [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], uwzględnionych w referencjach [2]; [5]; [8], [10]; [12]; [14], [16]) oraz w schemacie 3+1 [44].

Badania o niższej wiarygodności dotyczące stosowania szczepionki PHiD-CV w schemacie trzydawkowym (3+0 lub 3+1) w populacji ogólnej również wykazały immunogenność szczepionki PHiD-CV w zakresie produkcji funkcjonalnych przeciwciał skierowanych przeciw antygenom serotypów pneumokokowych zawartych w szczepionce [169]-[171], [172]-[177], [178]-[179], [180]-[183], [184]-[187], [190]-[192]. W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa badania wykazały, że szczepionka PHiD-CV była bezpieczna i dobrze tolerowana przez dzieci, wywołując działania niepożądane typowe dla szczepionek (miejscowe: ból, zaczerwienienie i obrzęk w miejscu iniekcji oraz ogólne: gorączka, drażliwość, ospałość, utrata apetytu) [169], [172], [177], [178], [180], [184], [190], [191]. Ponadto, badanie obserwacyjne [195] wykazało, że wprowadzenie szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1 do kalendarza szczepień ochronnych w Brazylii w 2010 roku zredukowało ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową zaszczepionych dzieci. Skuteczność co najmniej jednej dawki szczepionki (VE) PHiD-CV przeciwko wszystkim serotypom pneumokokowym oszacowano na 71%, a przeciwko serotypom zawartym w szczepionce PHiD-CV – na 85%.

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7 wykazano, że odpowiedź odpornościowa na antygeny zawarte w porównywanych szczepionkach była zróżnicowana. Zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień pierwotnych (3 dawki) przed osiągnięciem 6. miesiąca życia w miejsce szczepionki PCV13, istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększało odsetek dzieci osiągających zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał (mierzone w teście ELISA) skierowanych przeciw antygenowi serotypu 5. oraz istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszało odsetek dzieci osiągających zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał odnośnie do antygenów pneumokokowych serotypów: 6B. i 23F. Natomiast, zastąpienie szczepionki PHiD-CV przez szczepionkę PCV13 nie wywoływało istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie odsetka dzieci osiągających zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał przeciw antygenom pneumokokowym serotypów: 1., 4., 7F., 9V., 14., 18C. i 19F. ([84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148], [149]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158]).

Powyższą zróżnicowaną odpowiedź odpornościową pomiędzy szczepionkami PHiD-CV i PCV13 na antygeny serotypów pneumokokowych: 5., 6B., 23F., można tłumaczyć tym, iż nie wykonano pełnego cyklu szczepień. W celu uzyskania optymalnej ochrony przeciw pneumokokom zalecany jest pełny cykl szczepień: trzy dawki w pierwszym roku życia i dawka uzupełniająca w drugim roku życia. Dopuszczalny jest również alternatywny schemat szczepień: dwie dawki w pierwszym roku życia i dawka uzupełniająca w drugim roku życia [217], [218]. W obu zalecanych schematach szczepień stosowana jest dawka uzupełniająca. Wniosek ten potwierdzają wyniki dotyczące porównania szczepionek PHiD-CV i PCV13 w schemacie 3+1, ponieważ szczepionka PHiD-CV istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększała odsetek dzieci osiągających zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi serotypu pneumokokowego 5. Natomiast, nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie odsetka dzieci, które osiągnęły zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał przeciw antygenom pneumokokowym pozostałych serotypów: 1., 4., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F. i 23F. (meta-analiza wyników badań [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [148], [149]; [151], [152]; [155]; [158]). **Podsumowując, w pełnym cyklu szczepień (3+1) szczepionka PHiD-CV okazała się nieco bardziej immunogenna w zakresie indukcji produkcji przeciwciał od szczepionki PCV13 odnośnie do wspólnych antygenów.** Dodatkowe badanie [166]-[167] wykazało, że szczepionka PHiD-CV okazała się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniej immunogenna od szczepionki PCV13 jedynie w zakresie odsetka dzieci osiągających zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi serotypu pneumokokowego 23F. Natomiast, nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie odsetka dzieci, które osiągnęły zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał przeciw pozostałym wspólnym dla obu szczepionek antygenom pneumokokowym serotypów: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F. [166].

W uwzględnionych badaniach wykazano również, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV13 podawanej w schemacie szczepień pierwotnych (3+0), istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększało odsetek dzieci osiągających aktywności opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 (mierzonej w teście OPA) przeciwciał anty-7F oraz istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszało odsetek dzieci osiągających aktywności opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał: anty-1, anty-6B, anty-18C i anty-23F, natomiast nie zmieniło istotnie ($p > 0,05$) aktywności opsonofagocytarne w mianie ≥ 8 pozostałych przeciwciał: anty-4, anty-9V, anty-14 i anty-19F (meta-analiza wyników badań [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133], [134]). W schemacie 3+1 szczepionka PHiD-CV okazała się równie immunogenna ($p > 0,05$) w zakresie odsetka dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 wszystkich analizowanych przeciwciał w porównaniu do szczepionki PCV13 (meta-analiza wyników badań [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136]). **Zatem, w pełnym cyklu szczepień (3+1) szczepionka PHiD-CV okazała się równie immunogenna co szczepionka PCV13 odnośnie do wspólnych antygenów, gdy oceniano ich funkcjonalność. Wskazuje to, iż pojawiające**

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.

się w organizmie dziecka po immunizacji szczepionką PHiD-CV przeciwciała są równie funkcjonalne, co przeciwciała generowane po immunizacji szczepionką PCV13, w pełnym schemacie szczepień 3+1. Dodatkowe badanie [166]-[167] wykazało, że szczepionka PHiD-CV w schemacie szczepień pierwotnych (3+0) okazała się równie ($p > 0,05$) immunogenna w zakresie odsetka dzieci, który osiągnął aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 wszystkich przeciwciał skierowanych przeciw pozostałym wspólnym dla obu szczepionek antygenom pneumokokowym [166].

Porównując pośrednie wartości średnich geometrycznych stężenia (GMC) poszczególnych przeciwciał osiąganych po szczepieniach pierwotnych (3 dawki do 6. miesiąca życia) wykazano, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV wiązało się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą średnią geometryczną stężeń przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 6B., 9V., 14. oraz 23F. Szczepionka PHiD-CV natomiast zwiększała istotnie statystycznie ($p < 0,05$) średnią geometryczną stężeń przeciwciał anty-5 w odniesieniu do szczepionki PCV13, a w przypadku średniej geometrycznej stężeń pozostałych przeciwciał przeciw serotypom: 7F., 18C. i 19F., nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi szczepionkami (meta-analiza wyników badań [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125]; [128], [130]; [133], [134]; [141], [143]; [149]; [151], [152]; [156], [158]). Szczepienie niemowląt z wykorzystaniem szczepionki PHiD-CV wiązało się również z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wzrostem wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał anty-19F w porównaniu do szczepionki PCV13 oraz z istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcją wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego w odniesieniu do szczepionki PCV13 w przypadku przeciwciał przeciw serotypom: 1., 5., 6B. i 23F. Nie stwierdzono istotnych ($p > 0,05$) różnic pomiędzy ocenianymi grupami w średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego pozostałych przeciwciał przeciw serotypom: 4., 7F., 9V., 14. i 18C. (meta-analiza wyników badań [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [156]). **Powyższe różnice pomiędzy szczepionkami PHiD-CV i PCV13 w zakresie wartości średniej geometrycznej stężeń (GMC) oraz średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym zawartym w szczepionkach również należy tłumaczyć tym, iż nie wykonano pełnego, zalecanego cyklu szczepień (3+1).** W schemacie szczepień 3+1 analiza wykazała, że szczepionka PHiD-CV istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększała średnią geometryczną stężenia przeciwciał przeciw serotypom: 5., 7F., 18C. i 19F., natomiast istotnie statystycznie ($p < 0,05$) słabiej indukowała produkcję przeciwciał przeciw serotypom: 6B., 9V., 14., 23F., w porównaniu do szczepionki PCV13. W przypadku średniej geometrycznej stężeń pozostałych przeciwciał: anty-1, anty-4, anty-7F, nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi szczepionkami (meta-analiza wyników badań [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [156], [158]). Natomiast, szczepienie z wykorzystaniem szczepionki PHiD-

CV wiązało się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym wzrostem średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał przeciw serotypom: 5., 6B., 9V., 23F., w porównaniu do szczepionki PCV13. W przypadku średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) pozostałych przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 7F., 14., 18C. i 19F., nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi szczepionkami (meta-analiza wyników badań [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [134], [136]; [156]). **W pełnym schemacie szczepień 3+1 odpowiedź odpornościowa mierzona średnią geometryczną stężenia (GMC) oraz miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał indukowanych szczepionkami PHiD-CV i PCV13 pozostała zróżnicowana.** Należy jednak zaznaczyć, że porównanie pośrednie wykorzystane w analizie cechuje ograniczona wiarygodność, która może odpowiadać za powyższą rozbieżność wyników.

Analizując istotność kliniczną obserwowanych różnic w immunogenności szczepionek PHiD-CV i PCV13 w schemacie szczepień pierwotnych (3 dawki do 6. miesiąca życia) oraz dawki uzupełniającej w 11.-18. miesiącu życia wykazano, że **istotna klinicznie różnica w immunogenności porównywanych szczepionek będzie dotyczyć prawdopodobnie serotypów *Streptococcus pneumoniae*: 7F., 18C. i 19F. na korzyść szczepionki PHiD-CV oraz serotypów: 6B., 9V., 14., 23F. na korzyść szczepionki PCV13. Natomiast, w odniesieniu do antygenów serotypów: 1. i 4. obydwie szczepionki będą wykazywać podobną immunogenność.** W przypadku serotypu 5. odpowiedź odpornościowa porównywanych pośrednio szczepionek PHiD-CV i PCV13 była zróżnicowana w zależności od zastosowanego testu (ELISA lub OPA). Zatem, nie jest możliwa ocena czy obserwowana przewaga szczepionki PHiD-CV będzie występować w praktyce klinicznej.

Szczepionka 10-walentna (PHiD-CV) nie zawiera serotypów pneumokokowych: 6A. i 19A., obecnych w szczepionce PCV13 [217], [218]. Natomiast, obie szczepionki zawierają serotypy: 6B. i 19F. [217], [218]. Odporność krzyżowa wynikająca z podobieństw w budowie antygenów otoczkowych szczepów pneumokoków sprawia, że serotyp 6B. może indukować w pewnym stopniu odporność przeciw serotypowi 6A. (i odwrotnie serotyp 6A. przeciw serotypowi 6B.), podobnie jest w przypadku serotypów 19A. i 19F. [391], [396], [456]. Z tego względu założono, że szczepionka PHiD-CV wytworzy w pewnym stopniu odporność również na serotypy 6A. i 19A. i w tym celu przeprowadzono analizę immunogenności szczepionki PHiD-CV względem serotypów 6A. i 19A.

Analiza wykazała istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą immunogenność szczepionki 10-walentnej (PHiD-CV), w porównaniu do szczepionki 13-walentnej (PCV13) poprzez wspólny komparator - szczepionkę 7-walentną (PCV7) podawanych w schemacie szczepień pierwotnych (3 dawki do 6. miesiąca życia), w odniesieniu do mniejszego odsetka dzieci osiągających wymagane minimalne stężenie ochronne oraz mniejszej wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał anty-6A

i braku istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w odniesieniu do przeciwciał anti-19A (meta-analiza wyników badań: meta-analiza wyników badań: [89]; [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125]; [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141], [143]; [148]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158] – minimalne stężenie ochronne przeciwciał, meta-analiza wyników badań: [89]; [102]; [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125]; [128]; [134]; [141], [143]; [151], [152]; [156], [158] - średnia geometryczna stężenia (GMC) przeciwciał). Natomiast, analiza aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 oraz średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnej (GMT) przeciwciał skierowanych przeciw serotypom 6A. i 19A. wykazała istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą immunogenność szczepionki 10-walentnej (PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki 13-walentnej (PCV13) (meta-analiza wyników badań: [89]; [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [128]; [127]; [130]; [134], [136] – aktywność opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał, meta-analiza wyników badań: [89]; [102]; [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [130]; [133], [134], [136]; [156], [158] - średnia geometryczna miana opsonofagocytarnej (GMT) przeciwciał). W schemacie szczepień 3+1 szczepionka PHiD-CV ponownie okazała się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniej immunogenna, zarówno w zakresie mniejszego odsetka dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne i aktywność opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 , jak również mniejszych wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) i średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnej (GMT) przeciwciał anti-6A, w porównaniu do szczepionki PCV13. Natomiast, w odniesieniu do przeciwciał anti-19A wyniki były zróżnicowane. Szczepionka PHiD-CV okazała się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniej immunogenna od szczepionki PCV13 w odniesieniu do średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnej (GMT) przeciwciał, równie immunogenna co szczepionka PCV13 w zakresie odsetka dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 i wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał oraz istotnie statystycznie ($p < 0,05$) bardziej immunogenna od szczepionki PCV13 w odniesieniu do odsetka dzieci osiągających wymagane minimalne stężenie ochronne przeciwciał (meta-analiza wyników badań: [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [148]; [151], [152]; [155]; [158] – minimalne stężenie ochronne przeciwciał, meta-analiza wyników badań: [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136] – aktywność opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał, meta-analiza wyników badań: [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [156], [158] - średnia geometryczna stężenia (GMC) przeciwciał; meta-analiza wyników badań: [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [134], [136]; [156] - średnia geometryczna miana opsonofagocytarnej (GMT) przeciwciał). Większą immunogenność szczepionki PHiD-CV od szczepionki PCV13 w odniesieniu do minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał anti-19A można tłumaczyć istotną statystycznie heterogenicznością analizowanych danych oraz ograniczeniami metodycznymi związanymi z przeprowadzeniem porównania pośredniego. Należy podkreślić, że szczepionka PHiD-CV, w odróżnieniu do PCV13, nie zawiera antygenów serotypów 6A. i 19A. Zatem, można oczekiwać, że szczepionka PHiD-CV będzie mniej immunogenna w zapobieganiu

zakażeniom wywołanym przez serotypy 6A. i 19A. pneumokoków, w porównaniu do szczepionki PCV13, która zawiera je w swoim składzie, niezależnie od zastosowanego schematu szczepień (3+0 lub 3+1). Warto odnotować, że w opracowaniach [453], [454] również wykazano odpowiedź odpornościową w odniesieniu do serotypów 6A. i 19A., indukowaną po zastosowaniu szczepionki PHiD-CV, podawanej w schemacie 3 dawek do 6. miesiąca życia, ponieważ aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi serotypu 6A. osiągnęło 58,0%-84,8% dzieci, a przeciw antygenowi serotypu 19A. - 19,6%-32,7% dzieci. Natomiast, wyniki badań klinicznych wskazują, że odporność krzyżowa wobec serotypu 6A. szczepionki PHiD-CV wyniosła: 22,2% po 3 dawkach (szczepienie pierwotne) i 85,0% po dawce uzupełniającej w przypadku odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał mierzone w teście ELISA oraz 58,0% po 3 dawkach (szczepienie pierwotne) i 84,4% po dawce uzupełniającej w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 mierzoną w teście OPA [391]. Natomiast, odporność krzyżowa szczepionki PHiD-CV wobec serotypu 19A. była mniej wyrazista i wyniosła: 22,6% po 3 dawkach (szczepienie pierwotne) i 83,8% po dawce uzupełniającej w przypadku odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał mierzone w teście ELISA oraz 19,6% po 3 dawkach (szczepienie pierwotne) i 48,8% po dawce uzupełniającej w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 mierzoną w teście OPA [123], [391]. Wyniki badań post-marketingowych również wskazują na trend w kierunku zmniejszenia zachorowalności na inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną serotypem 19A. wśród dzieci poddanych szczepieniu szczepionką PHiD-CV po jej wprowadzeniu do szczepień masowych w Finlandii, Kanadzie, Brazylii [241]. Wyniki te wzmacniają hipotezę, że przeciwciała powstałe po podaniu szczepionki PHiD-CV w ramach odporności krzyżowej zapewniają również ochronę przeciw rozwojowi inwazyjnej choroby pneumokokowej wywoływanej przez nieszczepionkowy serotyp 19A. [241].

W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa w porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator - szczepionkę PCV7 podawanych w schemacie szczepień pierwotnych (3+0) wykazano, że podanie szczepionki PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki PCV13, istotnie statystycznie ($p < 0,05$) częściej wywoływało ból w miejscu iniekcji po 1. dawce, ale istotnie statystycznie ($p < 0,05$) rzadziej po 3. dawce. W odniesieniu do pozostałych analizowanych działań niepożądanych (zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, drażliwości, ospałości, gorączki $\geq 38^\circ\text{C}$, utraty apetytu, ciężkich działań niepożądanych) obie szczepionki okazały się porównywalnie ($p > 0,05$) bezpieczne i dobrze tolerowane przez dzieci (meta-analiza wyników badań: [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [136]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [147], [148]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161]). Natomiast, w schemacie szczepień 3+1 wykazano, że szczepionka PHiD-CV istotnie statystycznie ($p < 0,05$) częściej wywoływała ból w miejscu iniekcji w porównaniu do szczepionki PCV13. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w częstości występowania pozostałych działań niepożądanych

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.

(zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, drażliwości, ospałości, gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$, utraty apetytu, ciężkich działań niepożądanych po szczepieniu (meta-analiza wyników badań: [89]; [99]; [106], [109]; [110]; [119] vs [127]; [128]; [133], [136]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [147], [148]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161]). **Obserwowane działania niepożądane były typowe dla szczepionek przeciw pneumokokowych PHiD-CV i PCV13 oraz wielu innych, rutynowo stosowanych szczepionek. Z tego względu profil bezpieczeństwa obydwu schematów immunoprofilaktycznych (3+0 i 3+1) uznano za dobry.** Natomiast, dodatkowe badanie [166]-[167] wykazało, że szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie szczepień pierwotnych (3+0) wywoływała istotnie statystycznie ($p < 0,05$) częściej od szczepionki PCV13 gorączkę $\geq 38^{\circ}\text{C}$ po 1. dawce. W odniesieniu do pozostałych analizowanych działań niepożądanych (ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, drażliwość, ospałość, utrata apetytu, ciężkie działania niepożądane) nie odnotowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi szczepionkami [166].

Należy podkreślić, że wyniki porównania szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 pochodzą z porównania pośredniego poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7, które zawsze jest obarczone pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodycznym w postaci porównania poprzez komparator pośredni dwóch różnych doświadczeń klinicznych. Może się to następnie przełożyć się na ograniczenie wiarygodności analizy otrzymanych wyników, stąd też siłę wnioskowania z tego porównania oceniono jako średnią.

Skuteczność kliniczna i rzeczywista/ immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionek przeciw pneumokokowych stosowanych w dwudawkowym schemacie szczepień w populacji ogólnej dzieci od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5. roku życia

Dotychczas nie przeprowadzono bezpośrednich porównań szczepionki 10-walentnej PHiD-CV ze szczepionką 13-walentną PCV13 w analizowanym wskazaniu, co utrudnia ocenę ich efektywności klinicznej i rzeczywistej (skuteczności klinicznej i rzeczywistej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa). Z tego względu w niniejszym opracowaniu uwzględniono badanie kliniczne o akronimie FinIP [29]-[47] bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i rzeczywistą/ immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie 2+1 lub 3+1 (zależnie od wieku dzieci przy pierwszym szczepieniu) ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych. Uwzględniono również porównanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 ze szczepionką PHiD-CV w schemacie 2+1 [48]-[55], co powinno pozwolić wyciągnąć pewne wnioski odnośnie do efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) szczepionki PHiD-CV w dwudawkowym schemacie szczepień. Nie odnaleziono żadnych badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) z zastosowaniem szczepionki PCV13 w schemacie 2+1 w porównaniu do szczepionki niezawierającej

antygenów pneumokokowych. Zidentyfikowano jedynie 1 badanie porównujące szczepionkę PCV13 w schemacie 3+1 ze szczepionką PCV13 w schemacie 2+1 [82], które powinno pozwolić wyciągnąć pewne wnioski odnośnie do efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) szczepionki PCV13 w dwudawkowym schemacie szczepień w populacji ogólnej.

Wspomniane wcześniej badanie o akronimie FinIP [29]-[47], zawiera również ocenę skuteczności rzeczywistej szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie 2+1 przeciw zachorowaniom (głównie na inwazyjną chorobę pneumokokową) wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* oraz *Haemophilus influenzae* u zaszczepionych dzieci poniżej 19. miesiąca życia oraz u niezaszczepionych osób (ocena pośrednich korzyści ze szczepienia dzieci) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych. Skuteczność rzeczywista szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie 2+1 jest istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większa w redukcji ryzyka zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową wywoływaną przez serotypy zawarte w szczepionce. Skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV oszacowano na 92% w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych [30], [39]. **Powyższe wyniki wskazują na istotną skuteczność rzeczywistą szczepionki PHiD-CV w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej.** Wyniki te potwierdzają dane uzyskane w Finlandii po wprowadzeniu szczepionki PHiD-CV do narodowego programu szczepień w schemacie 2+1 we wrześniu 2010 roku. W celu oceny skuteczności rzeczywistej szczepionki w zapobieganiu zachorowaniom na IChP porównano dzieci z grupy badanej (urodzone w latach 2010-2012) z dwiema historycznymi grupami kontrolnymi dzieci (urodzonymi w latach 2004-2006 i 2006-2008) w podobnym wieku (3-29 miesięcy). Po upływie 2 lat względne zmniejszenie odsetka (RRR) zachorowań na IChP wywołaną serotypami zawartymi w szczepionce PHiD-CV wyniosło 87%, serotypami podobnymi do serotypów zawartych w szczepionce PHiD-CV wyniosło 100%, serotypami niezawartymi i niepodobnymi do tych obecnych w szczepionce PHiD-CV wyniosło 3%, nieokreślonymi serotypami wyniosło 3%, oraz zachorowań na potwierdzoną mikrobiologicznie IChP wyniosło 80% [193]. Zatem, szczepionka PHiD-CV zredukowała odsetek zachorowań na IChP oraz wykazała znaczącą odporność krzyżową na serotypy podobne do tych zawartych w szczepionce, zwłaszcza serotyp 19A. [193], [241]. Analiza danych z Narodowego Rejestru Chorób Zakaźnych w Finlandii również wykazała redukcję zachorowań na IChP w okresie od września 2010 do sierpnia 2011 roku (po wprowadzeniu szczepionki PHiD-CV do narodowego programu szczepień) w porównaniu do lat 2004-2008: z 45,5 do 22,9 na 100 000 osobo-lat u dzieci w wieku 0-11 miesięcy, z 81,1 do 65,8 na 100 000 osobo-lat u dzieci w wieku 12-23 miesięcy oraz z 21,3 do 20,6 na 100 000 osobo-lat u dzieci w wieku 24-59 miesięcy [37]. Dodatkowo, analiza danych wykazała istnienie pośrednich korzyści (odporności populacyjnej) z wprowadzenia szczepień przeciw pneumokokom do narodowego programu szczepień w Finlandii w zakresie zapobiegania zachorowaniom na IChP również wśród dzieci niezaszczepionych. Wyniki przeprowadzonego porównania między dziećmi niezaszczepionymi (urodzonymi w latach 2008-2010) z historycznymi grupami kontrolnymi dzieci (urodzonymi w latach 2002-2004 i 2008-2010) wykazały względne zmniejszenie odsetka (RRR) zachorowań na IChP

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.

wywołaną serotypami zawartymi w szczepionce PHiD-CV oraz serotypami podobnymi do serotypów zawartych w szczepionce PHiD-CV wyniosło odpowiednio: 23% (dla okresu: 2011 vs 2005 i 2007) i 50% (dla okresu: 2012 vs 2006 i 2008), a zachorowań na potwierdzoną mikrobiologicznie IChP wyniosło 17% (dla okresu: 2011 vs 2005 i 2007) i 51% (dla okresu: 2012 vs 2006 i 2008) [194]. Powyższe wyniki wskazują na istnienie odporności populacyjnej wśród dzieci nieszczepionych przeciw pneumokokom w zakresie redukcji częstości zachorowań na IChP po wprowadzeniu szczepień przeciw pneumokokom do narodowego programu szczepień [194]. W innym badaniu [196]-[197] wykazano, że wprowadzenie szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień 2+1 do kalendarza szczepień ochronnych w 2009 roku w Kanadzie (Quebeck) istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zredukowało częstość zachorowań na inwazyjną chorobę pneumokokową z 64/ 100 000 osobo-lat do 35/ 100 000 osobo-lat wśród zaszczepionych dzieci [196].

W badaniu o akronimie FinIP [29]-[47] wykazano również skuteczność rzeczywistą szczepionki PHiD-CV stosowanej w schemacie 2+1 w redukcji zachorowań na zapalenie płuc. Skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV stosowanej w schemacie 2+1 oszacowano na 27,6% w zapobieganiu zapaleniu płuc oraz na 29,5% w zapobieganiu zapaleniu płuc wymagającego hospitalizacji. Redukcja ryzyka okazała się istotna statystycznie ($p < 0,05$) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych [46]. **Powyższe wyniki wskazują, że szczepionka PHiD-CV spełnia swoją funkcję i chroni dzieci przed zachorowaniem na zapalenie płuc.** W odniesieniu do ostrego zapalenia ucha środkowego wyniki badania o akronimie FinIP [29]-[47] wykazały istnienie trendu potwierdzającego skuteczność rzeczywistą szczepionki PHiD-CV w zapobieganiu zachorowaniom, widocznego w zredukowanej liczbie dzieci ze zdiagnozowanym co najmniej 1 ostrym zapaleniem ucha środkowego po szczepieniu, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych. Skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV w schemacie 2+1 oszacowano na 5% w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego, na 3% w zapobieganiu nawrotowemu ostremu zapaleniu ucha środkowego i na 4% w zapobieganiu co najmniej 1 epizodowi ostrego zapalenia ucha środkowego wymagającego leczenia antybiotykiem [40], [44]. Zatem, **szczepionka PHiD-CV powinna również ograniczać ryzyko zachorowania na ostre zapalenie ucha środkowego.**

Należy podkreślić, że w grupie dzieci zaszczepionych przeciw pneumokokową szczepionką PHiD-CV w schemacie 2+1 dotychczas odnotowano tylko 1 przypadek zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną przez serotyp 7F. zawarty w szczepionce oraz 1 przypadek choroby wywołany przez serotyp 3. nieobecny w szczepionce [39]. Szczepionka PHiD-CV stosowana w schemacie 2+1 okazała się również istotnie statystycznie ($p < 0,05$) bardziej immunogenna od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w zakresie odsetka dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) wszystkich analizowanych przeciwciał [44].

Do analizy immunogenności szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie 3+1 w porównaniu do schematu 2+1 uwzględniono 2 badania [29]-[47], [48]-[55], których wyniki wskazują, że zastosowanie trzech dawek szczepionki jest istotnie statystycznie ($p < 0,05$) bardziej immunogenne w zakresie indukcji produkcji minimalnego stężenia ochronnego ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) przeciwciał skierowanych przeciw antygenom serotypów pneumokokowych: 5., 6B., 7F., 14., 23F. i 6A. (meta-analiza badań: [48]-[50], [44]) od 2 dawek szczepionki. Porównując schemat podawania 3 dawek szczepionki 10-walentnej PHiD-CV ze schematem podawania 2 dawek tej samej szczepionki przed osiągnięciem 6. miesiąca życia nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w immunogenności szczepionki mierzonej na podstawie odsetka dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) pozostałych przeciwciał skierowanych przeciw antygenom serotypów pneumokokowych: 1., 4., 9V., 18C., 19F., 23F., 19A. Zatem, **szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+0 jest nieco bardziej immunogenna, w porównaniu do schematu 2+0, ponieważ indukuje pożądaną odpowiedź układu odpornościowego u dzieci w zakresie produkcji jedynie części przeciwciał.**

W badaniu [48]-[55] wykazano również, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie podawania 3 dawek w porównaniu do 2 dawek, nie wpływało istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na jej immunogenność ocenianą w oparciu o odsetek dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 5., 9V., 14., 19F. Jednocześnie wykazano, że 3 dawki szczepionki, w porównaniu do 2 dawek, istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększały odsetek dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypom: 6B., 7F., 18C., 23F., 6A. i 19A. [48]-[50], [53]. Oznacza to, że **szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+0 wykazuje nieco lepsze właściwości immunogenne, w porównaniu do szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie 2+0, w zakresie ich zdolności do opłaszczania antygenów.**

Porównując wyniki dla dawek uzupełniających wykazano, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1, w porównaniu do szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie 2+1, cechuje porównywalna immunogenność ($p > 0,05$) mierzona za pomocą odsetka dzieci osiągających wymagane minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw wszystkim analizowanym antygenom serotypów pneumokokowych (meta-analiza badań: [48]-[50], [44]). Wskazuje to na fakt, że **zalecany schemat podawania szczepionki 3+1 jest równie immunogeny, jak schemat podawania szczepionki 2+1, w zakresie indukcji pożądanego układu odpornościowego u dzieci w odniesieniu do produkcji przeciwciał.** Wykazano również, że szczepionka PHiD-CV stosowana w schemacie 3+1, w porównaniu do schematu 2+1, nie różniła się istotnie statystycznie ($p > 0,05$) immunogennością mierzoną na podstawie odsetka dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 7F., 9V., 14., 18C., 19F. i 6A. Jednocześnie wykazano, że schemat podawania szczepionki 3+1, w porównaniu do schematu 2+1,

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.

istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększał odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał: anty-5, anty-6B, anty-23F i anty-19A [48]-[50], [53]. Zatem, **szczepionka PHiD-CV podawana w zalecanym schemacie szczepień 3+1 jest nieco bardziej immunogenna względem schematu 2+1, z powodu lepszej funkcjonalności przeciwciał: anty-5, anty-6B, anty-23F i anty-19A.**

Warto wspomnieć, że zastosowanie dodatkowej dawki szczepionki PHiD-CV w obu grupach dzieci w celu oceny pamięci odpornościowej, indukowanej wcześniejszymi dawkami, potwierdziło immunogenność szczepionki PHiD-CV podawanej w obu schematach (3+1 oraz 2+1) [52]-[55], [44]. Ponadto, w obu grupach prawie wszystkie dzieci osiągnęły założone minimalne stężenie ochronne oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 analizowanych przeciwciał, dowodząc immunogenności wcześniejszych szczepień w zakresie indukcji trwałej pamięci odpornościowej.

Podobne wyniki uzyskano w badaniu [82], w którym porównywano szczepionkę PCV13 w schemacie 3+1 ze schematem 2+1 w populacji ogólnej. Wyniki badania wykazały, że zastosowanie trzech dawek szczepionki PCV13, w porównaniu z dwiema dawkami, istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększyło odsetek dzieci osiągających: minimalne ($\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$) stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 6B., 9V., 19A. i 23F. oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypowi 6B. Badanie wykazało porównywalną immunogenność ($p > 0,05$) obu schematów szczepień (3+0 vs 2+0) w odniesieniu do odsetka dzieci osiągających: zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 3., 4., 5., 6A., 7F., 9V., 14., 18C., 19F. oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypom: 14., 19A., 23. Natomiast, po podaniu dawki uzupełniającej oba schematy szczepień (3+1 vs 2+1) okazały się porównywalnie immunogenne ($p > 0,05$) w zakresie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne ($\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$) stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.).

Ze względu na brak innych badań porównujących oba schematy szczepień (trzydawkowy z dwudawkowym) za pomocą szczepionki PHiD-CV i PCV13, jedyną możliwością jest odniesienie uzyskanych wyników do szczepionki przeciw pneumokokowej 7-walentnej (PCV7), ponieważ wszystkie trzy szczepionki zawierają te same serotypy pneumokoków: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F. i 23F. [217], [455]. W oparciu o wyniki badania klinicznego z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV można stwierdzić, że szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 jest bardziej immunogenna w zakresie indukowania optymalnej, funkcjonalnej odpowiedzi odpornościowej, w porównaniu do schematu 2+1. W badaniu [396] wykazano, że schemat szczepień 2+1 szczepionką PCV7 okazał się bardzo skuteczny klinicznie (98%) w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej u dzieci szczepionych w wieku 7 miesięcy, a następnie w wieku 12-16 miesięcy - dawka uzupełniająca.

Zasadnicze znaczenie ma wynik badania, wskazujący na istotną rolę dawki uzupełniającej w 2. roku życia, który pokazuje, że schemat podawania szczepionki PCV7 2+1 jest skuteczniejszy klinicznie od schematu szczepień pierwotnych 3+0 [396]. Wyniki badań z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV (meta-analiza badań: [48]-[50], [44]) oraz PCV13 [82] również wykazały, że po podaniu dawki uzupełniającej oba schematy szczepień (3+1 vs 2+1) okazały się porównywalne w zakresie odsetka dzieci osiągających wymagane minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw wszystkim analizowanym serotypom pneumokoków. Wyniki innych badań wskazują, że nawet szczepienie w 2 dawkach skutecznie redukuje (w zakresie 72%-93%) częstość zachorowań na inwazyjną chorobę pneumokokową u dzieci [50]. Stosowany w wielu krajach w Europie (Belgia, Dania, Finlandii, Norwegia, Wielka Brytania, Szwajcaria) oraz w krajach Ameryki Środkowej i Południowej (Meksyk, Kolumbia, Peru, Urugwaj) schemat szczepień 2+1 istotnie zmniejszył ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową, zapalenie płuc oraz ostre zapalenie ucha środkowego u zaszczepionych dotychczas dzieci [229]. Jakkolwiek skuteczność kliniczna obu analizowanych schematów szczepień (2+1 lub 3+1) wymaga dalszego udokumentowania, zwłaszcza w odniesieniu do zapobiegania ostremu zapaleniu ucha środkowego oraz zapaleniu płuc [50]. Powyższe wyniki wskazują jednak wyraźnie, że stężenia przeciwciał skierowanych przeciw serotypom 6B. i 23F., indukowane przez podanie szczepionki PCV7, są wystarczające w zapobieganiu chorobom wywoływanym przez pneumokoki wspomnianych serotypów, mimo nieosiągnięcia zakładanego minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał [50].

Powyższe wyniki potwierdzają dane uzyskane w ramach oszacowania skuteczności klinicznej szczepienia szczepionką PCV7 w schemacie 2+1 w Norwegii, gdzie szczepienia przeciw pneumokokowe w tym schemacie zalecane są w narodowym programie szczepień [394]. W Norwegii ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową, wywoływaną przez serotypy zawarte w szczepionce PCV7, istotnie spadło z 47,1 przypadków na 100 000 dzieci do 13,7 przypadków na 100 000 dzieci w 2007 roku (w 2006 roku szczepionkę PCV7 włączono do narodowego programu szczepień). Natomiast, ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową, wywoływaną przez serotypy inne od tych zawartych w szczepionce PCV7, nie zmieniło się. Skuteczność programu szczepień oceniono na 74%, ponadto nie zarejestrowano ani jednego niepowodzenia szczepienia po podaniu 2 pierwotnych dawek szczepionki [394]. We Włoszech z kolei porównano grupy dzieci urodzone przed i po wprowadzeniu powszechnych szczepień przeciw pneumokokowych szczepionką PCV7 w schemacie 2+1. Uzyskane wyniki również wskazują na istotną redukcję ryzyka zachorowania na zapalenie płuc z jakiegokolwiek przyczyny o 15,2%, na zapalenie płuc wywołane przez pneumokoki o 70,5% oraz na ostre zapalenie ucha środkowego o 36,4% [395]. Zatem, w oparciu o powyższe dane można założyć, że **schemat 2+1 podawania szczepionki PHiD-CV, w porównaniu do schematu 3+1, będzie wystarczającym schematem szczepień w profilaktyce chorób pneumokokowych, przynajmniej w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej u dzieci.** Założenie to opiera się na fakcie, że obie szczepionki (PHiD-CV i PCV7) mają w swoim składzie

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.

7 wspólnych serotypów pneumokoków, a szczepionka PHiD-CV zawiera dodatkowe 3 serotypy, nieobecne w szczepionce PCV7, co powinno jeszcze zwiększyć jej skuteczność kliniczną w zapobieganiu zakażeniom pneumokokowym. Ma to szczególne znaczenie, ponieważ inwazyjna choroba pneumokokowa, definiowana w oparciu o obecność pneumokoków w normalnie jałowych płynach ustrojowych (krew, płyn mózgowo-rdzeniowy, opłucna, otrzewna, osierdzie) obejmuje kilka ciężkich i bardzo ciężkich schorzeń rozpoznawanych u dzieci, do których należą: najczęściej diagnozowana bakteremia (50%), zapalenie płuc (27%), zapalenie opon mózgowych-rdzeniowych (17%). Schorzenia te mogą się rozwinąć do postaci zagrażającej życiu dziecka lub mogą być obarczone wysokim ryzykiem trwałych następstw, ponieważ u wyleczonych dzieci obserwuje się często objawy ogniskowego uszkodzenia układu nerwowego (30%), upośledzenie umysłowe (19%), zaburzenia słuchu (17%) oraz napady padaczkowe (15%) [378], [401]. **Zatem, zmniejszenie ryzyka wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej, dzięki profilaktycznym szczepieniom przeciw pneumokokowym, wiąże się ze zmniejszeniem liczby diagnozowanych chorób, a w konsekwencji z zapobieganiem poważnej, nawet zagrażającej życiu dziecka chorobie.**

Powyższe wyniki wspierają również dane pochodzące z badań o niższej wiarygodności. W badaniu klinicznym bez grupy kontrolnej z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1 przeprowadzonym z udziałem zdrowych dzieci w wieku 12-23 miesięcy życia, wykazano immunogenność szczepionki w zakresie indukcji wymaganego minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał oraz ich aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 [168]. Ponadto, w badaniu [196]-[197] wykazano, że wprowadzenie szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień 2+1 do kalendarza szczepień ochronnych w 2009 roku w Kanadzie istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zredukowało częstość zachorowań na inwazyjną chorobę pneumokokową wśród zaszczepionych dzieci [196]. Wyniki te potwierdzają 2 badania obserwacyjne z zastosowaniem szczepionki PCV13 wprowadzonej w schemacie szczepień 2+1 do kalendarza szczepień ochronnych w Hiszpanii [198]-[199] i we Włoszech [200]. W Hiszpanii odnotowano istotny statystycznie ($p < 0,05$) spadek zachorowań na inwazyjną chorobę pneumokokową, zwłaszcza w grupie dzieci w wieku poniżej 2 lat [198]-[199]. Natomiast, we Włoszech odnotowano redukcję częstości występowania oraz hospitalizacji z powodu inwazyjnej choroby pneumokokowej, a także nieinwazyjnych chorób o etiologii pneumokokowej w populacji dzieci w wieku poniżej 5. roku życia [200]. Analiza zbiorcza [462] porównująca wyniki badań z zastosowaniem szczepionki PCV13 w schemacie 3+1 lub 2+1 również potwierdza wniosek, że schemat szczepień 2+1 jest schematem wystarczającym w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

Istotne znaczenie ma również fakt, że antygeny serotypów pneumokokowych zawarte w szczepionce PHiD-CV (1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) w znacznej mierze pokrywają się z serotypami *Streptococcus pneumoniae* odpowiedzialnymi za choroby. W badaniu epidemiologicznym z 2003-2004 roku [376] wykazano, że w populacji polskiej poniżej 5. roku życia za inwazyjną chorobę

pneumokokową (ogółem) odpowiadają serotypy: 3., 6A., 6B., 7F., 8., 14., 15B., 17F., 18C., 22F., 23F. Z kolei w latach 2006-2009 w grupie dzieci w wieku poniżej 5 lat najpowszechniej występowały serotypy: 14., 6B. i 19F. i były odpowiedzialne za 52,7% przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej [423]. Natomiast, w roku 2010 najczęściej identyfikowanymi serotypami u dzieci w wieku poniżej 5. roku życia były serotypy: 14., 19F., 6B., 3., 23F., 9V. i odpowiadały za 73,1% wszystkich przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej w tej grupie wiekowej [426]. **Zatem, szczepionka PHiD-CV powinna zapewniać ochronę przed częścią serotypów pneumokoków wywołujących inwazyjną chorobę pneumokokową, a mianowicie przed serotypami: 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.** Ponadto, śmiertelność spowodowaną pneumokokowym zapaleniem mózgu określono na 3,4% i stwierdzono, że serotypy odpowiedzialne za wystąpienie zapalenia opon mózgowych to serotypy: 6B., 14., 23F., 7F., 8., u dzieci młodszych w wieku do 23. miesiąca życia i 6B., 18C., 23F., 15B., u dzieci starszych w wieku 24-59. miesięcy życia w latach 2003-2004 [376]. Natomiast, w latach 2006-2009 serotypami pneumokoków odpowiedzialnym za zgony dzieci poniżej 5. roku życia były: 19F. (3 zgony), 6B. (2 zgony) oraz 17F., 19A., 20., 22F., 6A., 7F. (po jednym zgonie) [422]. Wyniki badań wskazują zatem, że **szczepionka PHiD-CV powinna chronić przed większością serotypów pneumokoków wywołujących pneumokokowe zakażenia zakończone zgonem, a mianowicie przed serotypami: 6B., 7F., 14., 18C., 19F., 23F.** W badaniu z 2003-2004 roku [376] określono także, że rozpowszechnienie serotypów *Streptococcus pneumoniae* występujących w szczepionce 7-walentnej (PCV7), które odpowiadały za przypadki inwazyjnej choroby pneumokokowej wśród dzieci poniżej 5. roku życia, wynosi 73,1%, a w szczepionce PHiD-CV 76,9%. W ramach wspomnianego badania zaobserwowano tylko 1 przypadek inwazyjnej choroby wywołanej przez serotyp podobny do uwzględnionych w szczepionkach PCV7 i PHiD-CV [376]. Pokrycie szczepionkowe w roku 2010 oszacowano odpowiednio na: 68,7%, 76,3% i 86,3% u dzieci w wieku poniżej 5. roku życia dla szczepionek PCV7, PHiD-CV i PCV13 w oparciu o dane z lat 2006-2009 [423]. Oszacowania wskazują, że szczepionka PHiD-CV mogłoby zredukować do 0 współczynnik śmiertelności u dzieci w wieku od 2 lat do 4 lat i zmniejszyć go o połowę w grupie dzieci w wieku do 4 lat w porównaniu do braku szczepienia [426]. Jednak, do powyższych danych należy podchodzić z ostrożnością, ponieważ jak wskazują wyniki zacytowanych badań rozpowszechnienie poszczególnych serotypów pneumokoków zmienia się na przestrzeni lat. Ponadto, dane dotyczące inwazyjnych zakażeń pneumokokowych mogą być nawet kilkakrotnie niedoszacowane, ponieważ opierają się one na wynikach posiewów krwi, a więc nie uwzględniają dzieci, u których nie pobrano materiału na posiew (w Polsce wykonywanie posiewów jest wciąż rzadkie, a jeśli jest już wykonywane to dopiero wówczas, gdy antybiotykoterapia nie przynosi spodziewanych efektów) albo zrobiono to już po rozpoczęciu antybiotykoterapii, a u znacznego odsetka pacjentów, zakażenie inwazyjne poprzedzone jest zlokalizowanym zakażeniem, np. w obrębie dróg oddechowych, które jest leczone antybiotykami. Po wcześniejszym podaniu antybiotyku wynik badania może nie wykazać już obecności pneumokoka, mimo że był on przyczyną zakażenia, z wyjątkiem izolatów opornych na zastosowane leczenie. O niedoszacowaniu polskich danych świadczy

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.

również fakt, że 39,6% inwazyjnych zakażeń pneumokokowych stanowią te zlokalizowane w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, co jest wynikiem bardziej jednoznacznego ich rozpoznawania oraz raportowania przypadków wystąpienia (w innych krajach stanowią one 4%-8% wszystkich zakażeń inwazyjnych [425], [438], [439]). Skuteczniejsze jest również monitorowanie częstości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej, ponieważ wcześniej zgłaszano głównie przypadki śmiertelne, a obecnie rejestrowane są również przypadki o łagodniejszym przebiegu. Dlatego wszystkie dane są zaniżone w stosunku do rzeczywistej liczby zakażeń pneumokokowych [424], [426].

W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa odnotowano, że zastosowanie 3 dawek szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie 3+1, w porównaniu do 2 dawek szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie 2+1, istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększało ryzyko wystąpienia: zaczerwienienia w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki powyżej 38,5°C, utraty apetytu lub drażliwości po szczepieniu (w okresie obserwacji 4 dni od każdego szczepienia). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie do częstości występowania takich działań niepożądanych jak: ból lub obrzęk w miejscu iniekcji lub utrata apetytu (meta-analiza badań: [48]-[49]; [44]). Analizując profil bezpieczeństwa dla dawki uzupełniającej meta-analiza badań [48]-[55], [29]-[47] wykazała, że zastosowanie 4 dawek szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie 3+1, w porównaniu do 3 dawek szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie 2+1, istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszało ryzyko wystąpienia: bólu lub zaczerwienienia w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki powyżej 38,5°C, po szczepieniu (w okresie obserwacji 4 dni od każdego szczepienia). Natomiast, nie odnotowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w odniesieniu do pozostałych analizowanych w badaniu działań niepożądanych: obrzęku w miejscu iniekcji, drażliwości czy utraty apetytu (meta-analiza badań: [48]-[49]; [44]) oraz ciężkich działań niepożądanych [48]-[49]; [44]. Warto podkreślić, że **obserwowane działania niepożądane są typowe dla różnego rodzaju szczepionek. Ponadto, są to w dużej części miejscowe działania niepożądane, które ustępują stosunkowo szybko po szczepieniu. Zatem, stosowanie szczepionki PHiD-CV w obu analizowanych schematach szczepień wydaje się bezpieczne i dobrze tolerowane przez dzieci.** W badaniu klinicznym bez grupy kontrolnej [168] z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1, przeprowadzonym z udziałem zdrowych dzieci w wieku 12-23 miesięcy życia, szczepionka okazała się również bezpieczna i dobrze tolerowana przez dzieci. Brak danych dotyczących profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13 podawanej w schemacie 2+1 w uwzględnionych badaniach [82], [198]-[199], [200].

Podsumowując, szczepionka PHiD-CV (oraz szczepionka PCV13) podawana w schemacie 2+1 jest podobnie skuteczna klinicznie/ immunogenna i bezpieczna, jak w schemacie 3+1, dlatego może być wystarczającym schematem szczepień w profilaktyce chorób pneumokokowych w populacji ogólnej dzieci zdrowych do 5. roku życia.

Skuteczność kliniczna i rzeczywista/ immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionek przeciw pneumokokowym stosowanych w trydawkowym schemacie szczepień w populacji dzieci z określonych grup ryzyka

Dotychczas nie przeprowadzono bezpośrednich porównań szczepionki 10-walentnej PHiD-CV ze szczepionką 13-walentną PCV13 w analizowanym wskazaniu oraz bezpośrednich porównań szczepionki PHiD-CV i PCV13 względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, co utrudnia ocenę ich efektywności klinicznej i rzeczywistej (skuteczności klinicznej i rzeczywistej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa). Z tego względu w niniejszym opracowaniu uwzględniono porównanie szczepionki PHiD-CV (dzieci z grupy ryzyka) ze szczepionką PHiD-CV (dzieci z populacji ogólnej) w badaniach [56]-[63] i [64]-[68] oraz porównanie szczepionki PCV13 (dzieci z grupy ryzyka) ze szczepionką PCV13 (dzieci z populacji ogólnej) w badaniu [83]. Postępowanie takie powinno pozwolić wyciągnąć pewne wnioski odnośnie do skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa obu szczepionek w analizowanych schematach.

Do analizy włączono 2 badania porównujące immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w grupach ryzyka: w schemacie podawania 3+1 w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży (wyróżniono dwie grupy dzieci urodzonych: przed 30. tygodniem ciąży oraz w 31.-36. tygodniu ciąży) w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie (po 36. tygodniu ciąży) [56]-[63] oraz w schemacie podawania 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV lub niezakażonych wirusem HIV, ale których matki były zakażone, w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki nie były zakażone, szczepione w schematach 3+1 lub 3+0 lub 2+1 [64]-[68].

W analizowanym badaniu klinicznym [56]-[63], w którym stosowano szczepionkę PHiD-CV w schemacie szczepienia pierwotnego 3+0, wykazano, że podanie 3 dawek szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży, w porównaniu do populacji dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, nie wiązało się z istotnymi statystycznie ($p > 0,05$) różnicami w immunogenności szczepionki, mierzonej w oparciu o odsetek dzieci osiągających minimalne ($\geq 0,2$ µg/mL) stężenie ochronne oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał (przeciw serotypom: 1., 4., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), z wyjątkiem przeciwciał: anty-5, anty-6A i anty-19A. Dzieci przedwcześnie urodzone przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży istotnie statystycznie ($p < 0,05$) częściej nie osiągały aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-5. Natomiast, dzieci urodzone przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży istotnie statystycznie ($p < 0,05$) częściej nie osiągały wymaganego minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał anty-19A i aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-6A, jednak wymienione serotypy pneumokoków nie są zawarte w szczepionce PHiD-CV. Wykazano również, że większość dzieci z analizowanych grup osiągnęła aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 oraz minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenom serotypów zawartych 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.

szczepionce [56], [57]. Wyniki te wskazują na **immunogenność szczepionki PHiD-CV zastosowanej w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 u dzieci z populacji ogólnej (urodzonych po 36. tygodniu ciąży) oraz z grupy ryzyka (urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży), mimo że jest to schemat niezalecany przez producenta, we wspomnianych wcześniej populacjach dzieci** [217].

Podanie dawki uzupełniającej szczepionki PHiD-CV w analizowanym badaniu klinicznym [56]-[63], poprawiło uzyskane wcześniej wyniki, ponieważ szczepionka PHiD-CV w schemacie 3+1 podawana w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży, w porównaniu do populacji dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, była równie immunogenna ($p > 0,05$) w zakresie odsetka dzieci osiągających minimalne ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) stężenie ochronne oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 wszystkich analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. oraz 6A. i 19A. w ramach odporności krzyżowej). Należy podkreślić, że zdecydowana większość dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży i dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży osiągnęła minimalne stężenie ochronne oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 analizowanych przeciwciał [57], [62]. Zatem, **immunogenność szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepienia 3+1 u dzieci z populacji ogólnej (urodzonych po 36. tygodniu ciąży) oraz z grupy ryzyka (urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży) jest porównywalna, indukując odpowiedź oraz pamięć odpornościową u zaszczepionych dzieci**. Dane epidemiologiczne wskazują, że wcześniaki (czyli dzieci przedwcześnie urodzone przed końcem 37. tygodnia ciąży z masą ciała wynoszącą 501 - 2 500 g) są szczególnie wrażliwe na zakażenia i rozwój inwazyjnej choroby pneumokokowej. Stwierdzono 2,6-krotny wzrost ryzyka rozwoju inwazyjnej choroby pneumokokowej u dzieci z urodzeniową masą ciała poniżej 2 500 g, w porównaniu z populacją dzieci z prawidłową masą ciała. Z powyższych względów zaleca się szczepienia przeciwko pneumokokom w tej grupie ryzyka [402]. **Zatem, profilaktyczne szczepienie przeciw pneumokokowe dzieci z grup ryzyka może zapobiec ciężkim schorzeniom**.

Zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w badaniu [56]-[63] w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży spowodowało, że osiągnęły one istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze wartości: średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 9V., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A. oraz średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 5., 9V., 19F., 23F., 19A. Natomiast, zaszczepione dzieci urodzone przedwcześnie pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży uzyskały istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większe wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał przeciw serotypom: 6B., 7F., 14., 18C., 6A. w porównaniu do zaszczepionych dzieci urodzonych o czasie (po 36. tygodniu ciąży). Ponadto, dzieci urodzone przedwcześnie pomiędzy 31.-

36. tygodniem ciąży osiągnęły istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze wartości: średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 9V., 14., 19A. oraz średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 19F., 23F., 19A. po zastosowaniu szczepionki PHiD-CV w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie (po 36. tygodniu ciąży). Natomiast, zaszczepione dzieci urodzone przedwcześnie pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży uzyskały istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większe wartości: średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypom: 7F. i 23F. oraz średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał przeciw serotypom: 7F., 9V., 14., 18C., 6A. w porównaniu do zaszczepionych dzieci urodzonych o czasie (po 36. tygodniu ciąży). W przypadku wartości GMC i GMT przeciwciał przeciw pozostałym serotypom nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic po podaniu szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży w porównaniu do populacji dzieci urodzonych po 36. tygodniu. **Podsumowując, szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie (przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży) okazała się nieco mniej immunogenna w zakresie osiąganych wartości GMC i GMT w porównaniu do populacji dzieci urodzonych o czasie (po ukończeniu 36. tygodnia ciąży).**

W badaniu klinicznym [56]-[63] nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie do częstości występowania analizowanych działań niepożądanych: gorączka co najmniej 39°C lub co najmniej 38°C , ból, drażliwość, ospałość, utrata apetytu oraz ciężkich działań niepożądanych po każdej z trzech dawek szczepionki PHiD-CV oraz po dawce uzupełniającej. Stwierdzono natomiast, że zastosowanie 3 dawek pierwotnych oraz dawki uzupełniającej szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży, w porównaniu do zastosowania tej samej szczepionki w populacji dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, wiązało się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszeniem ryzyka wystąpienia po każdej dawce zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji oraz z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) zwiększeniem ryzyka wystąpienia utraty apetytu po 2. dawce szczepionki. **Obserwowane działania niepożądane są jednak typowe dla wielu szczepionek, zwykle o łagodnym i przejściowym charakterze.**

W badaniu klinicznym [64]-[68] stosowano szczepionkę **PHiD-CV w schemacie szczepienia 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci zdrowych.** W badaniu [64]-[68] wykazano, że istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek dzieci zakażonych wirusem HIV osiągnął minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$) przeciwciał przeciw serotypom: 1., 6A. i 19A., oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 5., 14., 18C., 23F., 6A. i 19A., w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, otrzymujących szczepionkę PHiD-CV w schemacie szczepień pierwotnych 3+0. Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek dzieci zakażonych wirusem HIV osiągnął również aktywność opsonofagocytarną 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.

mianie ≥ 8 przeciwciał anti-1 i anti-19F w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, otrzymujących szczepionkę PHiD-CV w schemacie 3+1. Natomiast, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w immunogenności szczepionki PHiD-CV odnośnie do indukcji wymaganego minimalnego stężenia ochronnego oraz aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 pozostałych analizowanych przeciwciał w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, otrzymujących szczepionkę PHiD-CV w schemacie 3+1 lub 3+0 lub 2+1 [64]. Uzyskane wyniki wydają się wskazywać **na istotną rolę dawki uzupełniającej, w kontekście gorszych wyników dzieci zdrowych otrzymujących szczepionkę PHiD-CV w schemacie szczepień pierwotnych 3+0, w porównaniu do dzieci zakażonych wirusem HIV otrzymujących szczepionkę w schemacie 3+1**. Należy podkreślić, że szczepionki przeciw pneumokokowe są także skuteczne klinicznie w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej oraz zapaleniu płuc u dzieci w wieku poniżej 2 lat z grupy ryzyka – zakażonych wirusem HIV [222].

Zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV sprawiło, że osiągnęły one istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większe wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał w porównaniu do: dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 3+1) w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom 4., 6B., 9V., 14., 6A., 19A., dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 3+0) w odniesieniu do przeciwciał przeciw wszystkim analizowanym serotypom (1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.), oraz dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 2+1) w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom 1., 4., 5., 7F., 9V., 14., 23F., 6A. Natomiast, dzieci zakażone wirusem HIV uzyskały istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał po zastosowaniu szczepionki PHiD-CV w porównaniu do: dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 3+1) w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom 5. i 18C., oraz w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 2+1) w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom 18C., 19F., 19A. W badaniu [64]-[68] wykazano również, że zaszczepione dzieci zakażone wirusem HIV osiągnęły istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większe wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnej (GMT) przeciwciał w porównaniu do: dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 3+0) w odniesieniu do przeciwciał przeciw wszystkim analizowanym serotypom (1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) oraz dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 2+1) w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom 4., 5., 7F., 14., 19A. Zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV sprawiło, że osiągnęły one istotnie statystycznie ($p < 0,05$) istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnej (GMT) przeciwciał w porównaniu do: dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 3+1) w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., oraz dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 2+1) w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom 1., 6B.,

9V., 18C., 19F., 23F., 6A. W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych (minimalne stężenie ochronne, aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 , GMC, GMT) szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV okazała się podobnie ($p > 0,05$) immunogenna, jak w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1/ 3+0/ 2+1. **Podsumowując, szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV okazała się bardziej immunogenna w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+0. Porównanie immunogenności szczepionki PHiD-CV stosowanej w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV względem populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1 lub 2+1 dało zróżnicowane wyniki.**

Z kolei zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, ale których matki są zakażone, istotnie statystycznie zwiększyło ($p < 0,05$) odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-19A w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki nie są zakażone, otrzymujących szczepionkę PHiD-CV w schemacie 3+1. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) dotyczących immunogenności szczepionki PHiD-CV w zakresie indukcji wymaganego minimalnego stężenia ochronnego oraz aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 pozostałych analizowanych przeciwciał w obu porównywanych populacjach dzieci [64]. Powyższe wyniki wskazują, że **ekspozycja dzieci na zakażenie wirusem HIV (zakażone matki) może mieć negatywny wpływ na zdolność ich układu odpornościowego do radzenia sobie z zakażeniami pneumokokowymi, przynajmniej odnośnie do niektórych serotypów.**

W populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki są zakażone, zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszyło wartości: średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypowi 18C. oraz średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał 5., 6B., 9V., 18C., 23F., natomiast, istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększyło wartości: średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypom 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 19F., 23F., 6A., 19A. oraz średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał 1., 4., 7F., 14., 19F., 6A., 19A., w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki są niezakażone [64]. **Podsumowując, szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki zakażone) okazała się nieco bardziej immunogenna w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki niezakażone) szczepionych w schemacie 3+1.**

W zakresie profilu bezpieczeństwa w badaniu [64]-[68] analizowano ryzyko wystąpienia: bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki co najmniej $37,5^{\circ}\text{C}$, drażliwości,

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.

utrąty apetytu, w okresie obserwacji 4 dni od szczepienia. Przeprowadzona analiza wykazała pomiędzy analizowanymi grupami istotne statystycznie zmniejszenie ($p < 0,05$) ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki co najmniej $37,5^{\circ}\text{C}$, drażliwości, utraty apetytu, gdy porównywano dzieci zakażone wirusem HIV (schemat 3+1) z dziećmi niezakażonymi wirusem HIV (schemat 3+0); obrzęku w miejscu iniekcji, utraty apetytu, gdy porównywano dzieci zakażonych wirusem HIV (schemat 3+1) z dziećmi niezakażonymi wirusem HIV (schemat 2+1); zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, gdy porównywano dzieci niezakażone wirusem HIV, których matki są zakażone (schemat 3+1) z dziećmi niezakażonymi wirusem HIV, których matki nie są zakażone (schemat 3+1). Przeprowadzona analiza wykazała również istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większe ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci zdrowych. Analizowany profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie szczepień 3+1 w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV oraz w grupie dzieci zdrowych (matki zdrowe) był porównywalny ($p > 0,05$) [64]. **W zakresie profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV wykazano, że dzieci z grupy ryzyka (zakażone wirusem HIV) istotnie rzadziej doświadczały działań niepożądanych, w porównaniu do dzieci zdrowych, co może się wiązać z mniejszą wrażliwością odpowiednio leczonych dzieci zakażonych wirusem HIV na działania niepożądane.**

Uzyskane w badaniu [64]–[68] wyniki potwierdzają immunogenność szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie szczepienia 3+1 u dzieci z grupy ryzyka zakażonych wirusem HIV oraz niezakażonych wirusem HIV, ale których matki są zakażone w porównaniu do dzieci zdrowych (niezakażonych, i których matki nie są zakażone) oraz na immunogenność szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepienia 3+1 u dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci zdrowych, szczepionych w schematach 3+0 lub 2+1. Stosowanie szczepionki przeciw pneumokokowej PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci niezakażonych indukował pożądaną odpowiedź odpornościową oraz było bezpieczne i dobrze tolerowane. Ma to zasadnicze znaczenie, ponieważ dzieci zakażone wirusem HIV cechuje upośledzone funkcjonowanie układu odpornościowego oraz konieczność stosowania dodatkowego leczenia przeciwwirusowego.

W zidentyfikowanym nierandomizowanym badaniu klinicznym [83] wykazano, że **szczepionkę PCV13 podawaną w schemacie 3+0** (trzy dawki w ramach szczepienia pierwotnego do 4. miesiąca życia) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży cechowała **słabsza immunogenność** ($p < 0,05$) w porównaniu do populacji dzieci urodzonych o czasie (w co najmniej 37. tygodniu ciąży). Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy odsetek dzieci urodzonych przedwcześnie (przed 37. tygodniem ciąży) osiągnął minimalne ($\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$) stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 5., 6A. i 6B. Ponadto, dzieci urodzone

przedwcześnie (przed 37. tygodniem ciąży) osiągnęły **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejsze** wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypom: 1., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 19F. i 23F., w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie (w ≥ 37 . tygodniu ciąży).

Szczepionkę PCV13 podawaną w schemacie 3+1 (trzy dawki w ramach szczepienia pierwotnego do 4. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w 12. miesiącu życia) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży **również cechowała nieco słabsza immunogenność** ($p < 0,05$) w porównaniu do populacji dzieci urodzonych w co najmniej 37. tygodniu ciąży. Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami w zakresie odsetka dzieci osiągających minimalne stężenie ($\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$) ochronne przeciwciał skierowanych przeciw wszystkim analizowanym serotypom zawartym w szczepionce PCV13. Natomiast, wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie (przed 37. tygodniem ciąży) pozostały istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze w odniesieniu do 8 spośród 13 serotypów zawartych w szczepionce PCV13, w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie (w ≥ 37 . tygodniu ciąży). W badaniu [83] nie uwzględniono żadnych danych z zakresu profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13.

Szczepionka PCV13 okazała się nieco słabiej immunogenna w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych (przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży) w porównaniu do populacji dzieci urodzonych o czasie (w co najmniej 37. tygodniu ciąży).

Podsumowując, wyniki uzyskane w badaniach klinicznych, w których uwzględniono dzieci z określonych grup ryzyka (dzieci urodzone przedwcześnie, dzieci zakażone wirusem HIV) **wskazują na immunogenność szczepionki PHiD-CV oraz szczepionki PCV13 stosowanych w schemacie trzydawkowym.** Wyniki uzyskane na podstawie włączonych badań klinicznych należy jednak interpretować z ostrożnością, ponieważ są to badania prowadzone na niewielkich grupach dzieci, z zastosowaniem różnych schematów szczepień (z uwzględnieniem wieku szczepionych dzieci) i bez randomizacji (badania [56]-[63], [83]). Należy jednak podkreślić, że stwierdzone ograniczenia metodyki badań często wynikają z trudności przeprowadzania badań klinicznych na niewielkich populacjach dzieci należących do określonych grup ryzyka.

Redukcja nosicielstwa pneumokoków w nosie i gardle

W ramach niniejszej analiza wykazano również, że szczepionka PHiD-CV w schemacie 3+1 indukuje redukcję pneumokoków w nosie oraz gardle zarówno w grupie dzieci, u których zastosowano środki przeciwgorączkowe, jak i w grupie, która nie przyjmowała środków przeciwgorączkowych. W przypadku dzieci nieszczepionych wcześniej przeciwko pneumokokom w grupie przyjmującej leki przeciwgorączkowe istotną redukcję nosicielstwa zaobserwowano dopiero w 24. miesiącu życia [69]-[81]. Ograniczenie nosicielstwa pneumokoków serotypów zawartych w szczepionce PHiD-CV było znaczące i wyniosło 22%-35%, a w przypadku jakichkolwiek serotypów (obecnych i nieobecnych 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.

szczepionce PHiD-CV wyniosła 9%-23%, w porównaniu do grupy kontrolnej nieszczepionej. Istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcję nosicielstwa pneumokoków zawartych w szczepionce PHiD-CV stwierdzono również w badaniu o akronimie FinIP [29]-[47]; skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV oszacowano na 29% (wynik wspólny dla schematów 3+1 i 2+1) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych [47]. Natomiast, skuteczność szczepionki (VE) PHiD-CV w redukcji nosicielstwa pneumokoków jakiegokolwiek serotypu oszacowano na 10% w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych ($p > 0,05$, różnica nieistotna statystycznie) [47]. Autorzy opracowania wtórnego [242] również wskazują na stałą redukcję serotypów szczepionkowych u nosicieli *Streptococcus pneumoniae*, u których zastosowano szczepionkę PHiD-CV (lub jej 11-walentną wersję prototypową) w porównaniu do nosicieli otrzymujących szczepionki niezawierające serotypów pneumokokowych (maksymalna redukcja wynosiła od 31% do 56%). Zmniejszenie ilości szczepionkowych serotypów pneumokoków u nosicieli było obserwowane już po szczepieniu pierwotnym [242]. Ponadto, wyniki uzyskane w ramach kontynuacji badania [69]-[81] wskazują na długotrwałą redukcję nosicielstwa pneumokoków w nosie i gardle zaszczepionych dzieci [78], [79], [80]. **Na podstawie powyższych badań można wnioskować, że szczepionka 10-walentna trwale zmniejsza nosicielstwo pneumokoków w nosie i gardle, jednak leki przeciwgorączkowe mogą wpłynąć na wielkość tej redukcji i opóźnić jej wystąpienie.** Wynik ten ma duże znaczenie, ponieważ jak się szacuje nosicielstwo pneumokoków waha się pomiędzy 0% do nawet 70%, w zależności od badanej populacji, wieku czy pory roku. Natomiast, **największy odsetek nosicieli pneumokoków obserwuje się u dzieci w wieku do 5. roku życia, u których może on sięgać 22-66%** [429], **a nawet 80-98%** (za Bernatowska [457]) [373], [378], [389], [390].

Podsumowanie

Niniejsza analiza wykazała, w oparciu o pomiary surogatów (minimalne stężenie ochronne przeciwciał, aktywność opsonofagocytarna przeciwciał, GMC, GMT), że szczepionka 10-walentna (PHiD-CV) jest immunogenna, indukując odpowiedź odpornościową przeciw antygenom serotypów pneumokokowych zawartych w szczepionce (1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) w populacji ogólnej dzieci oraz w określonych grupach ryzyka (dzieci urodzone przedwcześnie i dzieci zakażone wirusem HIV). Analiza wykazała również skuteczność kliniczną (ang. *efficacy*) i rzeczywistą (ang. *effectiveness*) szczepionki PHiD-CV w zapobieganiu chorobom wywoływanym przez pneumokoki w populacji ogólnej dzieci w oparciu o klinicznie istotne punkty końcowe (ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową, zapalenie płuc, zapalenie ucha środkowego). Powyższe wyniki potwierdzają wnioski z opracowań (badań) wtórnych, w których wykazano, że szczepionki przeciw pneumokokowe (PHiD-CV, PCV7, PCV13) są skuteczne w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej, zapaleniu płuc oraz zapaleniu ucha środkowego [222], [227], [228], [231], [232], [240], u dzieci w do 2. roku życia w populacji ogólnej oraz w grupie ryzyka – u dzieci zakażonych wirusem HIV [222]. Ponadto, stosowanie

szczepionek przeciw pneumokokowych przed wystąpieniem pierwszego epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego, może chronić przed uszkodzeniem śluzówki ucha środkowego oraz ograniczyć obciążenie opieki zdrowotnej kosztami związanymi z leczeniem tego schorzenia [223].

Brak możliwości przeprowadzenia porównań bezpośrednich lub pośrednich szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 w dwudawkowym schemacie szczepień w populacji ogólnej oraz w schemacie trzydawkowym w określonych grupach ryzyka utrudnia ocenę ich efektywności klinicznej i rzeczywistej (skuteczności klinicznej i rzeczywistej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa). Należy pamiętać, że zarówno szczepionka PHiD-CV, jak i szczepionka PCV13, są nowymi produktami, niedawno wprowadzonymi do obrotu (2009 rok [217], [218]). Jednak, zgodnie z założeniami przyjętymi na wstępie analizy, szczepionka PHiD-CV wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną i rzeczywistą/ immunogenność względem innej szczepionki przeciw pneumokokom PCV13 w odniesieniu do wspólnych antygenów pneumokokowych (4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.). Wskazują na to wyniki badań klinicznych zawartych w niniejszej analizie, mimo iż nie przeprowadzono bezpośrednich porównań (ze względu na brak odpowiednich badań klinicznych dla analizowanych w niniejszym opracowaniu wskazań), a wnioski opierają się na analizie i porównaniu pomiarów surogatów (minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał oraz aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał, GMC, GMT), które są jednak powszechnie stosowane i uznawane za najbardziej wiarygodne parametry oceny skuteczności klinicznej szczepienia (a wyniki uzyskane za pomocą obu metod są ze sobą skorelowane) [397]-[400], [427], [436], [437]. Wyniki badań porównujących pośrednio szczepionkę PHiD-CV ze szczepionką PCV13 [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161], w schemacie 3+1 w populacji ogólnej potwierdzają powyższe wnioski, ponieważ szczepionka PHiD-CV okazała się istotnie bardziej immunogenna w zakresie produkcji funkcjonalnych przeciwciał anty-5, anty-18C i anty-19F, ale mniej immunogenna odnośnie do przeciwciał anty-6B, anty-9V, anty-14, anty-23F oraz anty-6A i anty-19A (obecnych tylko w szczepionce PCV13), w przypadku pozostałych przeciwciał produkowanych w odpowiedzi na antygeny pneumokokowe obecne w obu szczepionkach przeciw pneumokokowych (PHiD-CV, PCV13) immunogenność była na zbliżonym poziomie. Powyższe wyniki potwierdzają również wnioski uzyskane przez Autorów opracowań (badań) wtórnych, którzy również wskazują na skuteczność kliniczną/ immunogenność wszystkich skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokowych (PHiD-CV, PCV7, PCV13) [222], [223], [227], [228], [231], [232], [240]. Ponadto, szczepionka PHiD-CV wykazuje skuteczność kliniczną/ immunogenność odnośnie do antygenów serotypów pneumokokowych 1., 5. i 7F., których nie ma w szczepionce PCV7, a które stają się coraz bardziej rozpowszechnione zajmując niszę zwolnioną przez serotypy zawarte w szczepionce PCV7, co również potwierdzają wyniki opracowań (badań) wtórnych [225], [226], [237], [238], [239]. Z tego też względu można oczekiwać, że skuteczność kliniczna i rzeczywista oraz immunogenność szczepionki PHiD-CV jest gorsza w porównaniu do szczepionki 13-walentnej (PCV13) w odniesieniu do antygenów 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.

pneumokokowych 3., 6A. i 19A., których z kolei szczepionka PHiD-CV nie posiada w swoim składzie.

Powyższe różnice w składzie szczepionek mają istotne znaczenie, ponieważ stosowanie 7-walentnej szczepionki PCV7 przyczyniło się do znacznego spadku zakażeń inwazyjnymi chorobami pneumokokowymi po jej wprowadzeniu do programu szczepień powszechnych u dzieci. Szczepionka ta jest jednak nieskuteczna wobec zakażeń wywołanych serotypami 1., 5. i 7F. pneumokoków, nieobecnymi w szczepionce PCV7 [225], [226], [237], [238], [239]. Serotyp 1. jest częstą przyczyną inwazyjnej choroby pneumokokowej oraz jedną z najczęstszych przyczyn zapalenia płuc z powikłaniami, serotyp 5. również odpowiada za występowanie inwazyjnej choroby pneumokokowej, natomiast serotyp 7F. odpowiada za ciężkie powikłane zapalenia płuc, ponadto cechuje go duża zjadliwość – wykazuje największy wskaźnik niekorzystnego zejścia zakażenia sięgający 14,8% [443]. Warto również zwrócić uwagę na antygeny serotypów 6B. i 19F., które są obecne zarówno w szczepionce PHiD-CV, jak i PCV7, a które cechuje strukturalne podobieństwo do antygenów serotypów 6A. i 19A. W związku z odpornością krzyżową szczepienie indukując produkcję przeciwciał anti-6B chroni przed zapaleniem ucha środkowego oraz inwazyjną chorobą pneumokokową wywoływanymi przez serotyp 6B. oraz w pewnym stopniu przez serotyp 6A. (coraz częściej wieloantybiotykooporny), a produkcja przeciwciał anti-19F chroni przed chorobami układu oddechowego (głównie chorobami płuc) wywołanymi przez serotypy 19F. i 19A. (choć są dane wskazujące, że w przypadku tych serotypów brak odporności krzyżowej lub jest ona słaba). Serotyp 19A. jest odpowiedzialny za zapalenie ucha środkowego, inwazyjną chorobę pneumokokową oraz nosicielstwo w nosogardzieli, jest również często penicylino- lub wieloantybiotykooporny [442], [443].

Ze względu na znaczne zróżnicowanie serotypów *Streptococcus pneumoniae* jest on nadal jednym z głównych patogenów wywołujących inwazyjne choroby u dzieci na świecie, ponieważ nowe serotypy zajmują nisze zwolnione przez stare serotypy wyeliminowane stosowaniem szczepionki PCV7. W związku z tym Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleciła w ostatnich latach wzbogacenie składu skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom o dodatkowe serotypy, których znaczenie epidemiologiczne wzrasta na całym świecie m.in.: 1., 3., 5., 6A., 7F., 19A., a które są obecne w szczepionce PHiD-CV (z wyjątkiem serotypów 3., 6A. i 19A.) [382], [433], [445]. Spośród śmiertelnych chorób infekcyjnych, którym można zapobiec drogą szczepień według WHO, pneumokoki są na pierwszym miejscu, ***Streptococcus pneumoniae* był odpowiedzialny za 476 000 (333 000 – 529 000) spośród 8,8 milionów zgonów w 2012 roku u dzieci poniżej 5. roku życia (około 5% wszystkich zgonów)** [375], [425], [441]. Zakażenia wywołane przez *Streptococcus pneumoniae* są również jedną z głównych przyczyn nieobecności w pracy lub w szkole, hospitalizacji oraz leczenia ambulatoryjnego [372]. Niepokojąco przedstawia się również problem rosnącej oporności pneumokoków na dotychczas stosowane antybiotyki, tendencję zwykłą można zaobserwować również w Polsce, gdzie udział szczepów opornych na penicylinę rośnie z około 12% w

roku 1996, do około 18% w roku 1999 i 25,7% w roku 2002, by w roku 2006 osiągnąć już około 30% [372], [380]. Dodatkową korzyścią ze stosowania szczepionek przeciw pneumokokowych jest fakt, że nie tylko ograniczają one zachorowalność na zakażenia pneumokokowe, ale również zmniejszają nosicielstwo serotypów zawartych w szczepionce [29]-[47], [69]-[81], [242]. W praktyce masowe szczepienia szczepionką PCV7 spowodowały wśród zaszczepionych dzieci dramatyczny spadek zachorowalności na zakażenia wywołane przez serotypy zawarte w szczepionce i co się z tym wiąże hospitalizacji oraz leczenia ambulatoryjnego, a także wyraźny spadek nosicielstwa tych serotypów [431], [432], [440]. Zaobserwowano również zmniejszenie częstości występowania pneumokoków opornych na penicylinę na rzecz pneumokoków wrażliwych na antybiotyki. Zmniejszyła się także transmisja szczepów, w tym opornych, na osoby nieszczepione, wśród których również zaobserwowano znamienne spadki zachorowalności na zakażenia pneumokokowe (osoby powyżej 60. roku życia, zakażeni wirusem HIV, wcześniaki i noworodki urodzone o czasie) w ramach odporności grupowej (populacyjnej) [194], [375], [392], [403], [421], [428], [430], [440].

Należy podkreślić, że szczepienia przeciw pneumokokom są obecnie zalecane lub obowiązkowe w większości krajów europejskich (w tym także w Polsce) oraz w Kanadzie, Stanach Zjednoczonych, Australii i Indiach [404], [414]; [405], [410], [411], [412], [413]; [406], [407], [408], [409]. Większość europejskich krajów wprowadziło narodowe programy szczepień przeciwko pneumokokom: w 20 krajach szczepienia stosowane są w populacji ogólnej dzieci, w 3 krajach w populacji ogólnej lub w grupach ryzyka w zależności od regionu, a w 12 krajach tylko w grupach ryzyka: Austria, Belgia, Bośnia i Hercegowina, Chorwacja, Finlandia, Holandia, Islandia, Niemcy, Serbia, Szwajcaria, Szwecja oraz Polska [381], [384], [433], [434], [461]. W Polsce szczepienia przeciw pneumokokom są obowiązkowe i finansowane ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia u dzieci z grup ryzyka w oparciu o Program Szczepień Ochronnych na 2013 rok [379], [384] oraz zalecane przez Grupę Ekspertów [380], Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych [402] i KOROUN [422]. Natomiast, u dzieci zdrowych poniżej 5. roku życia, bez czynników ryzyka, szczepienia przeciw pneumokokom są zalecane, ale nie są obowiązkowe i nie są finansowane ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia [379], [384], [402], [403], [422]. Australijska PBAC wydała również pozytywne opinie w sprawie finansowania obu skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokowych [415], [416]-[417], a francuska HAS w sprawie finansowania szczepionki Prevenar 13[®] [418]. Najnowsze rekomendacje, w tym polskie, uwzględniają nowe szczepionki przeciw pneumokokom 10-walentną (PHiD-CV) oraz 13-walentną (PCV13) [380], [402], [422], która zastąpiła szczepionkę 7-walentną (PCV7) [404], [407], [408], [413].

W oparciu o dotychczas przeprowadzone analizy dotyczące wpływu szczepień z zastosowaniem szczepionki PCV7 na epidemiologię zakażeń *Streptococcus pneumoniae* Światowa Organizacja Zdrowia stwierdza, że wprowadzenie skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom do programów szczepień ochronnych dzieci powinno być zadaniem priorytetowym. Szczególnie dotyczy to krajów, 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.

których śmiertelność dzieci poniżej 5. roku życia kształtuje się na poziomie 50/ 100 000 mieszkańców lub przekracza ogółem 50 000 przypadków zgonów dzieci rocznie [383]. WHO zaleca państwom członkowskim (w tym Polsce) włączenie podawania szczepionki przeciw pneumokokom do Narodowych Programów Szczepień Ochronnych w odniesieniu do całej populacji dzieci w wieku od 2. do 59. miesiąca życia. Jednocześnie WHO uznała inwazyjną chorobą pneumokokową za jednostkę chorobową o najwyższym priorytecie do podjęcia działań zapobiegawczych i stanowiącą zagrożenie dla jednostki i zdrowia publicznego [411], [414]. W Polsce Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych w 2010 roku również wskazuje na konieczność pilnego wprowadzenia powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom dla wszystkich dzieci do 2. roku życia [459].

Profil bezpieczeństwa analizowanych szczepionek przeciw pneumokokowych (PHiD-CV, PCV13) jest dobry, ponieważ wywołują one jedynie przemijające, zwykle łagodne działania niepożądane miejscowe (zaczerwienienie, obrzęk lub ból w miejscu iniekcji) lub ogólne (ospałość, drażliwość, utratę apetytu, gorączkę) [1]-[161], [166]-[167], [168]-[192], które są typowe również dla innych szczepionek. **Powyższe wyniki uzyskane w analizie potwierdzają wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [217]-[221] oraz opracowań (badań) wtórnych [225], [228], [237], [238], [239].** Ponadto, szczepionkę PHiD-CV można bezpiecznie stosować wraz z innymi szczepionkami przewidzianymi w kalendarzu szczepień [217].

Na zakończenie warto jeszcze wspomnieć, że nadal prowadzone są badania nad efektywnością kliniczną i rzeczywistą (skutecznością kliniczną i rzeczywistą/ immunogennością i profilem bezpieczeństwa) szczepionki PHiD-CV [201]-[216], które niewątpliwie dostarczą ważnych informacji, zwłaszcza w przypadku badań bezpośrednio porównujących szczepionkę PHiD-CV ze szczepionką PCV13. Należy również dodać, że dnia 24.10.2013 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) rozszerzył wskazanie dla szczepionki Synflorix® o aktywną immunizację przeciw zapaleniu płuc wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci od 6. tygodnia życia do 5 lat [217a]. Natomiast, w przypadku szczepionki Prevenar 13® wskazanie zostało rozszerzone na dzieci urodzone przedwcześnie przed 37. tygodniem ciąży [463], [464].

Podsumowując, korzyści wynikające z immunoprofilaktyki szczepionkami przeciw pneumokokowymi (zapobieganie chorobom wywołanym przez pneumokoki, redukcja ich nosicielstwa) przewyższają niedogodności związane z potencjalnym wystąpieniem działań niepożądanych.

14. Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenia analizy klinicznej

1. Ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań bezpośrednio lub pośrednio porównujących skuteczność kliniczną i rzeczywistość/ immunogenność oraz profil bezpieczeństwa stosowania:

- szczepionki Synflorix[®] względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie 3+1 w populacji dzieci z określonych grup ryzyka,
- szczepionki Synflorix[®] względem szczepionki Prevenar 13[®] w schemacie 2+1 w populacji ogólnej oraz w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub urodzonych o czasie z masą urodzeniową poniżej 2 500 g lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka,
- szczepionki Prevenar 13[®] względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie 3+1 w populacji ogólnej,
- szczepionki Prevenar 13[®] względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji dzieci z określonych grup ryzyka.

2. Uwzględniony w analizie komparator (technologia opcjonalna) Prevenar 13[®] dla szczepionki Synflorix[®] różnił się od niej składem, zarówno ilością, jak i rodzajem zawartych serotypów pneumokokowych; szczepionka 13-walentna zawiera: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F., a szczepionka 10-walentna zawiera: 1., 4., 6., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. W oparciu o powyższe różnice można zakładać, że szczepionki powinny być porównywalnie skuteczne klinicznie/ immunogenne w odniesieniu do wspólnych serotypów, ale różnić się odnośnie do dodatkowych serotypów pneumokokowych. Ponadto, uwzględnione w analizie szczepionki różnią się od siebie białkami nośnikowymi. W szczepionce PHiD-CV 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, a w szczepionce PCV13 serotypy pneumokokowe są skoniugowane z białkiem zmutowanego, nietoksycznego szczepu maczugowca błonicy CRM₁₉₇ [217], [218].

3. Do analizy głównej włączono badania [17]-[28], [83], [64]-[68], [91]-[93], [159]-[161], [166]-[167], pomimo faktu, że dotychczas opublikowano ich wyniki jedynie w formie doniesień konferencyjnych, protokołów badań lub w dokumentach rejestracyjnych szczepionek (raport FDA [149]). Należy zaznaczyć, że wartość dowodowa doniesień konferencyjnych czy danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych.

4. W analizie klinicznej nie oceniano średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał mierzonej 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.

teście ELISA oraz średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał mierzonej w teście aktywności opsonofagocytarniej (OPA) we wszystkich badaniach klinicznych, ze względu na brak wystarczającej liczby danych (SD/SE), które umożliwiłyby przeprowadzenie agregacji wyników.

5. Jedynie w nielicznych badaniach klinicznych oceniano skuteczność kliniczną i rzeczywistą analizowanych szczepionek przeciw pneumokokowych w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych, czyli ryzyka zachorowania na choroby wywołane przez pneumokoki. W większości uwzględnionych badań oceniano immunogenność szczepionek w oparciu o surogaty, czyli odpowiedź odpornościową indukowaną przez szczepionki (minimalne stężenie ochronne przeciwciał, aktywność opsonofagocytarną przeciwciał). Ponadto, ocena efektywności klinicznej szczepionek w oparciu o immunogenność stanowi jedynie pewne przybliżenie, np. duże stężenie przeciwciał nie musi chronić przed zachorowaniem, chociaż niewątpliwie zmniejszy jego prawdopodobieństwo.

6. W badaniach klinicznych stosowano tradycyjny test non-22 ELISA lub zmodyfikowany test 22F ELISA w celu pomiaru stężeń przeciwciał indukowanych przez analizowane szczepionki. Uzyskane w oparciu o powyższe testy wyniki mogą się trochę różnić, mimo, iż obydwa stężenia przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ oraz $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ otrzymywane za ich pomocą uznawane są za równoważne (więcej w rozdz. 3.5. Efekty zdrowotne).

7. W części obliczeń statystycznych wykorzystano porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator. Uzyskane wyniki pochodzące z porównania pośredniego zawsze są obarczone pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodologicznym w postaci porównania poprzez komparator pośredni dwóch różnych doświadczeń klinicznych. Może się to następnie przełożyć na ograniczenie wiarygodności analizy otrzymanych wyników, stąd też siłę wnioskowania z tego porównania oceniono jako średnią.

8. Innym ograniczeniem niniejszej analizy jest wykorzystanie w części obliczeń korekty pól zerowych, polegającej na dodaniu do „pola zerowego” oraz liczebności grupy wartości 0,1, zarówno w grupie interwencji oraz komparatora. Należy ostrożnie podchodzić do wiarygodności wyników ustalonych tą metodą.

9. Ograniczeniem analizy jest również konieczność obliczenia wartości SD z przedziałów ufności w celu obliczenia średniej różnicy (MD) między porównywanymi grupami.

10. Ograniczeniem porównań uwzględniających szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych, a stosowanych jako komparatory (technologie opcjonalne), jest fakt, iż podawano różne szczepionki np. przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A lub B. Nie można wykluczyć, że wyniki uzyskane w trakcie takich porównań będą się nieco różnić, ponieważ szczepionki odmiennych

typów (odnośnie zawartych w nich antygenów) mogą się różnić swoistością wywoływanej odpowiedzi odpornościowej, a w konsekwencji również skutecznością kliniczną i rzeczywistą/ immunogennością i profilem bezpieczeństwa.

11. W badaniach klinicznych dzieciom podawano inne szczepionki uwzględnione w kalendarzu szczepień równocześnie z analizowaną szczepionką lub z jej komparatorami (technologiami opcjonalnymi), co też mogło wpłynąć na uzyskane w badaniach wyniki, a zwłaszcza na profil bezpieczeństwa odnośnie do występowania uogólnionych działań niepożądanych, np. gorączki, drażliwości, utraty apetytu, senności.

12. W badaniach okres obserwacji po szczepieniach był krótki do około 2. roku życia (z możliwością kontynuowania do około 5. roku życia w badaniach [17]-[28], [29]-[47], [48]-[55], [84]-[90], [91]-[93]), co ogranicza ocenę skuteczności klinicznej i rzeczywistej/ immunogenności szczepionek w długim okresie czasu.

13. Badania kliniczne włączone do analizy różniły się poziomem wiarygodności, ponieważ według skali *Jadad* oceniono je w zakresie 2-5 punktów.

14. W analizie wykorzystano wyłącznie badania opublikowane w języku: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Ograniczenia badań klinicznych

Analiza badań referencyjnych wykazała istnienie dodatkowych ograniczeń w tych badaniach, związanych z ich zaprojektowaniem i przeprowadzeniem. Zidentyfikowane ograniczenia analizowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 206. Identyfikacja ograniczeń badań referencyjnych włączonych do analizy klinicznej.

Referencja	Zidentyfikowane ograniczenie badania
[17]-[28], [29]-[47], [48]-[55], [84]-[90], [91]-[93]	Analiza populacji do 2. roku życia (z możliwością kontynuowania obserwacji do 5. roku życia).
[56]-[63], [83]	Brak randomizacji.
[1]-[4], [12]-[13], [17]-[28], [64]-[68], [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122], [141]-[143], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [159]-[161], [166]-[167]	Brak opisu metody randomizacji badania.
[5]-[7], [12]-[13], [14]-[16], [48]-[55], [56]-[63], [83], [64]-[68], [69]-[81], [82], [125]-[127]	Brak podwójnego zamaskowania próby.
[1]-[4], [8]-[11], [91]-[93], [110]-[115], [116]-[122], [166]-[167]	Pojedyncze zamaskowanie próby.
[1]-[4], [8]-[11], [17]-[28], [138]-[140], [141]-[143], [145], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161]	Brak opisu zamaskowania próby.
[56]-[63], [83], [64]-[68], [82]	Mała liczebność populacji włączonej do badania, poniżej 100 osób w ramieniu.
[1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [17]-[28], [29]-[47], [48]-[55], [56]-[63], [83], [64]-[68], [69]-[81], [82], [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122], [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-	Analiza <i>per protocol</i> .

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.

Referencja	Zidentyfikowane ograniczenie badania
[161], [166]-[167]	
[17]-[28], [83], [64]-[68], [91]-[93], [166]-[167]	Badania nieopublikowane (opisane na podstawie doniesień konferencyjnych, protokołów i rejestrów badań).
[14]-[16], [83], [82], [110]-[115]	Badania prowadzone w 1 ośrodku.
Badania typu <i>superiority</i> : [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [17]-[28], [29]-[47], [82] Badania typu <i>non-inferiority</i> : [48]-[55], [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122], [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [145], [146]-[149], [153]-[155] Nie podano jakiego typu były badania: [56]-[63], [83], [64]-[68], [69]-[81], [91]-[93], [141]-[143], [150]-[152], [156]-[158], [159]-[161], [166]-[167]	Różne typy badań.
2 punkty: [1]-[4], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [17]-[28], [64]-[68], [69]-[81], [82], [91]-[93], [94]-[102], [110]-[115], [116]-[122], [166]-[167] 3 punkty: [5]-[7], [29]-[47], [48]-[55], [153]-[155], [159]-[161] 4 punkty: [84]-[90], [103]-[109], [145], [146]-[149], [156]-[158] 5 punktów: [128]-[132], [133]-[137]	Różny poziom wiarygodności badań w skali <i>Jadad</i> .
Wysoka: [17]-[28], [29]-[47], [84]-[90], [103]-[109], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161] Średnia: [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [48]-[55], [64]-[68], [69]-[81], [82], [91]-[93], [94]-[102], [110]-[115], [116]-[122], [125]-[127], [166]-[167] Niska: [56]-[63], [83]	Różny poziom wiarygodności badań w skali GRADE

Identyfikacja opisanych powyżej ograniczeń w projektowaniu i przeprowadzeniu badań mogło prowadzić do powstania określonych błędów:

- ograniczenie badania do określonej populacji wiekowej może uniemożliwić wyciągnięcie wniosków w stosunku do całej populacji w analizowanym wskazaniu,
- ograniczenie badania do dwóch szczepionek poliwalentnych i skoniugowanych było podyktowane faktem, iż szczepionki te są obecnie jedynymi szczepionkami zarejestrowanymi do stosowania w populacji dzieci od ukończenia 6. tygodnia do 5. roku życia; podjęto próbę analizy szczepionki PHiD-CV w stosunku do dostępnej szczepionki referencyjnej (PCV13, która zastąpiła PCV7),
- brak randomizacji i zamaskowania stosowany w badaniach może prowadzić do powstania błędu selekcji – niecelowego lub celowego przyporządkowania osób do odpowiednich grup,
- badania obserwacyjne i nierandomizowane są badaniami o niższej wiarygodności w porównaniu do randomizowanych badań klinicznych (RCT),
- niewielka liczebność populacji może prowadzić do wypaczenia wyników badania,
- w przypadku badań [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], dane dotyczące profilu bezpieczeństwa podano w publikacji [105],
- w badaniu [29]-[47] zastosowano randomizację grup ośrodków klinicznych (ang. *clusters*) w odniesieniu do analizy głównego punktu końcowego badania (ryzyka zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową),
- zastosowanie limitów dotyczących języka publikacji: angielski, niemiecki, francuski i polski, w trakcie wyszukiwania badań klinicznych mogło prowadzić do nieuwzględnienia badań opublikowanych w innych językach odnośnie do analizowanego zagadnienia.

Autorzy raportu rozważyli ograniczenia występujące w badaniach referencyjnych. Uzgodniono, że zidentyfikowane ograniczenia badań nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy klinicznej rozpatrywanych schematów immunoprofilaktycznych, jednak należy zwrócić uwagę na rozsądne traktowanie wyników takich badań i rozważne wyciąganie z nich wniosków.

15. Wnioski końcowe

I. W ramach przeglądu systematycznego odszukano badania kliniczne pozwalające na **bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej i rzeczywistej** (skuteczności klinicznej i rzeczywistej/immunogenności i profilu bezpieczeństwa) **szczepionki 10-walentnej Synflorix® (PHiD-CV) względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych** w populacji ogólnej w trzydawkowym schemacie szczepień.

A. Skuteczność rzeczywista szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie 3+1 (trzy dawki (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w ≥ 11 . miesiącu życia) **była większa** od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w zakresie istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większej redukcji ryzyka zachorowania na: inwazyjną chorobę pneumokokową (główny punkt końcowy w badaniu) wywołaną przez serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV (skuteczność szczepionki (VE) wyniosła 100%) i zapalenie płuc (skuteczność szczepionki (VE) wyniosła 25,2%) w okresie obserwacji 25 miesięcy (średnia, zakres 15-35 miesięcy). Ponadto, obserwowano trend w kierunku większej skuteczności szczepionki PHiD-CV (ale nieistotnej statystycznie $p > 0,05$) w redukcji ryzyka zachorowania na ostre zapalenie ucha środkowego (VE wyniosła 14%), nawrotu ostrego zapalenia ucha środkowego (VE wyniosła 5,2%) oraz wystąpienia ≥ 1 epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego wymagającego antybiotykoterapii (VE wyniosła 13,5%) [29]-[47]. **Szczepionka PHiD-CV w schemacie 3+1** (trzy dawki (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w 15.-18. miesiącu życia) **okazała się również bardziej skuteczna klinicznie** od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, ponieważ istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszała ryzyko: zachorowania na pierwszy epizod zapalenia płuc (główny punkt końcowy w badaniu), inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną przez serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV (skuteczność szczepionki (VE) wyniosła 100%) i pierwszy epizod ostrego zapalenia ucha środkowego wywołanego przez serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV lub przez jakiegokolwiek serotyp pneumokoka (skuteczność szczepionki (VE) wyniosła 56% i 70%) lub klinicznie potwierdzonego ostrego zapalenia ucha środkowego (skuteczność szczepionki (VE) wyniosła 19%) w okresie obserwacji 33 miesięcy (średnia) [17]-[28].

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.

B. Szczepionka 10-walentna PHiD-CV podawana w schemacie 3+0 (trzy dawki (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia) była istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **bardziej immunogenna** od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, zarówno w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$, jak i aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 wszystkich analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom zawartym w szczepionce PHiD-CV: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. i serotypom 6A. i 19A. w ramach odporności krzyżowej). W zakresie profilu bezpieczeństwa szczepionka PHiD-CV istotnie statystycznie częściej ($p < 0,05$) wywoływała ospałość, drażliwość i utratę apetytu po 3 dawkach. W przypadku pozostałych analizowanych działań niepożądanych (ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, gorączka $\geq 38^\circ\text{C}$ i ciężkie działania niepożądane po 3 dawkach) szczepionka PHiD-CV była równie dobrze ($p > 0,05$) tolerowana jak szczepionka niezawierająca antygenów pneumokoków [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [29]-[47].

Szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 (trzy dawki (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w ≥ 11 . miesiącu życia) była istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **bardziej immunogenna** od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ wszystkich analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom zawartym w szczepionce PHiD-CV: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. i serotypom 6A. i 19A. w ramach odporności krzyżowej). Szczepionka PHiD-CV istotnie statystycznie ($p < 0,05$) skuteczniej redukowała również nosicielstwo pneumokoków w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych. W zakresie profilu bezpieczeństwa szczepionka PHiD-CV istotnie statystycznie częściej ($p < 0,05$) wywoływała wszystkie analizowane działania niepożądane (ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, ospałość, drażliwość, gorączkę $\geq 38^\circ\text{C}$ i utratę apetytu), z wyjątkiem ciężkich działań niepożądanych ($p > 0,05$) [29]-[47].

Podsumowując, szczepionka PHiD-CV jest istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczna/immunogenna w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, zmniejszając ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową, zapalenie płuc oraz ostre zapalenie ucha środkowego.

II. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano badanie kliniczne pozwalające na **bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej i rzeczywistej** (skuteczności klinicznej i rzeczywistej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) **szczepionki 10-walentnej Synflorix®** (PHiD-CV) **względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych** w populacji ogólnej w dwudawkowym schemacie szczepień.

A. Randomizowane badanie kliniczne o akronimie FinIP [29]-[47] porównujące szczepionkę PHiD-CV podawaną w schemacie 2+1 lub 3+1 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej, wykazało, że **skuteczność rzeczywista szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie 2+1** (dwie dawki (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w ≥ 11 . miesiącu życia) **była większa** od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych. Szczepionka PHiD-CV istotnie statystycznie ($p < 0,05$) skuteczniej redukowała ryzyka zachorowania na: inwazyjną chorobę pneumokokową (główny punkt końcowy w badaniu) wywołaną przez serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV (skuteczność szczepionki (VE) wyniosła 92%), zapalenie płuc (skuteczność szczepionki (VE) wyniosła 27,6%) i zapalenie płuc wymagające hospitalizacji (skuteczność szczepionki (VE) wyniosła 29,5%) w okresie obserwacji 25 miesięcy (średnia, zakres 15-35 miesięcy). Ponadto, zaobserwowano trend (nieistotny statystycznie $p > 0,05$) w kierunku większej skuteczności szczepionki PHiD-CV w redukcji ryzyka zachorowania na ostre zapalenie ucha środkowego (skuteczność szczepionki (VE) wyniosła 5%), nawrotu ostrego zapalenia ucha środkowego (skuteczność szczepionki (VE) wyniosła 3,3%) wystąpienia ≥ 1 epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego wymagającego antybiotykoterapii (skuteczność szczepionki (VE) wyniosła 4,1%) [29]-[47].

B. Szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 2+1 (dwie dawki (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w ≥ 11 . miesiącu życia) była istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **bardziej immunogenna** od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ wszystkich analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom zawartym w szczepionce PHiD-CV: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. i serotypom 6A. i 19A. w ramach odporności krzyżowej). Szczepionka PHiD-CV istotnie statystycznie ($p < 0,05$) skuteczniej redukowała również nosicielstwo pneumokoków w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych. W zakresie profilu bezpieczeństwa szczepionka PHiD-CV istotnie statystycznie częściej ($p < 0,05$) wywoływała wszystkie analizowane działania niepożądane (ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, ospałość, drażliwość, gorączkę $\geq 38^\circ\text{C}$ i utratę apetytu po 3 dawkach), z wyjątkiem ciężkich działań niepożądanych ($p > 0,05$) [29]-[47].

III. W trakcie przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych **nie odnaleziono żadnych badań klinicznych** (randomizowanych oraz badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) **umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie efektywności klinicznej i rzeczywistej** (skuteczności klinicznej i rzeczywistej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) **szczepionki 10-walentnej Synflorix®** (PHiD-CV) **względem szczepionki 13-walentnej Prevenar 13®** (PCV13) w populacji ogólnej w dwudawkowym schemacie szczepień (2+1). Z tego powodu uwzględniono 2 badania porównujące szczepionkę PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1 ze szczepionką PHiD-CV w schemacie szczepień 2+1 [29]-[47], [48]-[55] oraz 1 badanie porównujące

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.

szczepionkę PCV13 w schemacie szczepień 3+1 ze szczepionką PCV13 w schemacie szczepień 2+1 [82].

A. Odnaleziono randomizowane badanie kliniczne [48]-[55] dotyczące szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie 3+1 (szczepienie w 2., 3., 4. i 11. miesiącu życia) w porównaniu do schematu 2+1 (szczepienie w 2., 4. i 11. miesiącu życia) w populacji ogólnej. Ten sam schemat analizowano również w badaniu o akronimie FiniP (opisane powyżej) [29]-[47]. **Szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 jest podobnie immunogenna** w zakresie odsetka dzieci, które osiągnęły: minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$) oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał (z wyjątkiem istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większego odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypom: 5., 6B., 23F. i 19A. w schemacie 3+1), ale **nieco gorzej tolerowana** (w zakresie takich działań niepożądanych jak: ból lub zaczerwienienia w miejscu iniekcji, ospałości lub gorączka $\geq 38,5^\circ\text{C}$), w porównaniu do **schematu 2+1**. Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w częstości występowania: obrzęku w miejscu iniekcji, drażliwości, utraty apetytu i ciężkich działań niepożądanych między porównywanymi schematami szczepień.

B. W zidentyfikowanym randomizowanym badaniu klinicznym [82] dotyczącym szczepionki PCV13 podawanej w schemacie 3+1 (szczepienie w 2., 3., 4. i 11,5. miesiącu życia) w porównaniu do schematu 2+1 (szczepienie w 2., 4. i 11,5. miesiącu życia) w populacji ogólnej wykazano, że **szczepionka PCV13 podawana w schemacie 3+1 jest równie immunogenna, co w schemacie 2+1**, w zakresie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$) wszystkich analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.). W badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13.

Podsumowując, powyższe wyniki wskazują, że schemat 2+1 może być wystarczającym schematem podawania szczepionki PHiD-CV lub PCV13 w profilaktyce chorób pneumokokowych.

IV. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych **nie odnaleziono żadnych badań klinicznych** (randomizowanych oraz badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) **umożliwiających bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej i rzeczywistej** (skuteczności klinicznej i rzeczywistej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) **szczepionki 10-walentnej Synflorix® (PHiD-CV) względem szczepionki 13-walentnej Prevenar 13® (PCV13)** w populacji ogólnej w trydawkowym schemacie szczepień. **Odnaleziono badania kliniczne bezpośrednio porównujące szczepionkę 10-walentną Synflorix® (PHiD-CV) względem szczepionki 7-walentnej Prevenar® (PCV7)** w populacji ogólnej w trydawkowym schemacie szczepień, które **umożliwiły również przeprowadzenie porównania pośredniego szczepionki 10-walentnej Synflorix® (PHiD-CV) względem szczepionki 13-walentnej Prevenar 13®**

(PCV13) w populacji ogólnej w trydawkowym schemacie szczepień. Zidentyfikowano również badanie bezpośrednio porównujące szczepionkę PHiD-CV ze szczepionką PCV13 [166]-[167], ponieważ jednak dotyczyło oceny szczepionki eksperymentalnej, a szczepionki PHiD-CV i PCV13 były jej komparatorami, wyniki badania uwzględniono jedynie jako uzupełnienie porównania pośredniego obu szczepionek.

A. Porównanie pośrednie przeprowadzone między szczepionką PHiD-CV stosowaną w schemacie 3+0 (trzy dawki (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia), **w porównaniu do szczepionki PCV13**, wykazało jej istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **większą immunogenność** w odniesieniu do: odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PCV13) przeciwciał anty-5 i aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-7F, oraz osiągnięcia większej średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał anty-5 i średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał anty-19F. **Szczepionka PHiD-CV** okazała się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **mniej immunogenna** w zakresie: mniejszego odsetka dzieci, które osiągnęły zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 6B., 23F., 6A. i aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypom: 1., 6B., 18C., 23F., 6A. i 19A., oraz osiągnięcia mniejszej średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypom : 1., 4., 6B., 9V., 14., 23F., 6A. i średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał przeciw serotypom: 1., 5., 6B., 23F., 6A., 19A., **w porównaniu do szczepionki PCV13**. Obie szczepionki były **porównywalnie immunogenne** ($p > 0,05$) odnośnie do: odsetka dzieci, które osiągnęły zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 19A. i aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypom: 4., 5., 9V., 14., 19F. oraz osiągnięcia średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypom: 7F., 18C., 19F., 19A. i średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał: 4., 7F., 9V., 14., 18C. W zakresie do profilu bezpieczeństwa szczepionka PHiD-CV istotnie statystycznie ($p < 0,05$) częściej wywoływała ból w miejscu iniekcji po 1. dawce, ale istotnie statystycznie ($p < 0,05$) rzadziej wywoływała ból w miejscu iniekcji po 3. dawce w porównaniu do szczepionki PCV13. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w częstości występowania zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, utraty apetytu, ospałości, gorączki lub drażliwości po każdej z 3 dawek oraz bólu w miejscu iniekcji 2. dawce oraz ciężkich działań niepożądanych po 3 dawkach [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122], [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161]. Zróżnicowaną odpowiedź odpornościową pomiędzy szczepionkami PHiD-CV i PCV13 na wspólne antygeny serotypów pneumokokowych można tłumaczyć tym, iż wykonano szczepienie pierwotne, a w ChPL szczepionek PHiD-CV i PCV13 zaleca się stosowanie cyklu szczepień z dawką uzupełniającą w celu osiągnięcia optymalnej ochrony [217], [218]. W badaniu [166]-[167] szczepionka PHiD-CV okazała się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **mniej immunogenna** w zakresie mniejszego odsetka dzieci, które osiągnęły zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał przeciw serotypom: 23F.,

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.

3., 6A. i 19A. oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał: anty-3, anty-6A i anty-19A, w porównaniu do szczepionki PCV13. Obie szczepionki były **porównywalnie immunogenne** ($p > 0,05$) odnośnie do odsetka dzieci, które osiągnęły zakładane minimalne stężenie ochronne i aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 pozostałych analizowanych przeciwciał. Szczepionka PHiD-CV istotnie statystycznie ($p < 0,05$) częściej wywoływała jedynie gorączkę po 1. dawce względem szczepionki PCV13. Pozostałe analizowane działania niepożądane (zaczernienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, ospałość, drażliwość, gorączka, utrata apetytu oraz ciężkie działania niepożądane) występowały z podobną ($p > 0,05$) częstością.

B. Szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 (trzy dawki (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w 11.-18. miesiącu życia), **w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13**, była istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **bardziej immunogenna** w zakresie: odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PCV13) przeciwciał anty-5 i anty-19A (prawdopodobnie z powodu istotnej heterogeniczności danych i ograniczeń metodologicznych wynikających z przeprowadzenia porównania pośredniego) oraz osiągnięcia większej średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał anty-5, anty-9V, anty-18C i anty-19F. **Szczepionka PHiD-CV** okazała się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **mniej immunogenna** odnośnie do: mniejszego odsetka dzieci, które osiągnęły zakładane minimalne stężenie ochronne i aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A. oraz mniejszej średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypom: 6B., 9V., 14., 23F., 6A. i średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał przeciw serotypom: 5., 6B., 9V., 23F., 6A. i 19A., **w porównaniu do szczepionki PCV13**. Obie szczepionki były **podobnie immunogenne** ($p > 0,05$) odnośnie do: odsetka dzieci, które osiągnęły zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 19A. i aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 19A. oraz osiągnięcia średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 19A. oraz średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 7F., 14., 18C., 19F. Profil bezpieczeństwa obydwu szczepionek był również podobny, ponieważ szczepionka PHiD-CV wywoływała istotnie statystycznie ($p < 0,05$) częściej jedynie ból w miejscu iniekcji. Pozostałe analizowane działania niepożądane (zaczernienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, ospałość, drażliwość, gorączka, utrata apetytu oraz ciężkie działania niepożądane) występowały z podobną ($p > 0,05$) częstością [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122], [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161]. Zróżnicowaną odpowiedź odpornościową pomiędzy szczepionkami PHiD-CV i PCV13 na wspólne antygeny serotypów pneumokokowych można tłumaczyć tym, że wyniki pochodzące z porównania pośredniego zawsze są obarczone pewnym niemożliwym do ominięcia

błędem metodologicznym w postaci porównania poprzez komparator pośredni dwóch różnych doświadczeń klinicznych.

Podsumowując, szczepionka PHiD-CV jest podobnie immunogenna co szczepionka PCV13. W oparciu o wyniki porównania pośredniego można wnioskować, że szczepionka PHiD-CV będzie skuteczniej indukować odpowiedź odpornościową w praktyce klinicznej w odniesieniu do wspólnych antygenów odpowiadających serotypom pneumokokowym: 7F., 18C., 19F., natomiast szczepionka PCV13 odnośnie do dodatkowych antygenów odpowiadających serotypom pneumokokowym 6A. i 19A. (nieobecnych w szczepionce PHiD-CV) oraz wspólnych antygenów serotypów: 6B., 9V., 14., 23F. Nie powinno być różnic w immunogenności obydwu szczepionek w przypadku antygenów serotypu 1. i 4. W przypadku serotypu 5. odpowiedź odpornościowa porównywanych pośrednio szczepionek PHiD-CV i PCV13 była zróżnicowana w zależności od zastosowanego testu (ELISA lub OPA). Zatem, nie jest możliwa ocena czy obserwowana przewaga szczepionki PHiD-CV będzie występować w praktyce klinicznej.

V. W ramach przeglądu medycznych baz danych **nie odnaleziono żadnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego lub pośredniego porównania efektywności klinicznej i rzeczywistej** (skuteczności klinicznej rzeczywistej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) **szczepionki 10-walentnej Synflorix® (PHiD-CV) względem szczepionki 13-walentnej Prevenar 13® (PCV13) oraz względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych** w populacji dzieci z określonych grup ryzyka w analizowanym trzydawkowym schemacie szczepień. Z powyższych przyczyn w niniejszej analizie uwzględniono również porównania populacji dzieci z określonych grupy ryzyka (grupa badana) z populacją ogólną dzieci (grupa kontrolna) otrzymujących szczepionkę PHiD-CV.

A. W zidentyfikowanym nierandomizowanym badaniu klinicznym [56]-[63] wykazano, że **szczepionkę PHiD-CV podawaną w schemacie 3+1** w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży, w porównaniu do populacji dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży cechowała **porównywalna immunogenność** ($p > 0,05$) oceniana w oparciu o odsetek dzieci, który osiągnął: minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$) oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 wszystkich analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C. 19F., 23F., 6A., 19A.

Zaszczepione dzieci urodzone przedwcześnie pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży osiągnęły:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejsze** wartości: średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 9V., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A. oraz średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 5., 9V., 19F., 23F., 19A.,

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.

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większe** wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał przeciw serotypom: 6B., 7F., 14., 18C., 6A., w porównaniu do zaszczepionych dzieci urodzonych o czasie (po 36. tygodniu ciąży).

Zaszczepione dzieci urodzone przedwcześnie pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży osiągnęły:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejsze** wartości: średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 9V., 14., 19A. oraz średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 5., 6B., 19F., 23F., 19A.,
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większe** wartości: średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypom: 7F. i 23F. średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał przeciw serotypom: 7F., 9V., 14., 18C., 6A., w porównaniu do zaszczepionych dzieci urodzonych o czasie (po 36. tygodniu ciąży).

W przypadku wartości GMC i GMT przeciwciał przeciw pozostałym serotypom nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży w porównaniu do populacji dzieci urodzonych po 36. tygodniu. **Profil bezpieczeństwa** mierzony częstością występowania: gorączki $\geq 39^{\circ}\text{C}$, gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$, bólu, drażliwości, ospałości, utraty apetytu, ciężkich działań niepożądanych, był podobny ($p > 0,05$) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży, w porównaniu do populacji dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży. Jedynie zaczerwienienie oraz obrzęk w miejscu iniekcji notowano **istotnie statystycznie rzadziej** ($p < 0,05$) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży.

B. W randomizowanym badaniu klinicznym [64]-[68] porównywano szczepionkę PHiD-CV podawaną w schemacie 3+1 w populacji zakażonych wirusem HIV lub niezakażonych wirusem HIV (których matki są zakażone) z populacją dzieci niezakażonych wirusem HIV (których matki nie są zakażone) otrzymujących szczepionkę PHiD-CV w schemacie 3+1 lub 3+0 lub 2+1. **Szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+1** w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV:

- **istotnie statystycznie zwiększyła** ($p < 0,05$) odsetek dzieci, który osiągnął minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$) przeciwciał przeciw serotypom: 1., 6A. i 19A., oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypom: 1., 4., 5., 14., 18C., 23F., 6A., 19A., w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, otrzymujących szczepionkę PHiD-CV w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne),
- **istotnie statystycznie zmniejszyła** ($p < 0,05$) odsetek dzieci, który osiągnął aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-1 i anty-19F w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, otrzymujących szczepionkę PHiD-CV w schemacie 3+1,
- **wykazała podobną immunogenność** ($p > 0,05$) mierzoną za pomocą odsetka dzieci, który osiągnął zakładane minimalne stężenie ochronne oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8

pozostałych analizowanych przeciwciał w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, otrzymujących szczepionkę PHiD-CV w schemacie 3+1 lub 3+0 lub 2+1.

Zaszczepione dzieci zakażone wirusem HIV osiągnęły:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większe** wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał w porównaniu do: dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 3+1) w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom 4., 6B., 9V., 14., 6A., 19A., dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 3+0) w odniesieniu do przeciwciał przeciw wszystkim analizowanym serotypom (1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.), oraz dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 2+1) w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom 1., 4., 5., 7F., 9V., 14., 23F., 6A.,
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większe** wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał w porównaniu do: dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 3+0) w odniesieniu do przeciwciał przeciw wszystkim analizowanym serotypom (1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) oraz dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 2+1) w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom 4., 5., 7F., 14., 19A.,
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejsze** wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał w porównaniu do: dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 3+1) w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom 5. i 18C., oraz w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 2+1) w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom 18C., 19F., 19A.,
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejsze** wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał w porównaniu do: dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 3+1) w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., oraz dzieci niezakażonych wirusem HIV (schemat 2+1) w odniesieniu do przeciwciał przeciw serotypom 1., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A.

W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych (minimalne stężenie ochronne, aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 , GMC, GMT) szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV okazała się podobnie ($p > 0,05$) immunogenna jak w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schemacie 3+1/ 3+0/ 2+1.

Zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki są zakażone **istotnie statystycznie zwiększyło** ($p < 0,05$) odsetek dzieci, który osiągnął zakładane minimalne stężenie ochronne oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-19A i **nie różniło się istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) w zakresie odsetka dzieci, który osiągnął zakładane minimalne stężenie ochronne oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 pozostałych analizowanych przeciwciał, w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki nie są zakażone, otrzymujących szczepionkę PHiD-CV w schemacie 3+1. W populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki są zakażone, zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zmniejszyło** wartości: średniej

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.

geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypowi 18C. oraz średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał 5., 6B., 9V., 18C., 23F., natomiast, **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zwiększyło** wartości: średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypom 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 19F., 23F., 6A., 19A. oraz średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał 1., 4., 7F., 14., 19F., 6A., 19A., w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki są niezakażone.

W zakresie profilu bezpieczeństwa analizowano w badaniu częstość występowania: bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki co najmniej 37,5°C, drażliwości, utraty apetytu. Przeprowadzona analiza wykazała **istotne statystycznie zmniejszenie** ($p < 0,05$), między analizowanymi grupami, ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych:

- bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki co najmniej 37,5°C, drażliwości, utraty apetytu - porównanie dzieci zakażonych wirusem HIV schemat 3+1 vs dzieci niezakażonych wirusem HIV schemat 3+0 (szczepienie pierwotne),
- obrzęku w miejscu iniekcji, utraty apetytu – porównanie dzieci zakażonych wirusem HIV schemat 3+1 vs dzieci niezakażonych wirusem HIV schemat 2+1,
- zaczerwienienia w miejscu iniekcji, obrzęku w miejscu iniekcji - porównanie dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki są zakażone, schemat 3+1 vs dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki nie są zakażone, schemat 3+1.

Natomiast, analiza wykazała **istotny statystycznie wzrost** ($p < 0,05$) ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych między grupą dzieci zakażonych wirusem HIV i grupą dzieci niezakażonych wirusem HIV szczepionych w schematach 3+1/ 3+0/ 2+1.

Podsumowując, szczepionkę PHiD-CV charakteryzuje porównywalna immunogenność oraz podobny profil bezpieczeństwa w populacji dzieci z analizowanych grup ryzyka (urodzonych przedwcześnie i zakażonych wirusem HIV).

VI. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych **nie odnaleziono żadnych badań klinicznych** (randomizowanych oraz badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) **umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie efektywności klinicznej i rzeczywistej** (skuteczności klinicznej i rzeczywistej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) **szczepionki 13-walentnej Prevenar 13® (PCV13) względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych** w populacji ogólnej w trzydawkowym lub dwudawkowym schemacie szczepień.

VII. W ramach przeglądu medycznych baz danych **nie odnaleziono żadnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej i rzeczywistej**

(skuteczności klinicznej/ rzeczywistej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) **szczepionki 13-walentnej Prevenar 13[®] (PCV13) względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych** w populacji dzieci z określonych grup ryzyka w analizowanym trzydawkowym schemacie szczepień. Z powyższych przyczyn w niniejszej analizie uwzględniono również badanie [83] porównujące populację dzieci z określonych grupy ryzyka (grupa badana) z populacją ogólną dzieci (grupa kontrolna) otrzymujących szczepionkę PCV13.

A. W zidentyfikowanym nierandomizowanym badaniu klinicznym [83] wykazano, że **szczepionkę PCV13 podawaną w schemacie 3+0** (trzy dawki (szczepienie pierwotne) do 4. miesiąca życia) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży cechuje **słabsza immunogenność** ($p < 0,05$) w porównaniu do populacji dzieci urodzonych o czasie (w co najmniej 37. tygodniu ciąży). **Istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszy** odsetek dzieci urodzonych przedwcześnie (przed 37. tygodniem ciąży) osiągnął minimalne ($\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$) stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 5., 6A. i 6B., ponadto dzieci urodzone przedwcześnie (przed 37. tygodniem ciąży) osiągnęły **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejsze** wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciw serotypom: 1., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 19F. i 23F., w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie (w ≥ 37 . tygodniu ciąży) po podaniu 3 dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki PCV13.

B. **Szczepionkę PCV13 podawaną w schemacie 3+1** (trzy dawki (szczepienie pierwotne) do 4. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w 12. miesiącu życia) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży **cechuje nieco słabsza immunogenność** ($p < 0,05$) w porównaniu do populacji dzieci urodzonych w co najmniej 37. tygodniu ciąży. Nie wykazano **istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** między porównywanymi grupami w zakresie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ($\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$) ochronne przeciwciał skierowanych przeciw wszystkim analizowanym serotypom zawartym w szczepionce PCV13. Natomiast, wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie (przed 37. tygodniem ciąży) pozostały **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejsze** w odniesieniu do 8 spośród 13 serotypów zawartych w szczepionce PCV13, w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie (w ≥ 37 . tygodniu ciąży). W badaniu [83] nie uwzględniono żadnych danych z zakresu profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13.

Podsumowując, szczepionka PCV13 okazała się nieco słabiej immunogenna w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych (przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży) w porównaniu do populacji dzieci urodzonych o czasie (w co najmniej 37. tygodniu ciąży).

VIII. Odnaleziono również jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące profilaktycznego zastosowania leków przeciwgorączkowych w okresie szczepienia szczepionką PHiD-CV 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.

3+1 w populacji ogólnej oraz wpływu szczepienia na nosicielstwo pneumokoków w nosie i gardle [69]-[81]. Analiza wykazała, że **szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+1** (trzy dawki (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w 12.-15. miesiącu życia) zmniejszyła trwale nosicielstwo pneumokoków w nosie i gardle zaszczepionych dzieci.

IX. Odnalezione **badania o niższej wiarygodności** również potwierdzają efektywność kliniczną i rzeczywistą (skuteczność kliniczną i rzeczywistą/ immunogenność i profilu bezpieczeństwa) szczepionki PHiD-CV w zapobieganiu zakażeniom pneumokokowym [168]-[197] (oraz szczepionki PCV13 [198]-[200]).

X. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach niniejszej analizy potwierdziła, że szczepionka PHiD-CV jest bezpieczna i dobrze tolerowana przez dzieci. Wywołuje głównie miejscowe (ból, obrzęk, zaczerwienienie w miejscu iniekcji) oraz uogólnione działania niepożądane (gorączka, drażliwość, senność, utrata apetytu) [217], [219], które są specyficzne również dla innych szczepionek [217]-[221].

XI. Opracowania (badania) wtórne (przeglądy systematyczne, meta-analizy, raporty HTA, analizy zbiorcze) włączone do niniejszej analizy również potwierdzają, że szczepionka PHiD-CV jest bezpieczna i dobrze tolerowana przez dzieci. Dodatkowo, jest równie skuteczna klinicznie/ immunogenna jak inne szczepionki przeciw pneumokokowe (PCV13 i PCV7) w zapobieganiu zakażeniom pneumokokowym [222]-[244].

XII. Podsumowanie

Brak bezpośrednich porównań szczepionki 10-walentnej (PHiD-CV, Synflorix®) z wybranym komparatorem (technologią opcjonalną) - szczepionką 13-walentną (PCV13, Prevenar 13®) utrudnia ocenę efektywności klinicznej i rzeczywistej (skuteczności klinicznej i rzeczywistej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) analizowanych opcji immunoprofilaktycznych. Przeprowadzona analiza wykazała jednak, że **szczepionka PHiD-CV jest istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczna (oraz immunogenna) od szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schematach szczepień 2+1 i 3+0/ 3+1 w populacji ogólnej w zakresie redukcji zachorowań na inwazyjną chorobę pneumokokową, zapalenie płuc i zapalenie ucha środkowego. Ponadto, szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 jest podobnie immunogenna i bezpieczna, co szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 2+1 w populacji ogólnej** (podobnie szczepionka PCV13 jest równie immunogenna w schemacie szczepień 3+1 w porównaniu do schematu 2+1). Z tego względu szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 2+1 powinna być skutecznym klinicznie i wystarczającym schematem szczepienia w profilaktyce chorób pneumokokowych w populacji ogólnej. **Szczepionka PHiD-CV jest**

porównywalnie immunogenna względem szczepionki PCV13 w schemacie trzydawkowym (3+1) w populacji ogólnej, co wykazało porównanie pośrednie poprzez szczepionkę PCV7. Przeprowadzona analiza potwierdza również **immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki PHiD-CV w schemacie trzydawkowym w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w grupach ryzyka**: dzieci urodzone przedwcześnie i dzieci zakażone wirusem HIV (podobnie szczepionka PCV13 jest immunogenna i bezpieczna w schemacie trzydawkowym w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w grupie dzieci przedwcześnie urodzonych). **Szczepionka PHiD-CV zmniejsza również nosicielstwo pneumokoków w nosie i gardle zaszczepionych dzieci.**

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.

16. Bibliografia

A. Pierwotne badania kliniczne włączone do analizy klinicznej

Synflorix® vs inna szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych

- [1] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-005. A phase II, randomized, controlled study to assess the reactogenicity and immunogenicity of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine, when administered concomitantly with GSK Biologicals' combined diphtheria-tetanus- acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus/*Haemophilus influenzae* type b vaccine (Infanrix hexa™) as a 3-dose primary immunization course at 2, 4 and 6 months of age (*date on file*).
- [2] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-005. A phase II, randomized, controlled study to assess the reactogenicity and immunogenicity of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine, when administered concomitantly with GSK Biologicals' combined diphtheria-tetanus- acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus/*Haemophilus influenzae* type b vaccine (Infanrix hexa™) as a 3-dose primary immunization course at 2, 4 and 6 months of age. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
- [3] Protokół badania NCT00338351. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00338351>, październik 2013.
- [4] Lagos R.M., Munoz A.E., Levine M.M. et al. Safety and immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Chilean children. *Hum Vaccin.* 2011; 7: 511-522.
- [5] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-032 PRI. Primary vaccination course in children receiving the pneumococcal vaccine GSK 1024850A co-administered with *Zilbrix™* Hib and *Polio Sabin™*. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
- [6] Dicko A., Odusanya O.O., Diallo A.I. et al. Primary vaccination with the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in infants in Mali and Nigeria: a randomized controlled trial. *BMC Public Health.* 2011; 11: 882.
- [7] Protokół badania NCT00678301. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00678301>, październik 2013.
- [8] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-037 PRI. Primary vaccination course in healthy children receiving the pneumococcal vaccine GSK 1024850A co-administered with Tritanrix-HepB/Hib at 6, 10 and 14 weeks of age. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
- [9] Protokół badania NCT00814710. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00814710>, październik 2013.
- [10] Wyniki badania NCT00814710. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00814710>, październik 2013.
- [11] Lalwani S., Chatterjee S., Chhatwal J., Verghese V.P. et al. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when co-administered with the DTPw-HBV/Hib vaccine in Indian infants: a single-blind, randomized, controlled study. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2012; 8: 612-622.
- [12] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-058. Immunogenicity, safety and reactogenicity of GlaxoSmithKline Biologicals' pneumococcal vaccine 1024850A following primary and booster vaccination of healthy Japanese children. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
- [13] Protokół badania NCT01027845. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01027845>, październik 2013.
- [14] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-066. Primary vaccination course with the pneumococcal vaccine GSK 1024850A, in healthy infants in Vietnam when co-administered with GSK Biologicals Infanrix hexa® (DTPa-HBV-IPV/Hib) vaccine. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
- [15] Protokół badania NCT01153841, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01153841>, październik 2013.
- [16] Huu T.N., Toan N.T., Tuan H.M. et al. Safety and reactogenicity of primary vaccination with the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine in Vietnamese infants: A randomised, controlled trial. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 95.

- [17] Protokół badania 109563. COMPAS: phase III , double-blind, randomized study to demonstrate efficacy of GSK Biologicals' pneumococcal conjugate vaccine (GSK1024850A) against Community Acquired Pneumonia and Acute Otitis Media (AOM). <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com>, październik 2013.
- [18] Protokół badania NCT00466947. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00466947?term=109563&rank=1, październik 2013.
- [19] Sáez-Llorens X., Treganagli M.W., López P., et al. Design/setting of COMPAS: a Latin American trial evaluating the efficacy of 10-valent pneumococcal non-typable *Haemophilus influenzae* protein-D conjugate vaccine (PHiD-CV). The 29th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), The Hague, The Netherlands, 07-11 June, 2011 (Abstract 1412). www.abstractserver.com/ESPID2011/planner/index.php?go=abstract&action=abstract_ipanner&absno=1412&ESPID2011=jl89tpi94kcgvv0tgmmpca10fs5&ESPID2011=jl89tpi94kcgvv0tgmmpca10fs5, październik 2013.
- [20] Treganagli M.W., Sáez-Llorens X., López P., et al. Evaluating the efficacy of 10-valent pneumococcal non-typable *Haemophilus influenzae* protein-D conjugate vaccine (PHiD-CV) against community-acquired pneumonia in Latin America. The 29th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), The Hague, The Netherlands, 07-11 June, 2011 (Abstract 1411). www.abstractserver.com/ESPID2011/planner/index.php?go=abstract&action=abstract_ipanner&absno=1411&ESPID2011=3oaoanf9jdsjloet006quqpqi4&ESPID2011=3oaoanf9jdsjloet006quqpqi4, październik 2013.
- [21] Synflorix® – Clinical otitis media and pneumonia trial (Demonstration of efficacy against pneumonia). Prezentacja wyników przedstawionych na konferencjach w Puenta Cana, Republika Dominikany 25-28 maja 2011 roku, oraz w Hadze, Holandia 7-11 czerwca 2011 roku. Materiały dostarczone przez Zamawiającego opracowanie.
- [22] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-028 COMPAS: a phase III study to demonstrate efficacy of GlaxoSmithKline Biologicals' 10-valent pneumococcal vaccine (GSK1024850A) against Community Acquired Pneumonia and Acute Otitis Media. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
- [23] Saez-Llorens X. Impact of a pneumonia intervention in Latin America: lessons from the COMPAS Trial. ISPPD-8. Iguacu Falls, Brazil. March 11-15, 2012. <http://www2.kenes.com/ISPPD/Scientific/Documents/FinalAbstractbook.pdf>, październik 2013.
- [24] Sáez-Llorens X., Castrejón M.M., Rowley S. et al. Efficacy of ten-valent pneumococcal on-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) against acute otitis media in children in Panama. 9th Int. Symp. Antimicrob. Agents Resist. ISAAR. 13-15 March 2013; Kuala Lumpur, Malaysia. Full version.
- [25] Sáez-Llorens X., Castrejón M.M., Rowley S. et al. Efficacy of ten-valent pneumococcal on-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) against acute otitis media in children in Panama. 9th Int. Symp. Antimicrob. Agents Resist. ISAAR. 13-15 March 2013; Kuala Lumpur, Malaysia.
- [26] Treganagli M.W., Sáez-Llorens X., López P. et al. Efficacy of ten-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) against invasive pneumococcal disease in Latin America. 9th Int. Symp. Antimicrob. Agents Resist. ISAAR. 13-15 March 2013; Kuala Lumpur, Malaysia. Full version.
- [27] Treganagli M.W., Sáez-Llorens X., López P. et al. Efficacy of ten-valent pneumococcal on-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) against invasive pneumococcal disease in Latin America. 9th Int. Symp. Antimicrob. Agents Resist. ISAAR. 13-15 March 2013; Kuala Lumpur, Malaysia.
- [28] Treganagli M.W., Sáez-Llorens X., López P. et al. Safety of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine and its effect on mortality: a randomized study. ESPID. 2013.

Synflorix® w schemacie 2+1 lub 3+1 vs inna szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych

- [29] Protokół badania 10PN-PD-DIT-043. A phase III/IV, cluster-randomized, controlled study to evaluate the effectiveness of GlaxoSmithKline Biologicals' 10-valent pneumococcal and non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine in reducing the incidence of invasive diseases. http://www.ktl.fi/attachments/suomi/osastot/roko/finip/finip_informed_consent_form_v3_english.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.

- [30] Palmu A.A., Jokinen J., Nieminen H. et al. Effectiveness of the pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) against invasive pneumococcal disease in infants – FINIP Trial. 30th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. Thessaloniki, Greece; May 8-12, 2012 (Abstract 1340) pg: 44.
- [31] Nieminen H., Palmu A.A. Health benefit and promotion of common good are the two most important reasons for participation in vaccine trial. 30th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. Thessaloniki, Greece; May 8-12, 2012 (Abstract 864) pg: 44.
- [32] Siren P., Palmu A.A., Nieminen H. et al. Practical conduct of a nationwide vaccine field trial in cooperation with public well-baby clinics – the FINIP Experience. 30th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. Thessaloniki, Greece; May 8-12, 2012 (Abstract 909) pg: 45.
- [33] Palmu A.A., Nieminen H., Jokinen J. et al. FINIP: a cluster-randomized trial of the pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Finland-update on study conduct. 29th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. The Hague, The Netherlands; June 7-11, 2011.
- [34] Protokół badania NCT01311024. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01311024>, październik 2013.
- [35] Protokół badania NCT00861380. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00861380>, październik 2013.
- [36] http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/protocol_detail.jsp?protocolId=111442&studyId=6583FDA6-5BD4-44BC-AE06-D0D0301D70E6&compound=Pneumococcal+Polysaccharide+Conjugate+Vaccine+%28Adsorbed%29, październik 2013.
- [37] Jokinen J., Nuorti P., Palmu et al. Monitoring the effectiveness of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) in the Finnish national vaccination programme (NVP). ISPPD-8, Foz de Iguacu City, Brasil, 11-15 March 2012, Poster A-428-0023-00373.
- [38] Palmu A., Jokinen J., Puumalainen T. et al. FINIP: a cluster-randomized trial of the pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Finland – objectives and design. <http://www.kenes.com/espido9/abstracts/pdf/638.pdf>, październik 2013.
- [39] Palmu A.A., Jokinen J., Nieminen H. et al. Effectiveness of the pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) against invasive pneumococcal disease (IPD) in infants – FinIP Trial. National Institute for Health and Welfare. 2012.
- [40] Vesikari T., Forsten A., Seppa I. et al. Effectiveness of the 10-valent pneumococcal non-typable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine against acute otitis media. 52nd ICAAC. September 9-12 2012, San Francisco.
- [41] Protokół badania NCT00839254. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00839254>, październik 2013.
- [42] Palmu A.A., Jokinen J., Borys D. et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet*. 2012; 381: 214-222.
- [43] Wyniki badania 10PN-PD-DIT-043. Evaluation of effectiveness of GSK Biologicals' pneumococcal conjugate vaccine GSK1024850A against invasive disease. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
- [44] Wyniki badania 10PN-PD-DIT-053. Impact on nasopharyngeal carriage, acute otitis media, immunogenicity and safety of GSK Biologicals' pneumococcal conjugate vaccine. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
- [45] Badanie o akronimie FinIP. http://www.thl.fi/en_US/web/en/research/projects/finip_trial, październik 2013.
- [46] Kilpi T., Palmu A.A., Puumalainen T. et al. Effectiveness of the 10-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against hospital-diagnosed pneumonia in infants – FinIP trial. *ESPID*. 2013.
- [47] Jokinen J., Kilpi T.M., Kajjalainen T. et al. Indirect effectiveness of ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against nasopharyngeal carriage: FinIP indirect carriage study. *ESPID*. 2013.

Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1

- [48] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-002. An open, randomized, phase IIIa study to evaluate the safety and immunogenicity of GlaxoSmithKline Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine, when administered intramuscularly according to a 2-4-11 months vaccination schedule (*date on file*).
- [49] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-002. An open, randomized, phase IIIa study to evaluate the safety and immunogenicity of GlaxoSmithKline Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine, when administered

- intramuscularly according to a 2-4-11 months vaccination schedule. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
- [50] Silfverdal S., Høgh B., Bergsaker M. et al. Immunogenicity of a 2-Dose Priming and Booster Vaccination With the 10-Valent Pneumococcal Nontypeable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28: e276 - e282.
- [51] Protokół badania NCT00307034. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00307034>, październik 2013.
- [52] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-046 EXT 002. Vaccination course in children primed and boosted with pneumococcal vaccine GSK 1024850A and in age-matched unprimed children. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
- [53] Silfverdal S., Skerlikova H., Zanova M., et al. Anamnestic immune response in 3- to 4-year-old children previously immunized with 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine as 2 dose or 3 dose priming and booster dose in the first year of life. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30: 1-9.
- [54] Protokół badania NCT01358825. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358825>, październik 2013.
- [55] Silfverdal SA et al. Assessment of immunological memory following PHiD-CV immunisation according to 2+1 or 3+1 schedules in the first year of life. Abstract presented at the 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD). Tel Aviv, Israel, 14-18 March 2010.

Synflorix® - populacja dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub urodzonych o czasie z masą urodzeniową poniżej 2 500 g

- [56] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-015. A phase IIIb open study to assess the safety and immunogenicity of GSK Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine when co-administered with DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa™) vaccine in preterm infants as a 3-dose primary immunization course during the first 6 months of life. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
- [57] Omeñaca F., Merino J.M., Tejedor J.C. et al. Immunization Of Preterm Infants With 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Pediatrics.* 2011; 128: e1-e9.
- [58] Omeñaca F., Constantopoulos A., Merino J.M., et al. Vaccination Of Preterm Infants With The 10-Valent Pneumococcal Non-Typeable *Haemophilus Influenzae* Protein D-Conjugate Vaccine (PHiD-CV), ESPID 2009 Brussels (poster).
- [59] Omeñaca F., Merino J.M., Tejedor J.C., et al. Immunogenicity and safety of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) following primary and booster vaccination in preterm-born children. Excellence in Paediatrics, EIP 2009, Florence, Italy (poster).
- [60] Omeñaca F., Kafetzis D., Merino J.M., et al. Booster vaccination of preterm-born children with 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine (PHiD-CV): immunogenicity and safety. 6-th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases Buenos Aires, Argentina, 18-22 November, 2009.
- [61] Protokół badania NCT00390910. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00390910>, październik 2013.
- [62] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-016 BST: 015. Safety, reactogenicity and immunogenicity following booster dose of GSK Biologicals' pneumococcal vaccine when co-administered with a booster dose of Infanrix-IPV/Hib in preterm born children at 16-18 months of age. 10Pn-PD-DiT vaccine (10Pn): GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
- [63] Protokół badania NCT00609492. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00609492>, październik 2013.

Synflorix® - populacja dzieci zakażonych wirusem HIV

- [64] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-034. Primary and booster vaccination course in human immunodeficiency virus (HIV) infected infants, HIV exposed uninfected infants and unexposed uninfected infants receiving the pneumococcal vaccine GSK 1024850A. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
- [65] Madhi S.A., Koen A., Jose L. et al. Primary vaccination with 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein-D conjugate vaccine [PHiD-CV] in HIV-exposed-infected, exposed-uninfected and unexposed-

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.

- uninfected South African infants. 30th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. Thessaloniki, Greece; May 8-12, 2012 (Abstract 1255) pg: 42.
- [66] Madhi S.A., Koen A., Jose L. et al. Immunisation with 10-valent pneumococcal NTHI protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) according to different schedules in HIV unexposed/uninfected South African infants. 30th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. Thessaloniki, Greece; May 8-12, 2012.
- [67] Protokół badania NCT00829010. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00829010>, październik 2013.
- [68] Wyniki badania NCT00829010. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00829010>, październik 2013.

Synflorix[®] - badania dotyczące redukcji nosicielstwa pneumokoków w nosie i gardle

- [69] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-010. A phase IIIb randomized, open, controlled study to assess the effect of prophylactic antipyretic treatment on the rate of febrile reactions following concomitant administration of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine with GSK Biologicals' Infanrix hexa vaccine in children at 3, 4 and 5 months of age and GSK Biologicals' Rotarix vaccine at 3 and 4 months of age. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
- [70] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-014 BST: 010. Prophylactic antipyretic treatment in children receiving booster dose of pneumococcal vaccine GSK1024850A and Infanrix hexa and assessment of impact of pneumococcal vaccination on nasopharyngeal carriage. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
- [71] Prymula R., Siegrist C.A., Chlibek R. et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet*. 2009; 374: 1339-1350.
- [72] Prymula R., Hanovcova I., Splino M. et al. Does prophylactic paracetamol influence the effect of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein-D conjugate vaccine (PHiD-CV) on pneumococcal pharyngeal carriage? 7-th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Izrael, 2010: March 14 - 18 (poster).
- [73] Prymula R., Hanovcova I., Splino M. et al. Impact of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on bacterial nasopharyngeal carriage. *Vaccine*. 2011; 29: 1959-1967.
- [74] Protokół badania NCT00370318. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00370318>, październik 2013.
- [75] Protokół badania NCT00496015. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00496015>, październik 2013.
- [76] Prymula R., Hanovcova I., Splino M. et al. The 10-valent pneumococcal vaccine conjugated to protein-D (PHiD-CV) reduces nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* (SP) vaccine serotypes in Czech children. Abstract presented at the 6th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID). Buenos Aires, Argentina, 19-22 November 2009.
- [77] Prymula R., Hanovcova I., Splino M. et al. Effects on serotype 6A and 6B nasopharyngeal carriage following immunization with 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein-D conjugate vaccine. Abstract presented at the 28th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Nice, France, 4-8 May 2010.
- [78] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-042 EXT: 014. Vaccination course in children primed and boosted with pneumococcal vaccine GSK 1024850A and in age-matched unprimed children. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
- [79] Prymula R., Habib A., Fanic A. et al. Long-term effect of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus Influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on nasopharyngeal bacterial carriage in Czech children. Abstract presented at the 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD), Iguacu Falls, Brazil, 11-15 March, 2012.
- [80] Prymula R., Habib A., Francois N. et al. Immunological memory and nasopharyngeal carriage in 4-year-old children previously primed and boosted with 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) with or without concomitant prophylactic paracetamol. *Vaccine*. 2013; 31: 2080-2088.
- [81] Protokół badania NCT00950833. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00950833>, październik 2013.

Prevenar 13[®] w schemacie 3+1 vs Prevenar 13[®] w schemacie 2+1

- [82] Spijkerman J., Veenhoven R.H., Wijmenga-Monsuur A.J. et al. Immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered according to 4 different primary immunization schedules in infants a randomized clinical trial. JAMA. 2013; 310(9): 930-937.

Prevenar 13[®] - populacja dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży

- [83] Martinon-Torres F., Center K.J., Czajka H. et al. Immunogenicity of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in preterm (PT) infants compared with full-term (FT) infants. E-PAS. 2013.

Synflorix[®] vs Prevenar[®] (badania do porównania pośredniego poprzez wspólny komparator szczepionki PCV7)

- [84] 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*).
- [85] 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, październik 2013.
- [86] Protokół badania NCT00307554. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00307554>, październik 2013.
- [87] 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. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
- [88] Protokół badania NCT00370396. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00370396>, październik 2013.
- [89] 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.
- [90] 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.
- [91] 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*).
- [92] 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, październik 2013.
- [93] Protokół badania NCT00307541. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00307541>, październik 2013.
- [94] 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 (*date on file*).
- [95] 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, 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.

- [96] Protokół badania NCT00334334. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00334334>, październik 2013.
- [97] Protokół badania NCT00891176. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00891176>, październik 2013.
- [98] Wyniki badania NCT00891176. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/results/NCT00891176>, październik 2013.
- [99] 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, październik 2013.
- [100] Protokół badania NCT00463437. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00463437>, październik 2013.
- [101] Wyniki badania NCT00463437. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00463437>, październik 2013.
- [102] 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.
- [103] 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, październik 2013.
- [104] 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.
- [105] 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 co-administered with routine childhood vaccines. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28: 109–118.
- [106] 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, lipiec 2013.
- [107] Protokół badania NCT00344318. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00344318>, październik 2013.
- [108] Protokół badania NCT00547248. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00547248>, październik 2013.
- [109] 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.
- [110] 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, październik 2013.
- [111] 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.
- [112] 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.
- [113] 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.
- [114] 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.
- [115] Protokół badania NCT00652951. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00652951>, październik 2013.

- [116] 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, październik 2013.
- [117] Protokół badania NCT00680914. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00680914>, październik 2013.
- [118] Wyniki badania NCT00680914. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/results/NCT00680914>, październik 2013.
- [119] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-063 BST: 036. Booster vaccination with pneumococcal vaccine GSK1024850A or *Prevena*™ co-administered with *Hiberix*™ in children primed with the same vaccines. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
- [120] Protokół badania NCT00911144. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00911144>, październik 2013.
- [121] Wyniki badania NCT00911144. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/results/NCT00911144>, październik 2013.
- [122] 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.
- [123] 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.
- [124] 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® (badania do porównania pośredniego poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7)

- [125] 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.
- [126] Protokół badania NCT00205803. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00205803>, październik 2013.
- [127] Wyniki badania NCT00205803. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00205803>, październik 2013.
- [128] 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.
- [129] Protokół badania NCT00366340. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00366340>, październik 2013.
- [130] Wyniki badania NCT00366340. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00366340>, październik 2013.
- [131] 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.
- [132] 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.
- [133] 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.
- [134] Bryant-Genevier M., Khoie T., Lee L. et al. Prevenar 13® (13vPnC): Pneumococcal 13-valent conjugate vaccine (Diphtheria CRM₁₉₇ Protein) manufactured by Wyeth Pharmaceuticals Inc. FDA Briefing Document. November 18, 2009.
- [135] Protokół badania NCT00373958. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00373958>, październik 2013.
- [136] Wyniki badania NCT00373958. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/results/NCT00373958>, październik 2013.
- [137] 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.
- [138] 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.

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.

- [139] Protokół badania NCT00474539. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00474539>, październik 2013.
- [140] Wyniki badania NCT00474539. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00474539>, październik 2013.
- [141] 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.
- [142] Protokół badania NCT00688870. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00688870>, październik 2013.
- [143] Wyniki badania NCT00688870. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/results/NCT00688870>, październik 2013.
- [144] 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.
- [145] 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.
- [146] Protokół badania 6096A1-3005 (NCT00444457). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00444457>, październik 2013.
- [147] Wyniki badania 6096A1-3005 (NCT00444457). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/results/NCT00444457>, październik 2013.
- [148] 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.
- [149] Prevenar 13. Pre-meeting package for VRBPAC Meeting. November 18, 2009 (zawiera wyniki badania klinicznego 6096A1-009).
- [150] Protokół badania 6096A1-011 (NCT00452790). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00452790>, październik 2013.
- [151] Wyniki badania 6096A1-011 (NCT00452790). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/results/NCT00452790>, październik 2013.
- [152] 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.
- [153] 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.
- [154] Protokół badania NCT00676091. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00676091>, październik 2013.
- [155] Wyniki badania NCT00676091. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00676091>, październik 2013.
- [156] 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.
- [157] Protokół badania NCT00689351. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00689351>, październik 2013.
- [158] Wyniki badania NCT00689351. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00689351>, październik 2013.
- [159] 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 27th 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.
- [160] Protokół badania NCT00368966. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00368966>, październik 2013.
- [161] Wyniki badania NCT00368966. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/results/NCT00368966>, październik 2013.
- [162] 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.
- [163] Protokół badania NCT00384059. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00384059>, październik 2013.
- [164] Wyniki badania NCT00384059. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/results/NCT00384059>, październik 2013.

- [165] 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.

Synflorix® vs Prevenar 13®

- [166] Wyniki badania klinicznego 113994. Safety, reactogenicity and immunogenicity of an investigational vaccination regimen when co-administered with DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine in healthy infants. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik, 2013.
- [167] Protokół badania NCT01204658. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01204658>, październik 2013.

B. Badania o niższej wiarygodności

Synflorix® - badania eksperymentalne

Synflorix® - schemat szczepień 2+1

- [168] Wyniki badania klinicznego 113171. Safety, reactogenicity and immunogenicity of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' investigational vaccination regimen in children aged 12-23 months at the time of first vaccination. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.

Synflorix® - kontynuacje badań (schemat szczepień 3+1)

- [169] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-009 BST: 005. A phase II, observer-blind follow-up study with two groups to assess the reactogenicity and immunogenicity of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (GSK1024850A), when either given as a booster dose in primed children or as a two-dose catch-up immunization in unprimed children. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
- [170] Protokół badania NCT00513409. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00513409>, październik 2013.
- [171] Wyniki badania NCT00513409. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00513409>, październik 2013.
- [172] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-068 BST: 032. Safety, reactogenicity and immunogenicity study of GSK Biologicals' pneumococcal vaccine GSK1024850A, given either as a booster dose or as a 2-dose catch-up immunisation in healthy Nigerian children. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
- [173] Dicko A., Santara G., Dicko Y. et al. Safety and immunogenicity of booster vaccination with 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein-D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Malian children. Abstract presented at the 29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). The Hague, The Netherlands, 7-11 June 2011.
- [174] Protokół badania NCT01153893. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01153893>, październik 2013.
- [175] Wyniki badania NCT01153893. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/results/NCT01153893>, październik 2013.
- [176] Protokół badania NCT00985465. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00985465>, październik 2013.
- [177] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-069 BST: 032. Safety, reactogenicity and immunogenicity study of GSK Biologicals' pneumococcal vaccine GSK1024850A, given either as a booster dose or as a 2-dose catch-up immunization in healthy Malian children. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
- [178] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-062 BST: 037. Booster vaccination with pneumococcal vaccine GSK1024850A in primed children and catch-up vaccination in unprimed children. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
- [179] Protokół badania NCT01030822. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01030822>, październik 2013.

Synflorix® - badania bez grupy kontrolnej (schemat szczepień 3+0)

- [180] Wyniki badania 10PN-PD-DIT-029. Primary vaccination course in children receiving the pneumococcal vaccine GSK1024850A, *InfanrixTM hexa* and *RotarixTM*. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
- [181] Ruiz-Palacios G.M., Guerrero M.L., Hernández-Delgado L. et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Mexican infants. *Hum. Vaccin.* 2011; 7: 1137-1145.

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.

- [182] Protokół badania NCT00489554. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00489554>, październik 2013.
- [183] Wyniki badania NCT00489554. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00489554>, październik 2013.
- [184] Wyniki badania 10PN-PD-DIT-031. Primary vaccination course in children receiving the pneumococcal vaccine GSK 1024850A, Infanrix hexa and Rotarix. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
- [185] Protokół badania NCT00533507. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00533507>, październik 2013.
- [186] Wyniki badania NCT00533507. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00533507>, październik 2013.
- [187] Lin T.Y., Lu C.Y., Chang L.Y. et al. Immunogenicity and safety of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine (PHiD-CV) co-administered with routine childhood vaccines in Taiwan. *J. Formos Med. Assoc.* 2012; 111: 495-503.
- [188] Protokół badania NCT00758264. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00758264>, październik 2013.
- [189] Ruiz-Palacios G.M., Huang L.-M., Lin T.-Y. et al. Immunogenicity and safety of a booster dose of the 10-valent pneumococcal *haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine coadministered with the tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and y tetanus toxoid conjugate vaccine in toddlers: A randomized trial. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32: 62-67.

Synflorix® - badanie bez komparatora (różne schematy szczepień zależnie od wieku dzieci przy pierwszym szczepieniu)

- [190] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-013. A phase IIIb, open, controlled study to evaluate the immunogenicity, safety and reactogenicity of GalaxoSmithKline (GSK) Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine when given as a catch-up immunization children older than 7 months of age or given as a 3-dose primary immunization in children before 6 months of age. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
- [191] Vesikari T., Karvonen A., Korhonen T. et al. Immunogenicity of 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine when administered as catch-up vaccination to children 7 months to 5 years of age. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30: 130-141.
- [192] Protokół badania NCT00345358. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00345358>, październik 2013.

Synflorix® - badania obserwacyjne

- [193] Rinta-Kokko H., Jokinen J., Siira L. et al. Impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) against invasive pneumococcal disease (IPD) among vaccine-eligible children in Finland. *ESPID.* 2013.
- [194] Jokinen J., Rinta-Kokko H., Siira L. et al. Indirect impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) against invasive pneumococcal disease (IPD) among unvaccinated children in Finland. *ESPID.* 2013.
- [195] Domingues C.M. Effectiveness of one or more doses of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazilian children, 2010-2011 (updated). ISPPD-8. Poster no 320. 2012.
- [196] De Wals P., Lefebvre B., Defay F. et al. Invasive pneumococcal diseases in birth cohorts vaccinated with PCV-7 and/or PHiD-CV in the province of Quebec, Canada. *Vaccine.* 2012; 30: 6416-6420.
- [197] De Wals P. Invasive pneumococcal diseases in birth cohorts vaccinated with PCV-7 and/or PHiD-CV in Quebec: an update. *ESPID* 2013.

Prevenar 13® - badanie obserwacyjne

- [198] Picazo J., Ruiz-Contreras J., Casado-Flores J. et al. Expansion of serotype coverage in the universal pediatric vaccination calendar: short-term effects on age- and serotype-dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations in Madrid, Spain. *Clin. Vaccine Immunol.* 2013; 20: 1524-1530.
- [199] Picazo J., Ruiz-Contreras J., Casado-Flores J. et al. First impact data of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (pcv13) on invasive pneumococcal disease in Madrid, 2010-2011 (HERACLES study). Poster no 189. ISPPD-8, 2012. http://isppd.ekconnect.co/ISPPD_297/poster_22229/program.aspx.

Prevenar 13[®] - badanie opisowe

- [200] Martinelli D., Pedalino B., Cappelli M.G. et al. Toward the 13-valent pneumococcal conjugate universal vaccination: effectiveness in the transition era between PCV7 and PCV13 in Italy, 2010-2013. Hum. Vaccin. Immunother. 2013; 10. https://www.landesbioscience.com/article/26650/full_text/#load/toc/all, październik 2013.

C. Badania nieopublikowane (będące w trakcie lub z trwającą rekrutacją lub z nieopublikowanymi wynikami)

Synflorix[®]

- [201] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01248988>, październik 2013.
[202] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01046097>, październik 2013.
[203] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01694329>, październik 2013.
[204] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01803425>, październik 2013.
[205] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01746108>, październik 2013.

Synflorix[®] vs inna szczepionka

- [206] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01028326>, październik 2013.
[207] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01235949>, październik 2013.
[208] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01175083>, październik 2013.
[209] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00169481>, październik 2013.
[210] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00307567>, październik 2013.

Synflorix[®] vs Prevenar 13[®]

- [211] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01174849>, październik 2013.
[212] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01443416>, październik 2013.
[213] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01641133>, październik 2013.
[214] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01619462>, październik 2013.
[215] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01735084>, październik 2013.
[216] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01616459>, październik 2013.

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

- [217] Charakterystyka Produktu Leczniczego - Synflorix[®].
[217a] CHMP. Summary of opinion (post authorisation). Synflorix[®]. 24 October 2013.
[218] Charakterystyka Produktu Leczniczego - Prevenar 13[®].

EPAR

- [219] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa - Synflorix[®].
[220] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa - Prevenar 13[®].

Inne doniesienia (opracowania wtórne, badania o niższej wiarygodności)

- [221] Mahajan D., Roomiani I., Gold M.S. et al. Annual report: surveillance of adverse effect events following immunisation in Australia, 2009. [www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi3403-pdf-cnt.htm/\\$FILE/cdi3403d.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi3403-pdf-cnt.htm/$FILE/cdi3403d.pdf), październik 2013.

E. Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, meta-analizy, raporty HTA, analizy zbiorcze)

- [222] Lucero M., Dulalia V.E., Nillos L.T. et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. Cochrane Database Syst. Rev. 2009; 4: CD004977.

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.

- [223] Jansen A.G., Hak E., Veenhoven R.H. et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010, Issue 10. Art. No.: CD001480. DOI: 10.1002/14651858.CD001480.pub3.
- [224] Louie J., Rutherford G. Pneumococcal vaccine for prevention of *Streptococcus pneumoniae* infection in HIV infected persons. (Protocol). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009, Issue 1. Art. No.: CD002236. DOI: 10.1002/14651858.CD002236.
- [225] Croxtall J.D., Keating G.M. Pneumococcal polysaccharide protein D-conjugate vaccine (Synflorix®; PHiD-CV). *Paediatr. Drugs.* 2009; 11: 349 - 357.
- [226] Knuf M., Szenborn L., Moro M. et al. Immunogenicity of routinely used childhood vaccines coadministered with the 10-valent Pneumococcal Non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28: 97–108.
- [227] Pavia M., Bianco A., Nobile C.G. et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: A meta-analysis. *Pediatrics.* 2009; 123: e1103-e1110.
- [228] Dinleyici E.C., Yargic Z.A. Pneumococcal conjugated vaccine: PHiD-CV. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2009; 9: 1063-1074.
- [229] McIntosh E.D., Reinert R.R. Global prevailing and emerging pediatric pneumococcal serotypes. *Expert. Rev. Vaccines.* 2011; 10: 109-129.
- [230] Lin T.Y., Shah N.K., Brooks D. et al. Summary of invasive pneumococcal disease burden among children in the Asia-Pacific region. *Vaccine.* 2010; 28: 7589-7605.
- [231] Theodoratou E., Johnson S., Jhass A. et al. The effect of *Haemophilus influenzae* type b and pneumococcal conjugate vaccines on childhood pneumonia incidence, severe morbidity and mortality. *Int. J. Epidemiol.* 2010; 39 (Suppl. 1): 172-185.
- [232] Oosterhuis-Kafeja F., Beutels P., Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998-2006). *Vaccine.* 2007; 25: 2194-2212.
- [233] Ciapponi A., García Martí S., Rey-Ares L. et al. Interchangeability between pneumococcal conjugate vaccines and schemes. *Value in Health.* 2011; A535-A570.
- [234] Ruckinger S., Dagan R., Albers L. et al. Immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccines in infants after two or three primary vaccinations: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2011; 29: 9600-9606.
- [235] Scott P., Egger M., Rutjes A.W. et al. Systematic review of pneumococcal conjugate vaccine schedules: executive summary of findings about reduced dose schedules. Summary for SAGE Meeting, November 2010: preliminary data.
- [236] Scott P., Rutjes A.W., Bermetz L. et al. Comparing pneumococcal conjugate vaccine schedules based on 3 and 2 primary doses: Systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2011; 29: 9711-9721.
- [237] Raport CHMP, 2010. Assessment report, Synflorix®.
- [238] Raport CHMP, 2011. Assessment report, Synflorix®.
- [239] Raport Health Canada, 2009. Summary basis of decision Synflorix®.
- [240] Raport FDA, 2009. FDA Briefing Document. Prevenar 13®.
- [241] Mrkvan T., Hoet B., Adegbola R.A. et al. Serotype 19A and the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV): lessons learned to date. *ESPID.* 2013.
- [242] Adegbola R., Mrkvan T., Ruiz Guñazú J. et al. Impact of pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccines on nasopharyngeal carriage: experience from clinical and epidemiological studies. *ESPID.* 2013.
- [243] Raport CHMP. Assessment report for Synflorix. 2009.
- [244] Raport CHMP. Assessment report. Synflorix. 2010.

F. Badania wykluczone z analizy klinicznej

- [245] Hausdorff W.P., Dagan R., Beckers F. et al. Estimating the direct impact of new conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease. *Vaccine.* 2009; 27: 7257-7269.
- [246] Wuorimaa T., Käyhty H. Current state of pneumococcal vaccines. *Scand. J. Immunol.* 2002; 56: 111-129.
- [247] Straetemans M., Sanders E.A., Veenhoven R.H. et al. Pneumococcal vaccines for preventing otitis media. *Cochrane*

- Database Syst. Rev. 2004; (1): CD001480.
- [248] Dagan R., Frasch C. Clinical characteristics of a novel 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine candidate (PHiD-CV). Introduction. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28(4 Suppl): S63-65.
- [249] Domínguez A., Ciruela P., García-García J.J. et al. Effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in the prevention of invasive pneumococcal disease in children aged 7-59 months. A matched case-control study. *Vaccine.* 2011; 29: 9020-9025.
- [250] Scott J.A., Ojal J., Ashton L. et al. Pneumococcal conjugate vaccine given shortly after birth stimulates effective antibody concentrations and primes immunological memory for sustained infant protection. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 53: 663-670.
- [251] van den Biggelaar A.H., Pomat W., Bosco A. et al. Pneumococcal conjugate vaccination at birth in a high-risk setting: no evidence for neonatal T-cell tolerance. *Vaccine.* 2011; 29: 5414-5420.
- [252] Russell F.M., Balloch A., Licciardi P.V. 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.
- [253] Russell F.M., Carapetis J.R., Burton R.L. et al. Opsonophagocytic activity following a reduced dose 7-valent pneumococcal conjugate vaccine infant primary series and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 12 months of age. *Vaccine.* 2011; 29: 535-544.
- [254] Russell F.M., Carapetis J.R., Satzke C. et al. Pneumococcal nasopharyngeal carriage following reduced doses of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine booster. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010; 17: 1970-1976.
- [255] Russell F.M., Licciardi P.V., Balloch A. et al. Safety and immunogenicity of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 12 months of age, following one, two, or three doses of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in infancy. *Vaccine.* 2010; 28: 3086-3094.
- [256] Russell F.M., Balloch A., Tang M.L. Immunogenicity following one, two, or three doses of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine.* 2009; 27: 5685-5691.
- [257] Leonardi M., Bromberg K., Baxter R. et al. Immunogenicity and safety of MMRV and PCV-7 administered concomitantly in healthy children. *Pediatrics.* 2011; 128: e1387-1394.
- [258] Miller E., Andrews N., Waight P. et al. Safety and immunogenicity of coadministering a combined meningococcal serogroup C and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and measles, mumps, and rubella vaccine at 12 months of age. *Clin. Vaccine Immunol.* 2011; 18: 367-372.
- [259] Bernstein H.H., Noriega F. M5A07 Pentacel Study Group. Immunogenicity and safety of a combined diphtheria, tetanus, 5-component acellular pertussis, inactivated poliomyelitis, *Haemophilus* type b conjugate vaccine when administered concurrently with a pneumococcal conjugate vaccine: a randomized, open-label, phase 3 study. *Vaccine.* 2011; 29: 2212-2221.
- [260] Scheifele D.W., Halperin S.A., Ochnio J.J. et al. Immunologic considerations for the timing of the booster dose of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in young children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2007; 26: 387-392.
- [261] Scheifele D.W., Halperin S.A., Smith B. et al. Assessment of the compatibility of co-administered 7-valent pneumococcal conjugate, DTaP-IPV/PRP-T Hib and hepatitis B vaccines in infants 2-7 months of age. *Vaccine.* 2006; 24: 2057-2064.
- [262] Schmitt H.J., Faber J., Lorenz I. et al. The safety, reactogenicity and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7VPnC) concurrently administered with a combination DTaP-IPV-Hib vaccine. *Vaccine.* 2003; 21: 3653-3662.
- [263] Le T.M., Rovers M.M., Veenhoven R.H. et al. Effect of pneumococcal vaccination on otitis media with effusion in children older than 1 year. *Eur. J. Pediatr.* 2007; 166(10): 1049-1052.
- [264] van Kempen M.J., Vermeiren J.S., Vaneechoutte M. et al. Pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media: a therapeutic alternative? *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2006; 70(2): 275-285.
- [265] Bogaert D., Veenhoven R.H., Ramdin R. et al. Pneumococcal conjugate vaccination does not induce a persisting mucosal IgA response in children with recurrent acute otitis media. *Vaccine.* 2005; 23(20): 2607-2613.

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.

- [266] Choo S., Seymour L., Morris R. et al. Immunogenicity and reactogenicity of a pneumococcal conjugate vaccine administered combined with a haemophilus influenzae type B conjugate vaccine in United Kingdom infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000; 19(9): 854-862.
- [267] Choo S., Zhang Q., Seymour L. et al. Primary and booster salivary antibody responses to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants. *J. Infect. Dis.* 2000; 182(4): 1260-1263.
- [268] Miernyk K.M., Parkinson A.J., Rudolph K.M. et al. Immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Apache and Navajo Indian, Alaska native, and non-native American children aged <2 years. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31(1): 34-41.
- [269] van Gils E.J., Veenhoven R.H., Rodenburg G.D. et al. Effect of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage with *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in a randomized controlled trial. *Vaccine.* 2011; 29(44): 7595-7598.
- [270] Rodenburg G.D., van Gils E.J., Veenhoven R.H. et al. Lower immunoglobulin G antibody responses to pneumococcal conjugate vaccination at the age of 2 years after previous nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*. *J. Pediatr.* 2011; 159(6): 965-970.
- [271] van Gils E.J., Veenhoven R.H., Hak E. et al. Effect of reduced-dose schedules with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal pneumococcal carriage in children: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 302(2): 159-167.
- [272] Van Gils E.J.M., Veenhoven R.H., Hak E. et al. Pneumococcal conjugate vaccination and nasopharyngeal acquisition of pneumococcal serotype 19A strains. *JAMA.* 2010; 304: 1099-1106.
- [273] Hoberman A., Paradise J.L., Shaikh N. et al. Pneumococcal resistance and serotype 19A in Pittsburgh-area children with acute otitis media before and after introduction of 7-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin. Pediatr. (Phila).* 2011; 50(2): 114-120.
- [274] Frazao N., Sa-Leao R., de Lencastre H. Impact of a single dose of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on colonization. *Vaccine.* 2010; 28: 3445-3452.
- [275] Frazao N., Brito-Avo A., Simas C. et al. Effect of the seven-valent conjugate pneumococcal vaccine on carriage and drug resistance of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children attending day-care centers in Lisbon. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; 24: 243-252.
- [276] Stoehr G.A., Rose M.A., Eber S.W. et al. Immunogenicity of sequential pneumococcal vaccination in subjects splenectomised for hereditary spherocytosis. *Br. J. Haematol.* 2006; 132(6): 788-790.
- [277] Rose M., Hey C., Kujumdshiev S. et al. Immunogenicity of pneumococcal vaccination of patients with cochlear implants. *J. Infect. Dis.* 2004; 190(3): 551-557.
- [278] O'Brien K.L., Swift A.J., Winkelstein J.A. et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM(197) among infants with sickle cell disease. Pneumococcal Conjugate Vaccine Study Group. *Pediatrics.* 2000; 106(5): 965-972.
- [279] Schuerman L. et al. Prevention of invasive pneumococcal disease and meningitis with PHiD-CV when used according to a 2+1 schedule. Abstract presented at the Meningitis Research Foundation Conference (MRFC). London, UK, 11-12 November 2009.
- [280] Prymula R. et al. Limited clinical benefit but reduced antibody responses to paediatric vaccines following prophylactic paracetamol administration. Abstract presented at the 4th Europaediatrics, Moscow, Russia, 03-06 July 2009.
- [281] Lagos R. et al. Reactogenicity and immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) candidate co-administered with infanrix HEXA™ in Chilean infants. Poster presented at the 6th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD), Reykjavik, Iceland, 8-12 June 2008.
- [282] Schuerman L. et al. Population variability in antibody responses following pneumococcal conjugate vaccination: experience with the non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). Abstract presented at the 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD). Tel Aviv, Israel, 14-18 March 2010.

- [283] Schuerman L. et al. Population variability of opsonophagocytic activity following 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate (PHiD-CV) vaccination more limited than antibody responses. Abstract presented at the 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD). Tel Aviv, Israel, 14-18 March 2010.
- [284] Dicko A. et al. Immunogenicity and Safety of the 10-Valent Pneumococcal Non-Typeable *Haemophilus Influenzae* Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) following Primary Vaccination in Mali. Abstract presented at the International Pediatric Association (IPA) / 26th International Congress of Pediatrics (ICP). Johannesburg, South Africa, 4-9 August 2010.
- [285] Odusanaya O.O. et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) administered in Nigerian infants. Abstract presented at the 27th Annual Scientific Conference of Association of Public Health Physicians of Nigeria. Abuja, Nigeria, 7-10 March 2011.
- [286] Dicko A. et al. Immunogenicity and safety of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein-D conjugate vaccine (PHiD-CV) primary vaccination in Malian and Nigerian infants. Abstract presented at the 29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). The Hague, The Netherlands, 7-11 June 2011.
- [287] Lalwani S. et al. Immunogenicity and safety profile of a 3-dose primary vaccination with pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein-D conjugate vaccine in Indian infants. Abstract presented at the 48th National Conference of Indian Academy of Pediatrics (Pedicon). Jaipur, India, 19-23 January 2011.
- [288] Vesikari T. et al. Immunogenicity and safety of a Measles-Mumps-Rubella-Varicella (MMRV) vaccine co-administered with pediatric vaccines in children aged 11-14 months. Abstract presented at the 26th Annual Meeting of the ESPID. Graz, Austria, 13-17 May 2008.
- [289] Vesikari T. et al. 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein-D conjugate vaccine (PHiD-CV) booster co-administered with MMRV vaccine in children aged 12-18 months. Abstract presented at the 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD). Tel Aviv, Israel, 14-18 March 2010.
- [290] Knuf M. et al. Safety and reactogenicity of the new 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). Abstract presented at the 6th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD), Reykjavik, Iceland, 8-12 June 2008.
- [291] Tejedor J.C. et al. Co-administration of the new 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiDCV) with other routine paediatric vaccines. Abstract presented at the 6th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD), Reykjavik, Iceland, 8-12 June 2008.
- [292] Wysocki J. et al. Immunogenicity of the new 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiDCV) in infants after 3-dose priming before 6 months of age. Abstract presented at the 6th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD), Reykjavik, Iceland, 8-12 June 2008.
- [293] Hausdorff W.P. et al. Estimation of the direct impact of a 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine (PHiD-CV) candidate against invasive pneumococcal disease (IPD). Abstract presented at the 6th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD), Reykjavik, Iceland, 8-12 June 2008.
- [294] Schuerman L. et al. Immune responses to the non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) appear not influenced by co-administration with DTPw-combination vaccine. Abstract presented at the 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD). Tel Aviv, Israel, 14-18 March 2010.
- [295] Bernal N. et al. Antibody responses following administration of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine (PHiD-CV) in Filipino infants. Abstract presented at the 13th International Congress on Infectious Diseases (ICID), Kuala Lumpur, Malaysia, 19-22 June 2008.
- [296] Hausdorff W.P. et al. Impact estimate of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on nvasive Pneumococcal Disease (IPD) in Middle East and Asian Countries. Abstract presented at the 13th International Congress on Infectious Diseases (ICID), Kuala Lumpur, Malaysia, 19-22 June 2008.

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.

- [297] Bernal N. et al. Safety and reactogenicity of a 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Filipino infants. Abstract presented at the 13th International Congress on Infectious Diseases (ICID), Kuala Lumpur, Malaysia, 19-22 June 2008.
- [298] Bernal N. et al. Immunogenicity of a 10 valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine (PHiD-CV) co-administered with routine paediatric vaccines in Asian infants. Abstract presented at the 3rd Vaccine Congress. Singapore, Singapore, 4-6 October 2009.
- [299] Bernal N. et al. Primary and booster vaccination with 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein-D conjugate vaccine (PHiD-CV) co-administered with DTPw-HBV/Hib and polio vaccines. Abstract presented at the 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD). Tel Aviv, Israel, 14-18 March 2010.
- [300] Poolman J. et al. Anti-pneumococcal serotype 19F/A antibody functionality is influenced by the vaccine conjugation method. Abstract presented at the PHAA, 12th National Immunisation Conference. Adelaide, Australia, 17-19 August 2010.
- [301] Nancy B. et al. Booster dose of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine (PHiD-CV) administered to children in the Philippines: antibody responses and safety. Abstract presented at the 13th Asian Pacific Congress of Pediatrics (APCP). Shanghai, China, 14-18 October 2009.
- [302] Kim J.S. et al. Safety and reactogenicity of primary vaccination with 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Korean infants. Abstract presented at the 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD). Tel Aviv, Israel, 14-18 March 2010.
- [303] Kim C.H. et al. Immunogenicity of a 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine (PHiD-CV) and co-administered vaccines following primary vaccination in Asian infants. Abstract presented at the 5th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases (ACPID). Taipei, Taiwan, 23-26 September 2010.
- [304] Kim C.H. et al. Immunogenicity and safety of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Korean children. Abstract presented at the Korean Society of Pediatric Infectious Diseases - 2011 Spring Conference. Seoul, South Korea, 7-11 June 2011.
- [305] Kim K.H. et al. Immunogenicity of booster vaccination with 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein d conjugate vaccine (PHiD-CV) in Korean children. Abstract presented at the 8th International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance (ISAAR). Seoul, Republic of Korea, 6-8 April 2011.
- [306] Kim J.S. et al. Safety and reactogenicity of booster vaccination with 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein d conjugate vaccine (PHiD-CV) in Korean children. Abstract presented at the 8th International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance (ISAAR). Seoul, Republic of Korea, 6-8 April 2011.
- [307] Kim C.H. et al. Immunogenicity and safety of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Korean children. Abstract presented at the Korean Society of Pediatric Infectious Diseases - 2011 Spring Conference. Seoul, South Korea, 7-11 June 2011.
- [308] Van Den Bergh M.R. et al. Collaboration between academia and pharma in the design and conduct of a vaccine trial by incorporation of mutual scientific interests. Abstract presented at the 29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). The Hague, The Netherlands, 7-11 June 2011.
- [309] Dagan R., Patterson S., Juergens C. et al. Efficacy of 13-valent versus 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13; PCV7) in preventing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial in Israel. 30th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. Thessaloniki, Greece; May 8-12, 2012 (Abstract 471) pg: 39.
- [310] Lim F.S., Tan K.K., Chan P.C. et al. IMMUNOGENICITY OF A 3-DOSE PRIMARY SERIES OF THE PNEUMOCOCCAL NON-TYPEABLE HAEMOPHILUS INFLUENZAE PROTEIN-D CONJUGATE VACCINE (PHiD-CV) IN HEALTHY MALAYSIAN AND SINGAPOREAN INFANTS. Presented at the 32nd Malaysian Pediatric Association Annual Congress, 15 - 17 October 2010, Kuala Lumpur, Malaysia.

- [311] Lagos R. et al. 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine (PHiD-CV) given as booster dose or 2-dose catch-up in Chilean children. Abstract presented at the 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD). Tel Aviv, Israel, 14-18 March 2010.
- [312] Silfverdal S.A. et al. Immunogenicity and reactogenicity of 2-dose catch-up vaccination with 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus Influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) during the fourth year of life. Abstract presented at the 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD), Iguazu Falls, Brazil, 11-15 March, 2012.
- [313] Prymula R., Habib A., Fanic A. et al. Immune memory 2-3 years after vaccination with pneumococcal non-typable *Haemophilus influenzae* protein-D conjugate vaccine (PHiD-CV), with or without prophylactic paracetamol. 30th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. Thessaloniki, Greece; May 8-12, 2012 (Abstract 96) pg: 41.
- [314] Ruiz-Palacios G. et al. Immunogenicity, safety and reactogenicity of the new 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine (PHiD-CV) in Mexican infants. Abstract presented at the XIII Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica (SLIPE). Guayaquil, Ecuador, 12-15 August 2009.
- [315] Bernal N. et al. Immunogenicity of a 10 valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine (PHiD-CV) co-administered with routine paediatric vaccines in Asian infants. Abstract presented at the 3rd Vaccine Congress. Singapore, Singapore, 4-6 October 2009.
- [316] Kim C.H. et al. Immunogenicity of a 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine (PHiD-CV) and co-administered vaccines following primary vaccination in Asian infants. Abstract presented at the 5th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases (ACPID). Taipei, Taiwan, 23-26 September 2010.
- [317] Brak autorów. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Prescrire Int.* 2011; 20(112): 5-7, 9.
- [318] Brak autorów. An expanded pneumococcal vaccine (prevnar 13) for infants and children. *Med. Lett. Drugs Ther.* 2010; 52(1345): 67-68.
- [319] Block S. Safety and Immunogenicity of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Pediatric Academic Society.* 2007; <http://www.abstracts2view.com/pas/> NO: 5735.2.
- [320] Frenck R. Jr., Thompson A., Yeh S.H. et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children previously immunized with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30(12): 1086-1091.
- [321] Dagan R., Goldblatt D., Maleckar J.R. et al. Reduction of antibody response to an 11-valent pneumococcal vaccine coadministered with a vaccine containing acellular pertussis components. *Infect. Immun.* 2004; 72(9): 5383-5391.
- [322] Spoulou V.I., Tsoumas D.L., Papaevangelou V.G. et al. Immunogenicity and immunological memory induced by a 7-valent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in symptomatic HIV-1 infected children. *Vaccine.* 2005; 23: 5289-5293.
- [323] Liakou C.D., Askiti V., Mitsioni A. et al. Safety, immunogenicity and kinetics of immune response to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Vaccine.* 2011; 29(40): 6834-6837.
- [324] Farmaki E., Kanakoudi-Tsakalidou F., Spoulou V. et al. The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine.* 2010; 28(31): 5109-5113.
- [325] Torzillo P.J., Gratten M. Conjugate pneumococcal vaccines for aboriginal children in Australia. *Med. J. Aust.* 2000; 173 (Suppl): S51-53.
- [326] Mulholland E.K. Conjugate pneumococcal vaccines: an overview. *Med. J. Aust.* 2000; 173 (Suppl): S48-50.
- [327] No authors listed. A 10-valent conjugate vaccine for some countries. *Prescrire Int.* 2011; 20(112): 8.
- [328] Reinert P., Benkerrou M., de Montalembert M. et al. Immunogenicity and safety of a pneumococcal conjugate 7-valent vaccine in infants with sickle cell disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2007; 26(12): 1105-1109.
- [329] de Aristegui F.J., Cos A.B., Zurimendi C.A. et al. Evaluation of the safety and immunogenicity of pneumococcal seven-valent conjugate vaccine (Prevenar) administered in previously unvaccinated Spanish children aged 24 to 36 months. *Vaccine.* 2005; 23(16): 1917-1922.
- [330] Schuerman L., Borys D., Hoet B. et al. Prevention of otitis media: now a reality? *Vaccine.* 2009; 27: 5748-5754.

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.

- [331] De Wals P., Erickson L., Poirier B. et al. How to compare the efficacy of conjugate vaccines to prevent acute otitis media? *Vaccine*. 2009; 27: 2877-2883.
- [332] Forsgren A., Riesbeck K., Janson H. Protein D of *Haemophilus influenzae*: a protective nontypeable *H. influenzae* antigen and a carrier for pneumococcal conjugate vaccines. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46: 726-731.
- [333] Reinert R.R. Pneumococcal conjugate vaccines--a European perspective. *Int. J. Med. Microbiol.* 2004; 294: 277-294.
- [334] Poolman J.T., Frasch C.E., Käyhty H. et al. Evaluation of pneumococcal polysaccharide immunoassays using a 22F adsorption step with serum samples from infants vaccinated with conjugate vaccines. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010; 17: 134-142.
- [335] Paradiso P. Essential criteria for evaluation of pneumococcal conjugate vaccine candidates. *Vaccine*. 2009; 27 (Suppl. 3): C15-18.
- [336] van Heerbeek N., Straetemans M., Wiertsema S.P. et al. Effect of combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination on recurrent otitis media with effusion. *Pediatrics*. 2006; 117(3): 603-608.
- [337] Reinert P., Guy M., Girier B. et al. The safety and immunogenicity of an heptavalent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (Prevenar) administered in association with a whole-cell pertussis-based pediatric combination vaccine (DTP-IPV/PRP-T) to French infants with a two-, three-, and four-month schedule. *Arch. Pediatr.* 2003; 10(12): 1048-1055.
- [338] Blum M.D., Dagan R., Mendelman P.M. et al. A comparison of multiple regimens of pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine in toddlers. *Vaccine*. 2000; 18(22): 2359-2367.
- [339] Veenhoven R., Bogaert D., Uiterwaal C. et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet*. 2003; 361(9376): 2189-2195.
- [340] Bogaert D., Veenhoven R.H., Sluifster M. et al. Molecular epidemiology of pneumococcal colonization in response to pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43(1): 74-83.
- [341] Veenhoven R.H., Bogaert D., Schilder A.G. et al. Nasopharyngeal pneumococcal carriage after combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination in children with a history of recurrent acute otitis media. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39(7): 911-919.
- [342] Brouwer C.N., Maille A.R., Rovers M.M. et al. Effect of pneumococcal vaccination on quality of life in children with recurrent acute otitis media: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2005; 115(2): 273-279.
- [343] Ghaffar F., Barton T., Lozano J. et al. Effect of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in the first 2 years of life. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39(7): 930-938.
- [344] Lakshman R., Murdoch C., Race G. et al. Pneumococcal nasopharyngeal carriage in children following heptavalent pneumococcal conjugate vaccination in infancy. *Arch. Dis. Child.* 2003; 88(3): 211-214.
- [345] Kim N.H., Lee J., Lee S.J. et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (diphtheria CRM(197) protein conjugate; Prevenar) in Korean infants: differences that are found in Asian children. *Vaccine*. 2007; 25(45): 7858-7865.
- [346] Ota M.O., Akinsola A., Townend J. et al. The immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of fewer doses of conjugate pneumococcal vaccine immunization schedule. *Vaccine*. 2011; 29(16): 2999-3007.
- [347] Whitney C.G., Pilishvili T., Farley M.M. et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet*. 2006; 368(9546): 1495-1502.
- [348] Vesikari T et al. Efficacy of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein-D conjugate vaccine (PHiD-CV) against carriage and acute otitis media (AOM): design of a cluster-randomised trial. Abstract presented at the 8th Biennial International Symposium on Pneumococci & Pneumococcal Diseases (ISPPD), Foz de Iguacu, Brazil, 11-15 March 2012.
- [349] Vesikari T et al. Effectiveness of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine against acute otitis media. Abstract presented at the 52nd Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, 9-12 September, 2012.
- [350] Pomat W.S., van den Biggelaar A.H.J., Phuanukoonnon S. et al. Safety and Immunogenicity of Neonatal Pneumococcal

- Conjugate Vaccination in Papua New Guinean Children: A Randomised Controlled Trial. PLoS ONE. 2013; 8: 2 Article Number: e56698.
- [351] Badanie 10PN-PD-DIT-004 (brak danych bibliograficznych).
- [352] Badanie Undeca-PN-037 (brak danych bibliograficznych).
- [353] Badanie 10PN-PD-DIT-070 (brak danych bibliograficznych).
- [354] Pneumococcal Surveillance Program Quebec, 2010 report, Laboratoire de santé publique du Québec.
- [355] Wong et al. IDWeek 2012, abstract 503.
- [356] Santos et al. ICAAC 2012, poster G-861.
- [357] SIREVAII annual reports 2008-2011.
- [358] Jokinen et al. ISPPD 2012, poster 165.
- [359] O'Grady K.A.F., Grimwood K., Cripps A. et al. Does a 10-valent pneumococcal-Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine prevent respiratory exacerbations in children with recurrent protracted bacterial bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis: Protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2013; 14:1 Article Number: 282.
- [360] Diez-Domingo J., Gurtman A., Bernaola E. et al. Evaluation of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and concomitant meningococcal group C conjugate vaccine in healthy infants and toddlers in Spain. *Vaccine*. 2013.
- [361] Dagan R., Patterson S., Juergens C. et al. Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: A randomized double-blind trial. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 57(7): 952-962.
- [362] Silfverdal S.A. Flodmark C.E. Rombo L. et al. 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in children partially immunized with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7): A phase 3, open-label trial. *Vaccine*. 2013; 31(9): 1284-1292.
- [363] Singleton R., Wenger J., Klejka J.A. et al. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for invasive pneumococcal disease in Alaska native children: results of a clinical trial. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32(3): 257-263.
- [364] Riva E, Salvini F, Garlaschi ML, et al. The status of invasive pneumococcal disease among children younger than 5 years of age in north-west Lombardy, Italy. *BMC Infect. Dis.* 2012; 12: 106.
- [365] De Serres G, Plishvili T, Link-Gelles R, et al. Use of surveillance data to estimate the effectiveness of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children less than 5 years of age over a 9 year period. *Vaccine*. 2012; 30: 4067-4072.
- G. Publikacje wykorzystane w części opisowej analizy klinicznej**
- [366] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), <http://www.aotm.gov.pl>, październik 2013.
- [367] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org, październik 2013.
- [368] 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.
- [369] Analiza problem decyzyjnego opracowana przez ██████████, lipiec-październik 2013. Zastosowanie szczepionki przeciw pneumokokom, polisacharydowej, skoniugowanej, adsorbowanej, 10-walentnej (PHiD-CV; Synflorix®) w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych.
- [370] Beutels P., Van Damme P., Oosterhuis-Kafeja F. Effects and costs of pneumococcal conjugate vaccination of Belgian children. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2006. KCE reports 33C (D/2006/10.273/53).
- [371] Salamon-Słowińska D., Szumińska-Napiontek E., Wysocki J. Inwazyjne zakażenia *Streptococcus pneumoniae* u dzieci. *Przew. Lek.* 2005; 8: 28-30.
- [372] Albrecht P. Znaczenie oraz profilaktyka zakażeń pneumokokowych w populacji dziecięcej. *Prakt. Lek.* 2007 (26) s.11, 13-14, bibliogr. 22 poz., sum.

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.

- [373] Kmiecik T., Otocka-Kmiecik T., Gorska-Ciebiada M. et al. Profilaktyka zakażeń pneumokokowych u ludzi w wieku podeszłym. *Geriatrics*. 2010; 4: 252-258.
- [374] Czerniak T., Szenborn L. Nowe szczepionki dopuszczone do obrotu w Polsce w latach 2008–2010. *Przew. Lek.* 2010; 5: 17-21.
- [375] 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.
- [376] Grzesiowski P., Skoczyńska A., Albrecht P. et al. Polish Pediatric IPD Group: Invasive pneumococcal disease in children up to 5 years of age in Poland. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2008; 27: 883–885.
- [377] Albrecht P. [Komentarz do artykułu pt. Zakażenia pneumokokowe]. *Pediatr. Dypł.* 2010; 14(5): 63-66, il., bibliogr. 22 poz. - Na str. 54-63 tł. artykuł z czas. *Pediatrics in Review*. 2009; 30(5): 155-164.
- [378] Żydak J., Nowicka E., Sebiguli-Marishekome A. et al. Inwazyjna choroba pneumokokowa – zapobieganie i leczenie. *Lekarz*. 2008; 5: 96-108.
- [379] Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 29 października 2012 roku w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2013. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/78/akt.pdf, październik 2013.
- [380] Szczapa J., Jackowska T., Szenborn L. et al. Szczepienia dzieci przedwcześnie urodzonych oraz z małą urodzeniową masą ciała. Zalecenia ekspertów. *Ped. Pol.* 2011; 86: 506-516.
- [381] Fletcher M., Laufer D.S., McIntosh E.D. et al. Controlling invasive pneumococcal disease: is vaccination of at-risk groups sufficient? *Int. J. Clin. Pract.* 2006; 60(4): 450–456.
- [382] 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 (4 Suppl.): S66-76.
- [383] Ślusarczyk J. Stosowanie szczepionek przeciw pneumokokom w aspekcie zdrowia publicznego. *Zakażenia*. 2010; 10(4): 112-118.
- [384] Załącznik do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 29 października 2012 r. (poz. 71). Program Szczepień Ochronnych na rok 2013.
- [385] <http://www.urpl.gov.pl/pl-urzedowy-wykaz-produktow-leczniczych>, październik 2013.
- [386] Charakterystyka Produktu Leczniczego PNEUMO 23®.
- [387] Charakterystyka Produktu Leczniczego PNEUMOVAX 23®.
- [388] szczepienia.pzh.gov.pl/main.php?p=3&id=137&sz=1020&to=szczepionka, październik 2013.
- [389] Hryniewicz W., Ozorowski T., Radzikowski A. et al. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2010. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków.
- [390] Sulikowska A., Grzesiowski P., Sadowy E. et al. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* isolated from the nasopharynxes of asymptomatic children and molecular analysis of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* strain replacement in the nasopharynx. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42: 3942-3949.
- [391] Radzikowski A., Albrecht P. 10-walentna szczepionka przeciw pneumokokowa skoniugowana z białkiem D z nietypowalnej pałeczki hemofilnej (PHiD-CV). Nowa koncepcja – perspektywa na przyszłość? *Pediatrics Polska*. 2011; 86: 360-371.
- [392] Patrzalek M., Albrecht P., Sobczyński M. Significant decline in pneumonia admission rate after the introduction of routine 2+1 dose schedule heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in children under 5 years of age in Kielce, Poland. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2010; 29: 787-792.
- [393] Prymula R., Schuerman L. 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* PD conjugate vaccine: Synflorix™. *Expert. Rev. Vaccines* 2009; 11: 1479-1500.
- [394] Vestreim D.F., Lovoll O., Aaberge I.S. et al. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine*. 2008; 26: 3277-3281.
- [395] Durando P., Crovari P., Ansaldi F. et al. Universal childhood immunisation against *Streptococcus pneumoniae*: the five-year experience of Liguria Region, Italy. *Vaccine*. 2009; 27: 3459-3462.

16. Bibliografia

- [396] Whitney C., et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet*, 2006; 368: 1495 – 1502.
- [397] WHO, World Health Organization. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. Replacement of: TRS 927, Annex 2. WHO Technical Report Series, 2009.
- [398] WHO, World Health Organization. WHO Workshop on Standardization of Pneumococcal Opsonophagocytic Assay. 2007. Geneva, Switzerland, 25-26 January.
- [399] Henckaerts I., Durant N., De Grave D., et al. Validation of a routine opsonophagocytosis assay to predict invasive pneumococcal disease efficacy of conjugate vaccine in children. *Vaccine*, 2007; 25(13): 2518 - 2527.
- [400] Romero-Steiner S., Frasch C.E., Carlone G., et al. Use of opsonophagocytosis for serological evaluation of pneumococcal vaccines. *Clin Vaccine Immunol*, 2006; 13(2): 165 - 169.
- [401] Jędryś-Gałka J., Działak P., Ochmański W., et al. Szczepienia przeciwko pneumokokowemu zapaleniu płuc - wskazania i skuteczność. *Przew Lek*, 2002; 5(3): 76 - 79.
- [402] Dobrzańska A., Chybicka A., Grzesiowski P., et al. Stanowisko Grupy Ekspertów w sprawie szczepienia dzieci przedwczesnie urodzonych oraz z małą urodzeniową masą ciała. *Postępy Neonatologii*, 2/2010.
- [403] Albrecht P., Bernatowska E., Dobrzeńska A. et al. Zalecenia Polskiej Grupy Roboczej ds. Inwazyjnej Choroby Pneumokokowej (ICHp) u Dzieci dotyczące stosowania siedmiowalentnej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PCV7). *Pediatr. Pol.* 2007; 82 (5-6): 486; 491.
- [404] Yewale V., Choudhury P., Thacker N. (red.) IAP Guide book on immunization. 2009-2011.
- [405] Zimmerman R., Middleton D. Vaccines for persons at high risk, 2007. *J. Farm. Pract.* 2007; (Suppl 2): S38-46; C4-5.
- [406] Mackenzie G. A., Carapetis J.R., Morris P.S. et al. Current issues regarding the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines in Australian children. *J. Pediatr. Child. Health.* 2005; 41: 201-208.
- [407] PBAC, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*. Childhood Pneumococcal Immunisation. Provider Guidelines. Updated 5 September 2011.
- [408] PBAC, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*. Childhood Pneumococcal Immunisation. Provider Guidelines Program Providing a Supplementary Dose of the 13-valent pneumococcal vaccine (13vPCV). Updated 5 September 2011.
- [409] Recommendations Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) & National Health and Medical Research Council (NHMRC). The Australian Immunisation Handbook 9th edition 2008. Updates March 2012. Part 3. Vaccines listed by disease. <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook-home>. październik 2013.
- [410] CDC Recommendation. Pneumococcal vaccination for cochlear implant candidates and recipients: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2003; 52: 739-740.
- [411] CDC Recommendation. Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years - United States, 2011.
- [412] Licensure of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) and Recommendations for Use Among Children - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010.
- [413] Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of pneumococcal disease among infants and children – use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2010; 59. No. RR-11.
- [414] National Advisory Committee on Immunization. An Advisory Committee Statement (ACS). National Advisory Committee on Immunization (NACI). Update on the Use of Conjugate Pneumococcal Vaccines in Childhood. *Can. Commun. Dis. Rep.* 2010; 36 (ACS-12): 1-1.
- [415] Pozytywna rekomendacja PBAC dla preparatu Synflorix®, 2009.
- [416] Pozytywna rekomendacja PBAC dla preparatu Prevenar 13®, 2010.
- [417] Pozytywna rekomendacja PBAC dla preparatu Prevenar 13®, 2010.
- [418] Pozytywna rekomendacja HAS dla produktu leczniczego Prevenar13® 2010.

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.

- [419] Talarek E., Duszczyk E. Szczepienia przeciw pneumokokom - terażniejszość i przyszłość. *Zakażenia*. 2009; 9 (2) s.108-111, tab., bibliogr. 21 poz., sum.
- [420] Wysocki J., Popowicz W., Szymiec M. Szczepienia ochronne a zapobieganie zakażeniom układu oddechowego. *Przew. Lek.* 2007; 1: 93-97.
- [421] Czajka H. Profilaktyka zakażeń pneumokokowych. *Essentia Medica*. 2/2006.
- [422] KOROUN. Wybrane dane KOROUN dotyczące inwazyjnej choroby pneumokokowej w Polsce, w latach 2006-2011. <http://www.koroun.edu.pl/pdf/ICHP-17-07-2012.pdf>, październik 2013.
- [423] Skoczyńska A., Sadowy E., Bojarska K. et al. The current status of invasive pneumococcal disease in Poland. *Vaccine*. 2011; 29: 2199-2205.
- [424] Albrecht P., Hryniewicz W., Kuch A. et al. Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczno-profilaktyczne. Warszawa 2011.
- [425] O'Brien K.L., Wolfson L.J., Watt J.P. et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009; 374: 893-902.
- [426] Skoczyńska A., Kuch A., Gołębiewska A. et al. Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w roku 2010. *Pol. Merk. Lek.* 2011; XXXI: 1-10.
- [427] WHO. Pneumococcal vaccines. *Weekly epidemiological record*. 2012. 14: 12-144.
- [428] CDC. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease – United States, 1998-2003. *MMWR*. 2005; 54: 893-916.
- [429] Sulikowska A., Grzesiowski P., Taraszkiewicz M. et al. Nosicielstwo nosogardłowe *Streptococcus pneumoniae* u dzieci do 5. roku życia w wybranych środowiskach w Warszawie. *Pediatrics Polska*. 2003; LXXVIII. 377-384.
- [430] Lexau C.A., Lynfield R., Danila R. et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of peiatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2005; 294: 2043-2051.
- [431] Grijalva C.G., Nuorti J.P., Arbogast P.G. et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet*. 2007; 369: 1179-1186.
- [432] Black S., France E.K., Iacoman 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.
- [433] McIntosh E.D., Reinert R.R. Global prevailing and emerging paediatric pneumococcal serotypes. *Expert Rev. Vaccines*. 2011; 10: 109-129 (+ załączniki).
- [434] European Centre for Disease Prevention and Control. <http://ecdc.europa.eu/EN/ACTIVITIES/SURVEILLANCE/EUVAC/Pages/index.aspx>, październik 2013.
- [435] EMA. www.ema.europa.eu/, październik 2013.
- [436] Karyński M., Grzesiowski P. Laboratoryjna ocena odpowiedzi poszczepiennej na przykładzie szczepionek skoniugowanych przeciw *Streptococcus pneumoniae*. *Przewod. Lek.* 2010; 5: 31-33.
- [437] Poolman J.T., Frasch C.E., Kayhty H. et al. Evaluation of pneumococcal polysaccharide immunoassays using a 22F adsorption step with serum samples from infants vaccinated with conjugate vaccines. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010; 17: 134-142.
- [438] Hsieh Y.C., Lin P.Y., Chiu C.H. et al. National survey of invasive pneumococcal diseases in Taiwan under partial PCV7 vaccination in 2007: emergence of serotype 19A with high invasive potential. *Vaccine*. 2009; 27: 5513-5518.
- [439] 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.
- [440] Patrzalek M., Albrecht P., Sobczyński M. Pośredni, populacyjny wpływ powszechnych szczepień skoniugowaną szczepionką pneumokokową (PCV7) na częstość zachorowań na zapalenie płuc w Kielcach. *Przegl. Epidemiol.* 2011; 65: 51-56.
- [441] WHO. Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age, http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/Pneumo_hib_estimates/en/index.html, październik 2013.

- [442] Hausdorf W.P., et al. Do pneumococcal conjugate vaccines provide any cross-protection against serotype 19A? *BMC Pediatrics*, 2010; 10: 1–7.
- [443] KOROUN. Aktualności BINET. 2010. 5: 1-7.
- [444] EMA. Raport oceny szczepionki Synflorix. 2009.
- [445] Isaacman D.J., McIntosh E.D., Reinert R.R. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Int. J. Infect. Dis.* 2010; 14: e197-e209.
- [446] http://pneumokoki.pl/o_pneumokokach/kto_jest_najbardziej_zagrozony/, sierpień 2012.
- [447] Czarkowski M.P., Cielebąk E., Kondej B. et al. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2009 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii, Warszawa 2010.
- [448] Czarkowski M.P., Cielebąk E., Kondej B. et al. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2008 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii, Warszawa 2009.
- [449] Czarkowski M.P., Cielebąk E., Kondej B. et al. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2007 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii, Warszawa 2008.
- [450] Czarkowski M.P., Cielebąk E., Kondej B. et al. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2006 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii, Warszawa 2007.
- [451] Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii. Główny Inspektorat Sanitarny – Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2010 roku.
- [452] Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii. Główny Inspektorat Sanitarny – Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2011 roku.
- [453] Schuerman L. et al. Immune response against cross-reactive pneumococcal serotypes 6A i 19A with 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine (PHiD-CV). 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Tel-Aviv 14-18 marzec 2010.
- [454] Poolman J. et al. Functionality of conjugate vaccine-induced antibodies against pneumococcal serotype 19F in influenced by conjugation method. Tel-Aviv 14-18 marzec 2010.
- [455] Charakterystyka Produktu Leczniczego - Prevenar®.
- [456] Radzikowski A., Albrecht P. Efektywność 10-walentnej szczepionki przeciw pneumokokowej skoniugowanej z białkiem D z nietypowalnej pałeczki hemofilnej (PHiD-CV). *Pediatr. Pol.* 2013; 88: 177-183.
- [457] Bernatowska E. Szczepienia ochronne, Warszawa 2012, s. 64.
- [458] Bilous J., Eggers R., Gasse F. et al. A new global immunisation vision and strategy. *Lancet* 2006; 367: 1464-1466.
- [459] http://www.zakazenia.org.pl/index.php?okno=7&id=772&art_type=24 [dostęp do wersji drukowanej], wrzesień 2013.
- [460] Bernatowska E., Mikołuc B., Motkowski R. et al. Szczepionki swoiste w prewencji zakażeń oddechowych. *Nowa Medycyna*. 2009; 2: 84-89. <http://www.czytelniamedyczna.pl/1259,szczepionki-swoiste-w-prewencji-zakazen-drog-oddechowych.html>, wrzesień 2013.
- [461] Koperny M., Niżankowski R., Kargul A. et al. Availability of pneumococcal vaccination programmes in Europe. An overview of funding mechanisms. *JHPOR*. 2013; 1.
- [462] Rodgers G.L., Esposito S., Principi N. et al. Immune response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine with a reduced dosing schedule. *Vaccine*. 2013; 31: 4765-4774.
- [463] <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/22689/SPC/Prevenar+13+suspension+for+injection/>, październik 2013.
- [464] Pfizer receives european approval for label update regarding the use of Prevenar 13 in certain high-risk populations. http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_receives_european_approval_for_label_update_regarding_the_use_of_prevenar_13_in_certain_high_risk_p opulations, 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.

H. Literatura dotycząca metod statycznych wykorzystanych w analizie klinicznej

Ekstrakcja informacji z badań klinicznych

- [463] Sheskin D.J. Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [464] Parmar M.K., Torri V., Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. Stat. Med. 1998; 17: 2815-2834.
- [465] Case L.D., Kimmick G., Paskett E.D., et al. Interpreting measures of treatment effect in cancer clinical trials. Oncologist. 2002; 7: 181-187.
- [466] 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; 5: 13.
- [467] Newman S.C. Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [468] Miller D.K., Homan S.M. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med. Decis. Making. 1994; 14: 52-58.
- [469] Bland J.M., Kerry S.M. Statistics notes. Weighted comparison of means. BMJ. 1998; 316: 129.
- [470] Snapinn S.M. Noninferiority trials. Curr. Control Trials Cardiovasc. Med. 2000; 1: 19-21.
- [471] 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; 22: 169-186.
- [472] 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.
- [473] Gajewski P., Jaeschke R., Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Med. Prakt. 2008.

Synteza jakościowa i ilościowa

- [474] Egger M., Smith G.D., Altman D.G., eds. Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context. London, England: BMJ Publishing Group; 2001.
- [475] Normand S.L. Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. Stat. Med. 1999; 18: 321 - 359.
- [476] Hasselblad V., McCrory D.C. Meta-analytic tools for medical decision making: a practical guide. Med. Decis. Making. 1995; 15: 81 - 96.
- [477] 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.
- [478] Whitehead A. Meta-Analysis Of Controlled Clinical Trials. John Wiley & Sons, 2002
- [479] Leandro G. Meta-analysis in Medical Research: The handbook for the understanding and practice of meta-analysis. Blackwell Publishing Ltd. 2005.
- [480] Hartung J., Knapp .G, Sinha B.K. Statistical Meta-Analysis with Applications John Wiley & Sons, 2008.
- [481] Bohning D., Rattanasiri S., Kuhnert R. Meta-analysis of Binary Data Using Profile Likelihood. Chapman & Hall/CRC, 2008.
- [482] Hedges L.V. Distribution theory for Glass's estimator of effect size and related estimators. J. Educat. Stat. 1981; 6: 107 - 128.
- [483] White I.R, Thomas J. Standardized mean differences in individually-randomized and cluster-randomized trials, with applications to meta-analysis. Clin. Trials. 2005; 2: 141 - 151.
- [484] Tian L., Cai T., Pfeiffer M.A. et al. 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; 10: 275 - 281.
- [485] Rothstein H.R., Sutton A.J., Borenstein M. Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, Assessment and Adjustments. John Wiley & Sons, 2005.
- [486] DerSimonian R, Kacker R. Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: An update. Contemp. Clin. Trials. 28; 2007; 105 - 114.

- [487] 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, październik 2013.

Porównanie pośrednie – metody, ocena wiarygodności i zastosowanie

- [488] Bucher H.C., Guyatt G.H., Griffith L.E., et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997; 50: 683 – 691.
- [489] Wells G.A., Sultan S.A., Chen L., Khan M., Coyle D. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [490] Song F., Altman D.G., Glenny A.M., Deeks J.J. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ.* 2003; 326: 472.
- [491] Vandermeer B.W., Buscemi N., Liang Y., Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Med Care.* 2007; 45 (10 Supl 2): S166 - 172.
- [492] Edwards S.J., Clarke M.J., Wordsworth S., Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int. J. Clin. Pract.* 2009; 63: 841 - 854.
- [493] Lu G., Ades A.E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med.* 2004; 23: 3105 - 3124.
- [494] Song F., Glenny A.M., Altman D.G. Indirect comparison in evaluating relative efficacy illustrated by antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *Control Clin Trials.* 2000; 21: 488 - 497.

Skale

- [495] Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control. Clin. Trials* 1996; 17: 1–12.
- [496] Grabowski M., Filipiak K.J. *Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi.* Wyd. Medical Education, 2008.
- [497] Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R. et al. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? *BMJ*, 2008; 336: 995-998.
- [498] Atkins D., Best D., Briss P.A. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- [499] 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.

17. Spis tabel, wykresów, schematów

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badań pierwotnych, opracowań wtórnych (badań wtórnych), dodatkowych publikacji oceniających bezpieczeństwo) stosowania skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej Synflorix® w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	46
Tabela 2. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie szczepionki przeciw pneumokokowej PHI-D-CV ze szczepionką przeciw pneumokokową PCV7 lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych oraz szczepionki przeciw pneumokokowej PCV13 ze szczepionką przeciw pneumokokową PCV7 w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych.....	47

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.

Tabela 3. Analiza skuteczności rzeczywistej szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych – liczba przypadków wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej, częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej oraz skuteczność szczepionki (VE).	53
Tabela 4. Analiza skuteczności rzeczywistej szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych – liczba przypadków wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej oraz serotypy pneumokoków, które ją wywołały [39], [42].	54
Tabela 5. Analiza skuteczności klinicznej szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła inwazyjna choroba pneumokokowa oraz skuteczność szczepionki (VE).	56
Tabela 6. Analiza skuteczności szczepionki (VE) PHiD-CV w zapobieganiu zachorowaniom na zapalenie płuc i częstość występowania zachorowań na zapalenie płuc [46].	58
Tabela 7. Analiza skuteczności klinicznej szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których zdiagnozowano pierwszy epizod zapalenia płuc. ...	59
Tabela 8. Analiza skuteczności rzeczywistej szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiło ostre zapalenie ucha środkowego oraz skuteczność szczepionki (VE) [40], [42].	61
Tabela 9. Analiza skuteczności rzeczywistej szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpił nawrót ostrego zapalenia ucha środkowego lub ≥ 1 epizod ostrego zapalenia ucha środkowego leczony antybiotykiem oraz skuteczność szczepionki (VE) [44].	62
Tabela 10. Analiza skuteczności klinicznej szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpił pierwszy epizod ostrego zapalenia ucha środkowego oraz skuteczność szczepionki (VE).	64
Tabela 11. Analiza nosicielstwa pneumokoków po zastosowaniu szczepionki PHiD-CV (w schemacie 2+1 lub 3+1) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (w schemacie 2+1 lub 3+1) – liczba i odsetek dzieci, u których stwierdzono nosicielstwo pneumokoków [44].	67
Tabela 12. Analiza skuteczności szczepionki (VE) PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych – odsetek dzieci będących nosicielami <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> i <i>Staphylococcus aureus</i> [47].	69
Tabela 13. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (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.).	72
Tabela 14. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.).	74
Tabela 15. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 6A. i 19A.).	76
Tabela 16. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły miano aktywności opsonofagocytarną przeciwciał ≥ 8 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 6A. i 19A.).	77
Tabela 17. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [44].	79
Tabela 18. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [44].	79
Tabela 19. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (3 dawki) (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły określone działania niepożądane); okres obserwacji – 4-8 dni po każdym szczepieniu.	82
Tabela 20. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (3 dawki) (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane); okres obserwacji – 3-5 miesięcy.	84
Tabela 21. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (4 dawki) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane w okresie obserwacji 18 miesięcy od przyjęcia 1. dawki szczepionki oraz określone działania niepożądane w okresie obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [n (%)] [44].	85
Tabela 22. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane (ogółem) i poszczególne rodzaje ciężkich działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 33 miesiące (średnia) od przyjęcia 1. dawki szczepionki [28].	86

Tabela 23. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (3 dawki) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane w okresie obserwacji 18 miesięcy od przyjęcia 1. dawki szczepionki oraz określone działania niepożądane w okresie obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [n (%)] [44].....	87
Tabela 24. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PHiD-CV (2 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.).....	94
Tabela 25. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PHiD-CV (2 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [48]-[50].	96
Tabela 26. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PHiD-CV (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.).....	97
Tabela 27. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PHiD-CV (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [48]-[50].	99
Tabela 28. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PHiD-CV (2 dawki) – wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych po zaszczepieniu – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły określone działania niepożądane; okres obserwacji – 4 dni po każdym szczepieniu [n (%)].....	100
Tabela 29. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PHiD-CV (3 dawki) – wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych po zaszczepieniu – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły określone działania niepożądane; okres obserwacji – 4 dni po szczepieniu [n (%)].....	102
Tabela 30. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PHiD-CV (3 dawki) (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane; okres obserwacji – w okresie obserwacji 3 miesięcy po szczepieniu pierwotnym i 1 miesiąca po dawce uzupełniającej w badaniu [49] oraz 18 miesięcy w badaniu [44].	103
Tabela 31. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [56]-[57].	108
Tabela 32. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodnia ciąży – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [56]-[57].	109
Tabela 33. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [56]-[57].	110
Tabela 34. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [56]-[57].	111
Tabela 35. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – średnia geometryczna stężenia (GMC; $\mu\text{g/mL}$) przeciwciał (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [56].	112
Tabela 36. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – średnia geometryczna stężenia (GMC; $\mu\text{g/mL}$) przeciwciał (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [56].	113
Tabela 37. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [56].	114
Tabela 38. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [56].	114
Tabela 39. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. 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.

minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [57], [62].....	116
Tabela 40. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [57], [62].....	116
Tabela 41. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [57], [62].....	117
Tabela 42. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [57], [62].....	118
Tabela 43. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – średnia geometryczna stężenia (GMC; $\mu\text{g}/\text{mL}$) przeciwciał (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [62].	119
Tabela 44. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 31.-36. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – średnia geometryczna stężenia (GMC; $\mu\text{g}/\text{mL}$) przeciwciał (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [62].	120
Tabela 45. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [62].	121
Tabela 46. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych pomiędzy 27.-30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [62].	122
Tabela 47. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – działania niepożądane (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły określone działania niepożądane); okres obserwacji – 4 dni po każdym szczepieniu (szczepienie pierwotne) [n (%)] [56]-[57].	123
Tabela 48. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – spontanicznie zgłaszane działania niepożądane (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane); okres obserwacji – 31 dni po każdym szczepieniu (szczepienie pierwotne) [n (%)] [56].....	124
Tabela 49. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – poważne działania niepożądane (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły przypadki ciężkich działań niepożądanych); okres obserwacji – faza aktywna badania (5 miesięcy) [n (%)] [56].	125
Tabela 50. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – działania niepożądane (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły określone działania niepożądane); okres obserwacji – 4 dni po szczepieniu [n (%)] [57], [62].	127
Tabela 51. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży – spontanicznie zgłaszane działania niepożądane (N – ogólna liczba wykonanych szczepień; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły przypadki poszczególnych najczęściej występujących działań niepożądanych); okres obserwacji – 31 dni po szczepieniu [n (%)] [62].	128
Tabela 52. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (4 dawki) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (4 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., 6A., 19A.) [64].	130
Tabela 53. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (4 dawki) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (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., 6A., 19A.) [64].	131
Tabela 54. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (4 dawki) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (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., 6A., 19A.) [64].....	132
Tabela 55. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (4 dawki) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [64].....	133
Tabela 56. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (4 dawki) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [64].....	134
Tabela 57. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (4 dawki) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [64].....	135
Tabela 58. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (4 dawki) – średnia geometryczna stężenia (GMC; $\mu\text{g/mL}$) przeciwciał (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [64].....	136
Tabela 59. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (3 dawki) – średnia geometryczna stężenia (GMC; $\mu\text{g/mL}$) przeciwciał (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [64].....	137
Tabela 60. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (3 dawki) – średnia geometryczna stężenia (GMC; $\mu\text{g/mL}$) przeciwciał (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [64].....	137
Tabela 61. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (4 dawki) – średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [64].....	138
Tabela 62. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (3 dawki) – średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [64].....	139
Tabela 63. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (3 dawki) – średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [64].....	140
Tabela 64. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki zakażone) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki niezakażone) – 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., 6A., 19A.) [64].....	141
Tabela 65. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki zakażone) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki niezakażone) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [64].....	142
Tabela 66. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki zakażone) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki niezakażone) (4 dawki) – średnia geometryczna stężenia (GMC; $\mu\text{g/mL}$) przeciwciał (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [64].....	143
Tabela 67. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki zakażone) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki niezakażone) (4 dawki) – średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.) [64].....	144
Tabela 68. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (4 dawki) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (4 dawki) – (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły przypadki określonego działania niepożądanego); okres obserwacji – 4 dni po ostatnim szczepieniu [n (%)] [64]. .	145
Tabela 69. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (4 dawki) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (4 dawki) – (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły przypadki określonego działania niepożądanego w okresie obserwacji – 31 dni po ostatnim szczepieniu oraz ciężkiego działania niepożądanego w okresie obserwacji – 9 miesięcy [n (%)] [64].....	146
Tabela 70. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (4 dawki) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (3 dawki) – (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły przypadki określonego działania niepożądanego); okres obserwacji – 4 dni po ostatnim szczepieniu [n (%)] [64]. .	147
Tabela 71. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (4 dawki) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (3 dawki) – (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których	

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.

wystąpiły przypadki określonego działania niepożądanego w okresie obserwacji – 31 dni po ostatnim szczepieniu oraz ciężkiego działania niepożądanego w okresie obserwacji – 9 miesięcy) [n (%)] [64].	147
Tabela 72. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (4 dawki) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (3 dawki) – (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły przypadki określonego działania niepożądanego); okres obserwacji – 4 dni po ostatnim szczepieniu [n (%)] [64].	149
Tabela 73. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (4 dawki) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (3 dawki) – (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły przypadki określonego działania niepożądanego w okresie obserwacji – 31 dni po ostatnim szczepieniu oraz ciężkiego działania niepożądanego w okresie obserwacji – 9 miesięcy) [n (%)] [64].	149
Tabela 74. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki zakażone) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki niezakażone) – (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły przypadki określonego działania niepożądanego); okres obserwacji – 4 dni po ostatnim szczepieniu [n (%)] [64].	150
Tabela 75. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV (matki zakażone) w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki niezakażone) – (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły przypadki określonego działania niepożądanego w okresie obserwacji – 31 dni po ostatnim szczepieniu oraz ciężkiego działania niepożądanego w okresie obserwacji – 9 miesięcy) [n (%)] [64].	151
Tabela 76. Zestawienie wyników odnośnie do ich istotności statystycznej i klinicznej, uzyskanych w poszczególnych badaniach dotyczących porównania szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1/ 3+0 (szczepienie pierwotne)/ 3+1 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych oraz szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 ze szczepionką PHiD-CV w schemacie 2+1 w populacji ogólnej dzieci.	162
Tabela 77. Zestawienie wyników uzyskanych w poszczególnych badaniach dotyczących zastosowania szczepionki PHiD-CV w populacji dzieci z grupy ryzyka – urodzonych przedwcześnie lub urodzonych o czasie oraz zakażonych lub niezakażonych wirusem HIV odnośnie do ich istotności statystycznej i klinicznej.	168
Tabela 78. Analiza immunogenności szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV13 (2 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) [82].	178
Tabela 79. Analiza immunogenności szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV13 (2 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 6B., 14., 19A., 23F.) [82].	179
Tabela 80. Analiza immunogenności szczepionki PCV13 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV13 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) [82].	180
Tabela 81. Analiza immunogenności szczepionki PCV13 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ($\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$) przeciwciał (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) [83].	182
Tabela 82. Analiza immunogenności szczepionki PCV13 (3 dawki) – średnia geometryczna stężenia (GMC; $\mu\text{g/mL}$) przeciwciał (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) [83].	183
Tabela 83. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7 (3 dawki); liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1.).	190
Tabela 84. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7 (3 dawki); liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 4.).	190
Tabela 85. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7 (3 dawki); liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 5.).	191
Tabela 86. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7 (3 dawki); liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B.).	192
Tabela 87. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7 (3 dawki); liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F.).	193
Tabela 88. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7 (3 dawki); liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne	

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.

Tabela 107. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F.....	208
Tabela 108. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 9V.	209
Tabela 109. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 14.....	210
Tabela 110. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C.....	211
Tabela 111. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F.....	212
Tabela 112. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F.....	213
Tabela 113. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1.....	215
Tabela 114. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 4.....	216
Tabela 115. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 5.....	217
Tabela 116. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B.....	218
Tabela 117. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F.....	219
Tabela 118. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 9V.....	220
Tabela 119. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 14.....	221
Tabela 120. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C.....	222
Tabela 121. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F.....	223
Tabela 122. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F.....	223
Tabela 123. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7 (3 dawki); liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A.).....	225
Tabela 124. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7 (3 dawki); liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A.).....	226
Tabela 125. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A.).	227

Tabela 126. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A.).....	228
Tabela 127. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A.	228
Tabela 128. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A.....	229
Tabela 129. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A.....	231
Tabela 130. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A.....	231
Tabela 131. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji; okres obserwacji – 4-15 dni po zaszczepieniu.....	233
Tabela 132. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiło zaczerwienienie w miejscu iniekcji; okres obserwacji – 4-15 dni po zaszczepieniu.	235
Tabela 133. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpił obrzęk w miejscu iniekcji; okres obserwacji – 4-15 dni po zaszczepieniu.....	237
Tabela 134. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła ospałość; okres obserwacji – 4-15 dni po zaszczepieniu.	239
Tabela 135. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła utrata apetytu; okres obserwacji – 4-15 dni po zaszczepieniu.....	240
Tabela 136. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$; okres obserwacji – 4-15 dni po zaszczepieniu.....	242
Tabela 137. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła drażliwość; okres obserwacji – 4-15 dni po zaszczepieniu.....	244
Tabela 138. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane (SAE); okres obserwacji – 3-5 miesięcy.	245
Tabela 139. Wyniki porównania pośredniego szczepionki PHiD-CV z PCV13 poprzez szczepionkę PCV7 w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia.....	246
Tabela 140. Podsumowanie wyników analizy klinicznej stosowania szczepionki PHiD-CV w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7. Schemat szczepień pierwotnych: trzy dawki do 6. miesiąca życia (IS – istotność statystyczna, NS – brak istotności statystycznej, IK – istotność kliniczna, NK – brak istotności klinicznej, # - w ramach porównania pośredniego zidentyfikowano heterogenność wyników w grupie wspólnego komparatora).	251
Tabela 141. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 1.).	256
Tabela 142. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 4.).	257
Tabela 143. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 5.).	257
Tabela 144. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B.).	258

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.

Tabela 145. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F.).....	259
Tabela 146. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 9V.).....	259
Tabela 147. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 14.).....	260
Tabela 148. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C.).....	261
Tabela 149. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F.).....	261
Tabela 150. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F.).....	262
Tabela 151. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 1.).....	263
Tabela 152. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 4.).....	264
Tabela 153. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 5.).....	265
Tabela 154. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B.).....	265
Tabela 155. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F.).....	266
Tabela 156. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 9V.).....	266
Tabela 157. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 14.).....	267
Tabela 158. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C.).....	267
Tabela 159. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F.).....	268
Tabela 160. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F.).....	269
Tabela 161. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 1.....	270
Tabela 162. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (3 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 4.....	271

Tabela 163. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 5.	272
Tabela 164. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B.	273
Tabela 165. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F.	274
Tabela 166. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 9V.	274
Tabela 167. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 14.	275
Tabela 168. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C.	276
Tabela 169. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F.	277
Tabela 170. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F.	278
Tabela 171. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1.	280
Tabela 172. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 4.	281
Tabela 173. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 5.	282
Tabela 174. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B.	283
Tabela 175. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F.	284
Tabela 176. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 9V.	285
Tabela 177. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 14.	286
Tabela 178. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C.	287
Tabela 179. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F.	287
Tabela 180. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F.	289
Tabela 181. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A.).	290
Tabela 182. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne	

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.

przeciwciał $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A.).	291
Tabela 183. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A.).	292
Tabela 184. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A.).	292
Tabela 185. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A.	293
Tabela 186. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna stężenia przeciwciał przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A.	294
Tabela 187. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego dla przeciwciał przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A.	295
Tabela 188. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) – wspólny komparator szczepionka PCV7; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A.	296
Tabela 189. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji; okres obserwacji – 4-15 dni po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki.	298
Tabela 190. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiło zaczerwienienie w miejscu iniekcji; okres obserwacji – 4-15 dni po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki.	299
Tabela 191. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpił obrzęk w miejscu iniekcji; okres obserwacji – 4-15 dni po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki.	299
Tabela 192. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła drażliwość; okres obserwacji – 4-15 dni po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki.	300
Tabela 193. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła ospałość; okres obserwacji – 4-15 dni po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki.	301
Tabela 194. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$; okres obserwacji – 4-15 dni po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki.	302
Tabela 195. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła utrata apetytu; okres obserwacji – 4-15 dni po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki.	302
Tabela 196. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 (4 dawki) poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane (SAE); okres obserwacji – 1 miesiąc.	303
Tabela 197. Wyniki porównania pośredniego szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez szczepionkę PCV7 w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawki uzupełniającej w 11.-18. miesiącu życia.	304
Tabela 198. Podsumowanie wyników analizy klinicznej stosowania szczepionki PHiD-CV w porównaniu pośrednim do szczepionki PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7. Schemat szczepień: trzy dawki (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w 11.-18. miesiącu życia (IS – istotność statystyczna, NS – brak istotności statystycznej, IK – istotność kliniczna, NK – brak istotności klinicznej, # - w ramach porównania pośredniego zidentyfikowano heterogenność wyników w grupie wspólnego komparatora).	309
Tabela 199. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV13 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ (przeciw antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 3., 6A., 19A.) [166].	311
Tabela 200. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV13 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał (przeciw antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 3., 6A., 19A.) [166].	312
Tabela 201. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV13 (3 dawki) (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły określone działania niepożądane w okresie obserwacji – 7 dni po każdym szczepieniu oraz ciężkie działania niepożądane w okresie obserwacji 3 miesięcy) [n (%)] [166].	313

Tabela 202. Wyniki porównania pośredniego szczepionek PHiD-CV z PCV13 poprzez szczepionkę PCV7 w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia.....	315
Tabela 203. Częstość występowania działań niepożądanych (na podstawie badań klinicznych) w zależności od układu narządów po zastosowaniu szczepionek przeciw pneumokokowych Synflorix® [217], Prevenar 13® [218] w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	325
Tabela 204. Podsumowanie najczęstszych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem preparatów Synflorix®, Prevenar 13®.....	327
Tabela 205. Klasyfikacja szczepionek według „podejrzeń” o powodowanie największej liczby działań niepożądanych po immunizacji (AEFI) na podstawie danych zebranych przez TGA w 2009 roku [221].....	329
Tabela 206. Identyfikacja ograniczeń badań referencyjnych włączonych do analizy klinicznej.....	374
Tabela 207. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	444
Tabela 208. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych (data wyszukania: 21.10.2013).....	444
Tabela 209. Strategia i wynik wyszukiwania w innych medycznych bazach danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych i opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych (data wyszukania: 21.10.2013).....	446
Tabela 210. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Synflorix® (PHiD-CV) względem wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	448
Tabela 211. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Synflorix® (PHiD-CV) względem produktu leczniczego Prevenar 13® (PCV13) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych (data wyszukania: 21.10.2013).....	449
Tabela 212. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Synflorix® (PHiD-CV) (data wyszukania: 21.10.2013).....	450
Tabela 213. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Prevenar 13® (PCV13) (data wyszukania: 21.10.2013).....	453
Tabela 214. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej dotyczących stosowania skoniugowanej, przeciwpneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®) oraz komparatorów (technologii opcjonalnych Prevenar 13® i Prevenar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	461
Tabela 215. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania szczepionki PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.....	468
Tabela 216. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w porównaniu do szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1.....	471
Tabela 217. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania szczepionki PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w porównaniu do szczepionki PCV13.....	473
Tabela 218. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV), w porównaniu do innej szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	477
Tabela 219. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) Synflorix® (PHiD-CV), w porównaniu do innej szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [1]-[4], [169]-[171].....	478
Tabela 220. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV), w porównaniu do innej szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	478
Tabela 221. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) Synflorix® (PHiD-CV), w porównaniu do innej szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [5]-[7], [172]-[177].....	479
Tabela 222. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV), w porównaniu do innej szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	479
Tabela 223. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV), w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [8]-[11], [178]-[179].....	481

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.

Tabela 224. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV), w porównaniu do innej szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	481
Tabela 225. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) Synflorix [®] (PHiD-CV), w porównaniu do innej szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [12]-[13]......	482
Tabela 226. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV), w porównaniu do innej szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	482
Tabela 227. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) Synflorix [®] (PHiD-CV), w porównaniu do innej szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [14]-[16]......	483
Tabela 228. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV), w porównaniu do innej szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	483
Tabela 229. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) Synflorix [®] (PHiD-CV), w porównaniu do innej szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [17]-[28]......	484
Tabela 230. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) w schemacie 2+1 lub 3+1 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	485
Tabela 231. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) w schemacie 2+1/ 3+1 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych – populacja dzieci poniżej 7. miesiąca życia [29]-[47]......	486
Tabela 232. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) w schemacie 3+1 w porównaniu do schematu 2+1 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	486
Tabela 233. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) w schemacie 3+1 w porównaniu do schematu 2+1 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [48]-[55]......	487
Tabela 234. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone do 36. tygodnia ciąży).....	487
Tabela 235. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone do 36. tygodnia ciąży) [56]-[63]......	488
Tabela 236. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci zakażone wirusem HIV).....	489
Tabela 237. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci zakażone wirusem HIV) [64]-[68]......	490
Tabela 238. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki PCV13 w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV13 w schemacie 2+1.....	490
Tabela 239. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki PCV13 w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV13 w schemacie 2+1 [82]......	491
Tabela 240. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki PCV13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone do 37. tygodnia ciąży).	492
Tabela 241. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) ze środkami przeciwgorączkowymi lub bez nich w profilaktyce zakażeń pneumokokowych (redukcja nosicielstwa pneumokoków w nosie i gardle).....	492
Tabela 242. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) ze środkami przeciwgorączkowymi lub bez nich w profilaktyce zakażeń pneumokokowych (redukcja nosicielstwa pneumokoków w nosie i gardle) [70]-[82]......	493
Tabela 243. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki Prevenar [®] (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.	493
Tabela 244. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki Prevenar [®] (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [84]-[90] (na podstawie) [87]......	494
Tabela 245. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki Prevenar [®] (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.	495
Tabela 246. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki Prevenar [®] (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [91]-[93]......	495

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.

Tabela 271. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar 13 [®] (PCV13), w porównaniu do szczepionki Prevenar [®] (PCV7), w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji ogólnej.....	508
Tabela 272. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar 13 [®] (PCV13), w porównaniu do szczepionki Prevenar [®] (PCV7), w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji ogólnej [153]-[155].....	509
Tabela 273. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar 13 [®] (PCV13), w porównaniu do szczepionki Prevenar [®] (PCV7), w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji ogólnej.....	509
Tabela 274. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar 13 [®] (PCV13), w porównaniu do szczepionki Prevenar [®] (PCV7), w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji ogólnej [156]-[158].....	510
Tabela 275. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar 13 [®] (PCV13) w porównaniu do szczepionki Prevenar [®] (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.	510
Tabela 276. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar 13 [®] (PCV13) w porównaniu do szczepionki Prevenar [®] (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [159]-[161].	511
Tabela 277. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV), w porównaniu do szczepionki Prevenar 13 [®] (PCV13), w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.	511
Tabela 278. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV), w porównaniu do szczepionki Prevenar 13 [®] (PCV13), w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [166]-[167].	512
Tabela 279. Charakterystyka badania o niższej wiarygodności dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.	513
Tabela 280. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [168].....	513
Tabela 281. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.	513
Tabela 282. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [180]-[183].	514
Tabela 283. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.	515
Tabela 284. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [184]-[186].	516
Tabela 285. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.	516
Tabela 286. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [190]-[192].	517
Tabela 287. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.	517
Tabela 288. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix [®] (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.	517
Tabela 289. Charakterystyka badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania szczepionki PHiD-CV w porównaniu do braku szczepienia w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	518
Tabela 290. Charakterystyka badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania szczepionki PHiD-CV lub/i szczepionki PCV7 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	518
Tabela 291. Charakterystyka badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania szczepionki PCV13 w porównaniu do szczepionki PCV7 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	518
Tabela 292. Charakterystyka badania opisowego dotyczącego zastosowania szczepionki PCV13 lub/i szczepionki PCV7 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	519
Tabela 293. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar 13 [®] (PCV13) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [200].....	519
Tabela 294. Charakterystyka badań nieopublikowanych [201]-[216].....	520
Tabela 295. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania szczepionki PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych – kontynuacje badań.	524
Tabela 296. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania szczepionki PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych – badania bez grupy kontrolnej lub bez komparatora (technologii opcjonalnej).	527
Tabela 297. Charakterystyka badania o niższej wiarygodności dotyczącego 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) – badanie bez grupy kontrolnej.	528
Tabela 298. Charakterystyka i meta-analiza wyników badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczących 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) - kontynuacja badań włączonych do analizy klinicznej.	530

Tabela 299. Charakterystyka i meta-analiza wyników badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczących 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) – badania bez grupy kontrolnej lub komparatora (technologii opcjonalnej).....	536
Tabela 300. Charakterystyka i wyniki badania klinicznego o niższej wiarygodności dotyczącego 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) – badanie kliniczne bez komparatora.....	540
Tabela 301. Charakterystyka i wyniki badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczących 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) – badania obserwacyjne.....	542
Tabela 302. Charakterystyka i wyniki badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczących 13-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PCV13) – badania obserwacyjne / opisowe.....	545
Tabela 303. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych [222]-[240].	547
Tabela 304. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	565
Tabela 305. Ocena badań klinicznych w skali <i>Jadad</i> dla badań włączonych do analizy klinicznej.....	565
Tabela 306. Ocena badań klinicznych w skali <i>Jadad</i> dla badań włączonych do analizy klinicznej.....	566
Tabela 307. Ocena badań klinicznych w skali <i>Jadad</i> dla badań włączonych do analizy klinicznej.....	566
Tabela 308. Ocena badań klinicznych w skali <i>Jadad</i> dla badań włączonych do analizy klinicznej.....	566
Tabela 309. Ocena badań klinicznych w skali <i>Jadad</i> dla badań włączonych do analizy klinicznej.....	567
Tabela 310. Ocena badań klinicznych w skali <i>Jadad</i> dla badań włączonych do analizy klinicznej.....	567
Tabela 311. Ocena badań klinicznych w skali <i>Jadad</i> dla badań włączonych do analizy klinicznej.....	567
Tabela 312. Ocena badań klinicznych w skali <i>Jadad</i> dla badań włączonych do analizy klinicznej.....	568
Tabela 313. Formularz oceny wiarygodności badania nierandomizowanego [56]-[63] i badań bez grupy kontrolnej: [168], [180]-[183], [184]-[186] dotyczących szczepionki PHiD-CV oraz badania nierandomizowanego [83] dotyczącego szczepionki PCV13.	568
Tabela 314. Formularz oceny wiarygodności badań z grupą kontrolną: [195], [196]-[197] dotyczących szczepionki PHiD-CV oraz badania z grupą kontrolną [198]-[199] i bez grupy kontrolnej [200] dotyczących szczepionki PCV13.	569
Tabela 315. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę PHiD-CV podawaną w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych podawaną w schemacie szczepień pierwotnych 3+0.....	571
Tabela 316. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę PHiD-CV podawaną w schemacie 3+1 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych podawaną w schemacie 3+1.....	571
Tabela 317. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PHiD-CV podawaną w schemacie 2+1 lub 3+1 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w schemacie 2+1 lub 3+1 w populacji ogólnej w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	572
Tabela 318. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PHiD-CV podawaną w schemacie 3+1 ze szczepionką PHiD-CV podawaną w schemacie 2+1 w populacji ogólnej w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	574
Tabela 319. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PHiD-CV w populacji ogólnej ze szczepionką PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone do 36. tygodnia ciąży).	575
Tabela 320. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PHiD-CV w populacji ogólnej ze szczepionką PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci zakażone wirusem HIV).	578
Tabela 321. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę PCV13 podawaną w schemacie 3+1 ze szczepionką PCV13 podawaną w schemacie 2+1.....	581
Tabela 322. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę PCV13 podawaną w schemacie 3+1 ze szczepionką PCV13 podawaną w schemacie 3+1.....	582
Tabela 323. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę PHiD-CV podawaną w schemacie 3+0 ze szczepionką PCV13 podawaną w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 przez szczepionkę PCV7 (porównanie pośrednie).....	582
Tabela 324. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę PHiD-CV podawaną w schemacie 3+1 ze szczepionką PCV13 podawaną w schemacie 3+1 przez szczepionkę PCV7 (porównanie pośrednie).....	584
Tabela 325. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę PHiD-CV podawaną w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 ze szczepionką PCV13 podawaną w schemacie 3+0 (porównanie bezpośrednie).....	585
Tabela 326. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.....	687
Tabela 327. Opis skali GRADE.....	687
Tabela 328. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.....	688
Tabela 329. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.....	688
Tabela 330. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	688
Tabela 331. Formularz ekstrakcji danych z badań.....	689

Wykres 21. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie ≥ 8 przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	597
Wykres 22. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie ≥ 8 przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	598
Wykres 23. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie ≥ 8 przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	598
Wykres 24. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie ≥ 8 przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	599
Wykres 25. Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu [2]; [5]; [8], [10]; [14], [16]; [44], 8 dni po każdym szczepieniu [12].....	600
Wykres 26. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu [2]; [5]; [8], [10]; [14], [16]; [44], 8 dni po każdym szczepieniu [12].....	600
Wykres 27. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu [2]; [5]; [8], [10]; [14], [16]; [44], 8 dni po każdym szczepieniu [12].....	600
Wykres 28. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu [2]; [5]; [8], [10]; [14], [16]; [44], 8 dni po każdym szczepieniu [12].....	601
Wykres 29. Ryzyko wystąpienia gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu [2]; [5]; [8], [10]; [14], [16]; [44], 8 dni po każdym szczepieniu [12].....	601
Wykres 30. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu [2]; [5]; [8], [10]; [14], [16]; [44], 8 dni po każdym szczepieniu [12].....	602
Wykres 31. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu [2]; [5]; [8], [10]; [14], [16]; [44], 8 dni po każdym szczepieniu [12].....	602
Wykres 32. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 3 miesiące [5]; [8], [10]; [12]; [14]; 5 miesięcy [2].....	603
Wykres 33. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	604
Wykres 34. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	604
Wykres 35. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 5.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	604
Wykres 36. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6B.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	605
Wykres 37. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 7F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	605
Wykres 38. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 2+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 3+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	606
Wykres 39. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	606
Wykres 40. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	607

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.

Wykres 41. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	607
Wykres 42. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	608
Wykres 43. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	608
Wykres 44. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	609
Wykres 45. Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu.....	610
Wykres 46. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu.	610
Wykres 47. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu.....	610
Wykres 48. Ryzyko wystąpienia gorączki; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu.	611
Wykres 49. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu.	611
Wykres 50. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu.	612
Wykres 51. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu.	612
Wykres 52. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	613
Wykres 53. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	613
Wykres 54. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 5.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	614
Wykres 55. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6B.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	614
Wykres 56. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 7F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	615
Wykres 57. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	615
Wykres 58. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	616
Wykres 59. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	616
Wykres 60. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	617
Wykres 61. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	617
Wykres 62. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	618

Wykres 63. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	618
Wykres 64. Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po szczepieniu.....	619
Wykres 65. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po szczepieniu.....	619
Wykres 66. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po szczepieniu.....	620
Wykres 67. Ryzyko wystąpienia gorączki; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po szczepieniu.....	620
Wykres 68. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po szczepieniu.....	621
Wykres 69. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po szczepieniu.....	621
Wykres 70. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po szczepieniu.....	622
Wykres 71. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158].....	623
Wykres 72. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148], [149]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158].....	623
Wykres 73. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 5.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148]; [151]; [153], [155]; [156], [158].....	623
Wykres 74. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6B.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148], [149]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158].....	624
Wykres 75. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 7F.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148]; [151]; [153], [155]; [156], [158].....	624
Wykres 76. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148], [149]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158].....	624
Wykres 77. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148], [149]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158].....	625
Wykres 78. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148], [149]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158].....	625
Wykres 79. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148], [149]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158].....	625

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.

Wykres 80. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwiał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148], [149]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158].....	626
Wykres 81. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwiał anti-1.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133]-[134].....	626
Wykres 82. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwiał anti-4.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133]-[134].....	626
Wykres 83. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwiał anti-5.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133]-[134].....	627
Wykres 84. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwiał anti-6B.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133]-[134].....	627
Wykres 85. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwiał anti-7F.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133]-[134].....	627
Wykres 86. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwiał anti-9V.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133]-[134].....	628
Wykres 87. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwiał anti-14.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133]-[134].....	628
Wykres 88. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwiał anti-18C.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133]-[134].....	628
Wykres 89. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwiał anti-19F.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133]-[134].....	629
Wykres 90. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwiał anti-23F.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133]-[134].....	629
Wykres 91. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego przeciwiał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [89]; [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130], [133], [134], [136]; [141], [143]; [148]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158].....	629
Wykres 92. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego przeciwiał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [89]; [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130], [133], [134], [136]; [141], [143]; [148]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158].....	630
Wykres 93. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwiał anti-6A.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [89]; [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [134], [136].....	630
Wykres 94. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwiał anti-19A; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [89]; [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [134], [136].....	630
Wykres 95. Ryzyko wystąpienia bolesności w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].....	631
Wykres 96. Ryzyko wystąpienia bolesności w miejscu iniekcji po 2. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].....	631
Wykres 97. Ryzyko wystąpienia bolesności w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].....	631

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.

Wykres 113. Ryzyko wystąpienia drażliwości po 1. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].	637
Wykres 114. Ryzyko wystąpienia drażliwości po 2. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].	637
Wykres 115. Ryzyko wystąpienia drażliwości po 3. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].	637
Wykres 116. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po 3 dawkach szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 3 miesiące [84]-[90], [91]-[93], [110]-[115], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [146]-[149] lub 5 miesięcy [94]-[102], [103]-[109], [116]-[122], [125]-[127], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161].	638
Wykres 117. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [151], [152]; [155]; [158].	638
Wykres 118. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [149]; [151], [152]; [155]; [158].	638
Wykres 119. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 5.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [151], [152]; [155]; [158].	639
Wykres 120. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6B.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [149]; [151], [152]; [155]; [158].	639
Wykres 121. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 7F.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [151], [152]; [155]; [158].	639
Wykres 122. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [149]; [151], [152]; [155]; [158].	640
Wykres 123. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [149]; [151], [152]; [155]; [158].	640
Wykres 124. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [149]; [151], [152]; [155]; [158].	640
Wykres 125. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [149]; [151], [152]; [155]; [158].	641
Wykres 126. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [149]; [151], [152]; [155]; [158].	641
Wykres 127. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-1; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136].	641

Wykres 128. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-4; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136].	642
Wykres 129. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-5; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136].	642
Wykres 130. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-6B; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136].	642
Wykres 131. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-7F; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136].	643
Wykres 132. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-9V; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136].	643
Wykres 133. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-14; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136].	643
Wykres 134. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-18C; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136].	644
Wykres 135. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-19F; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136].	644
Wykres 136. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-23F; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136].	644
Wykres 137. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [151], [152]; [155]; [158].	645
Wykres 138. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [151], [152]; [155]; [158].	645
Wykres 139. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-6A; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136].	645
Wykres 140. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-19A.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136].	646
Wykres 141. Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji po 4. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po 4. dawce szczepionki [n (%)] [89]; [99], [101]; [106], [109]; [110]; [119], [121]; [128]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [127].	646
Wykres 142. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 4. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po 4. dawce szczepionki [n (%)] [89]; [99], [101]; [106], [109]; [110]; [119], [121]; [128]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [127].	646
Wykres 143. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji po 4. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po 4. dawce szczepionki [n (%)] [89]; [99], [101]; [106], [109]; [110]; [119], [121]; [128]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [127].	647
Wykres 144. Ryzyko wystąpienia drażliwości po 4. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po 4. dawce szczepionki [n (%)] [89]; [99], [101]; [106], [109]; [110]; [119], [121]; [128]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [127].	647
Wykres 145. Ryzyko wystąpienia ospałości po 4. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po 4. dawce szczepionki [n (%)] [89]; [99], [101]; [106], [109]; [110]; [119], [121]; [128]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [127].	647

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.

Wykres 146. Ryzyko wystąpienia gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ po 4. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po 4. dawce szczepionki [n (%)] [89]; [99], [101]; [106], [109]; [110]; [119], [121]; [128]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [127].....	648
Wykres 147. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu po 4. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po 4. dawce szczepionki [n (%)] [89]; [99], [101]; [106], [109]; [110]; [119], [121]; [128]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [127].....	648
Wykres 148. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po 4. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 1 miesiąc po 4. dawce szczepionki [n (%)] [89]; [99]; [106]; [119]; [127]; [130]; [136]; [140]; [143]; [147], [148]; [151]-[152]; [155]; [158]; [161].	648
Wykres 149. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	649
Wykres 150. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	649
Wykres 151. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 5.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	650
Wykres 152. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6B.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	650
Wykres 153. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 7F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	651
Wykres 154. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	651
Wykres 155. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	652
Wykres 156. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	652
Wykres 157. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	653
Wykres 158. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	653
Wykres 159. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	654
Wykres 160. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	654
Wykres 161. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	655
Wykres 162. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	655
Wykres 163. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 5.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	656
Wykres 164. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6B.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	656

Wykres 165. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 7F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	657
Wykres 166. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	657
Wykres 167. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	658
Wykres 168. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	658
Wykres 169. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	659
Wykres 170. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	659
Wykres 171. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	660
Wykres 172. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	660
Wykres 173. Ryzyko rezygnacji z udziału w badniu (ogółem); profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.....	661
Wykres 174. Ryzyko rezygnacji z udziału w badniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.....	661
Wykres 175. Ryzyko rezygnacji z udziału w badniu z innych przyczyn; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.....	662
Wykres 176. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ogółem); profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.....	662
Wykres 177. Ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.....	663
Wykres 178. Ryzyko wystąpienia miejscowych działań niepożądanych; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.....	663
Wykres 179. Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.....	664
Wykres 180. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.....	664
Wykres 181. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.....	665
Wykres 182. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.....	665
Wykres 183. Ryzyko wystąpienia gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.....	666
Wykres 184. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.....	666
Wykres 185. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.....	667
Wykres 186. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.....	667
Wykres 187. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	668
Wykres 188. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	668
Wykres 189. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 5.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	669

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.

Wykres 190. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6B.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	669
Wykres 191. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 7F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	670
Wykres 192. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	670
Wykres 193. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	671
Wykres 194. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	671
Wykres 195. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	672
Wykres 196. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	672
Wykres 197. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	673
Wykres 198. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	673
Wykres 199. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	674
Wykres 200. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	674
Wykres 201. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 5.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	675
Wykres 202. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6B.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	675
Wykres 203. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 7F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	676
Wykres 204. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	676
Wykres 205. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	677
Wykres 206. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	677
Wykres 207. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	678
Wykres 208. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	678
Wykres 209. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	679

Wykres 210. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	679
Wykres 211. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem); profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.	680
Wykres 212. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.	680
Wykres 213. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z innych przyczyn; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.	681
Wykres 214. Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.	681
Wykres 215. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.	682
Wykres 216. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.	682
Wykres 217. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.	683
Wykres 218. Ryzyko wystąpienia gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.	683
Wykres 219. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.	684
Wykres 220. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.	684
Wykres 221. Ryzyko wystąpienia biegunki; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.	685
Wykres 222. Ryzyko wystąpienia wymiotów; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.	685
Wykres 223. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (ogółem); profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.	686
Wykres 224. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych prowadzących do zgonu; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.	686

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Synflorix® (PHiD-CV) stosowanego w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.	455
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Synflorix® (PHiD-CV) w porównaniu do produktu leczniczego Prevenar 13® (PCV13) stosowanych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych – porównanie bezpośrednie.	456
Schemat 3. 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.	457
Schemat 4. 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.	459

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.

18. Aneks

18.1. Przegląd medycznych baz danych

Przeszukano medyczne bazy danych w odniesieniu do efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/immunogenności i profilu bezpieczeństwa) stosowania skoniugowanej, przeciw pneumokokowej, 10-walentnej szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w porównaniu do wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych: skoniugowana, przeciw pneumokokowa szczepionka 13-walentna Prevenar 13®, PCV13 oraz szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych lub placebo) stosowanych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych. W przypadku braku badań z zastosowaniem szczepionki 13-walentnej (PCV13) lub gdy w badaniach oceniano jedynie surogaty (immunogenność), autorzy niniejszej analizy uwzględnili również badania z zastosowaniem skoniugowanej, przeciw pneumokokowej szczepionki 7-walentnej Prevenar® (PCV7), która została zastąpiona przez szczepionkę PCV13.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [366] i *Cochrane Collaboration* [367] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [368]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki *Boole'a*) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby ██████████, a ostateczna strategia została opracowana na drodze konsensusu (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ████████). Przeszukanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 15.07 – 21.10.2013 roku (21.10.2013 – data ostatniego wyszukania).

Wyszukiwanie w bazach *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, przeprowadzono zarówno w odniesieniu do badań pierwotnych, jak i opracowań (badań) wtórnych, w analizowanym problemie klinicznym. Doniesień naukowych szukano także w innych, niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, medycznych bazach danych. Dodatkowo pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań (badań) wtórnych.

18.1.1. Strategia wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane*

Database of Systematic Reviews oraz *Database of Abstracts of Reviews of Effects*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych dotyczących stosowania skoniugowanej, przeciwpneumokokowej szczepionki 10-walentnej Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych).

Tabela 207. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Nie zastosowano ograniczeń do problemu zdrowotnego (populacji) – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości.</i>
AND	
Rodzaj interwencji wnioskowanej (Synflorix®)	<i>Synflorix OR Streptorix OR PHiD-CV OR PHiD-CV OR PHiD CV OR Pneumococcal Vaccine OR Pneumococcal Vaccines OR Pneumococcal Polysaccharide Vaccine OR Pneumococcal Polysaccharide Vaccines OR pneumococcus vaccine OR pneumococcus vaccines OR 10-valent pneumococcal non-typeable Hemophilus influenzae protein D-conjugate vaccine OR 10-valent pneumococcal nontypeable haemophilus influenzae protein d conjugate vaccine OR pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine OR pneumococcal polysaccharide conjugate vaccines OR pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed) OR pneumococcal saccharide conjugated vaccine, adsorbed OR pneumococcus polysaccharide vaccine OR pneumococcus polysaccharide vaccines OR streptococcus pneumoniae vaccine OR streptococcus pneumoniae vaccines AND 10-valent OR 11-valent</i>
AND	
Komparator (technologia opcjonalna)	<i>Nie zastosowano ograniczeń do komparatora (technologii opcjonalnej) – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości.</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metody badania	<i>Baza PubMed – badania wtórne: Humans, Systematic Reviews, Meta-Analysis, Review Baza Embase – badania wtórne: Humans, Meta-Analysis, Systematic review Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategię wyszukiwania wraz z jej wynikami zaprezentowano poniżej.

Tabela 208. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: *Medline*, *Embase*, *Cochrane* w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych (data wyszukania: 21.10.2013).

Zapytanie	Słowa kluczowe / deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Interwencja wnioskowana (Synflorix®)				
#1	<i>Synflorix^{1,3} 'synflorix'/exp OR synflorix²</i>	12	12 025	3
#2	<i>PHiD-CV OR PHiD-CV OR PHiD CV^{1,3} 'phid cv' OR phid AND cv²</i>	59	95	19
#3	<i>Pneumococcal Vaccine OR Pneumococcal Vaccines^{1,3} pneumococcal AND (vaccine'/exp OR vaccine) OR pneumococcal AND (vaccines'/exp OR vaccines)²</i>	8 073	9 457	830
#4	<i>Pneumococcal Polysaccharide Vaccine OR Pneumococcal Polysaccharide Vaccines^{1,3} pneumococcal AND ('polysaccharide'/exp OR polysaccharide) AND (vaccine'/exp OR vaccine) OR pneumococcal AND ('polysaccharide'/exp OR polysaccharide) AND (vaccines'/exp OR vaccines)²</i>	7 076	2 524	305

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.

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#5	<i>pneumococcus vaccine OR pneumococcus vaccines^{1,3} 'pneumococcus'/exp OR pneumococcus AND ('vaccine'/exp OR vaccine) OR 'pneumococcus'/exp OR pneumococcus AND ('vaccines'/exp OR vaccines)²</i>	5 377	14 072	96
#6	<i>10-valent pneumococcal non-typeable Hemophilus influenzae protein D-conjugate vaccine OR 10-valent pneumococcal nontypeable haemophilus influenzae protein d conjugate vaccine^{1,3} '10 valent' AND pneumococcal AND 'non typeable' AND ('hemophilus'/exp OR hemophilus) AND influenzae AND ('protein'/exp OR protein) AND 'd conjugate' AND ('vaccine'/exp OR vaccine) OR '10 valent' AND pneumococcal AND nontypeable AND ('haemophilus'/exp OR haemophilus) AND influenzae AND ('protein'/exp OR protein) AND d AND ('conjugate'/exp OR conjugate) AND ('vaccine'/exp OR vaccine)²</i>	33	33	12
#7	<i>pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine OR pneumococcal polysaccharide conjugate vaccines^{1,3} 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)²</i>	957	1 062	174
#8	<i>pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed) OR pneumococcal saccharide conjugated vaccine, adsorbed^{1,3} 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 adsorbed²</i>	10	6	1
#9	<i>pneumococcus polysaccharide vaccine OR pneumococcus polysaccharide vaccines^{1,3} '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)²</i>	1 725	2 907	44
#10	<i>streptococcus pneumoniae vaccine OR streptococcus pneumoniae vaccines^{1,3} 'streptococcus'/exp OR streptococcus AND pneumoniae AND ('vaccine'/exp OR vaccine) OR 'streptococcus'/exp OR streptococcus AND pneumoniae AND ('vaccines'/exp OR vaccines)²</i>	8 265	6 562	313
#11	<i>Streptorix^{1,3} 'streptorix'/exp OR streptorix²</i>	0	12 025	0
#12	<i>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11</i>	8 862	15 063	859
#13	<i>10-valent OR 11-valent^{1,3} '10 valent' OR '11 valent'²</i>	202	272	42
#14	<i>#12 AND #13</i>	200	264	42
#15	<i>#14*</i>	23	1	3
#16	<i>#15^</i>	22	1	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment; Word variations have been searched; ^ publikacje w językach: angielskim, niemieckim, francuskim, polskim.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 14 opracowań (badań) wtórnych (opisanych w 15 referencjach) dotyczących efektów klinicznych (skuteczności klinicznej/immunogenności oraz profilu bezpieczeństwa) stosowania skoniugowanej, przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych, które zostały włączone do niniejszej analizy [222]-[236].

18.1.2. Strategia wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych w innych dodatkowych bazach

Przeprowadzono przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz Medline – dostęp przez PubMed, Embase i Cochrane) w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań)

wtórnych, dotyczących stosowania skoniugowanej, przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej Synflorix® w profilaktyce zakażeń pneumokokowych. W przypadku baz danych, w których wyszukiwanie całej frazy: „*Synflorix OR PHiD-CV OR 10-valent pneumococcal vaccine*” nie przyniosło rezultatów, przeszukiwanie zawężano jedynie do nazwy chemicznej (PHiD-CV) oraz/lub nazwy handlowej produktu leczniczego (Synflorix®).

Tabela 209. Strategia i wynik wyszukiwania w innych medycznych bazach danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych i opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/immunogenności i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych (data wyszukania: 21.10.2013).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	#1	<i>Synflorix OR PHiD-CV OR 10-valent pneumococcal vaccine</i>	0
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	#1	<i>10-valent pneumococcal vaccine</i>	280
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	#1	<i>Synflorix OR PHiD-CV OR 10-valent pneumococcal vaccine</i>	5
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</i>	#1	<i>Synflorix OR PHiD-CV OR 10-valent pneumococcal vaccine</i>	22
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	#1	<i>Synflorix OR PHiD-CV OR 10-valent pneumococcal vaccine</i>	9
<i>National Institute for Health Research HTA (NIHR HTA)</i>	#1	<i>Synflorix OR PHiD-CV OR 10-valent pneumococcal vaccine</i>	0
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	#1	<i>Synflorix OR PHiD-CV OR 10-valent pneumococcal vaccine</i>	0
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa (raporty o działaniach niepożądanych)			
<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	#1	<i>Synflorix OR PHiD-CV OR 10-valent pneumococcal vaccine</i>	163
<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	#1	<i>Synflorix OR PHiD-CV OR 10-valent pneumococcal vaccine</i>	2
<i>Health Canada</i>	#1	<i>Synflorix</i>	2
<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	#1	<i>Synflorix OR PHiD-CV OR 10-valent pneumococcal vaccine</i>	10
<i>The Uppsala Monitoring Centre</i>	#1	<i>Synflorix</i>	0
<i>Thompson Micromedex®</i>	#1	<i>Synflorix OR PHiD-CV OR 10-valent pneumococcal vaccine</i>	9
<i>Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)</i>	#1	<i>Synflorix</i>	1
Rejestry badań klinicznych			
clinicaltrials.gov	#1	<i>Synflorix OR PHiD-CV OR 10-valent pneumococcal vaccine</i>	53
www.clinicaltrials.com	#1	<i>Synflorix OR PHiD-CV OR 10-valent pneumococcal vaccine</i>	0
www.ask-clinicalstudyregister.com	#1	<i>Synflorix OR PHiD-CV OR 10-valent pneumococcal vaccine</i>	202

Nie stosowano filtrów automatycznych celem zwiększania czułości strategii wyszukiwania.

Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w innych bazach danych zidentyfikowano publikacje, które zostały włączone do analizy klinicznej. Odnalezione publikacje dotyczyły pierwotnych badań klinicznych z zastosowaniem skoniugowanej, przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych: badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-002 i jego kontynuacja 10PN-PD-DIT-046 EXT: 002 referencje [48], [49], [51], [52], [54]; badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-043 (FinIP) referencje [29], [34]-[36], [40]-[41], [43]-[44]; badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-015 i jego kontynuacja 10PN-PD-DIT-016 BST: 015 referencje [56], [61]-

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.

[63]; badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-034 referencja [64], [67]-[68]; badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-010 i jego kontynuacja 10PN-PD-DIT-014 BST: 010 referencje [69], [70], [74]-[75], 10PN-PD-DIT-042 EXT: 014 referencja [78], [81]; badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-005 i jego kontynuacja 10PN-PD-DIT-009 BST: 005 referencje [1]-[3], [169]-[171]; badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-032 i jego kontynuacja 10PN-PD-DIT-068 BST: 032 i 10PN-PD-DIT-069 BST: 032 referencje [5], [7], [172], [174]-[176], [177]; badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-037 i jego kontynuacja 10PN-PD-DIT-014 BST: 010 referencje [8]-[10], [178]-[179]; badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-058 i jego kontynuacja 10PN-PD-DIT-014 BST: 010 referencje [12]-[13]; badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-066 [14]-[15], badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-028 referencje [17]-[23]; badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-001 i jego kontynuacja 10PN-PD-DIT-007 BST: 001 referencje [84]-[86], [87]-[88]; badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-003 referencje [91]-[93]; badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-011 i jego kontynuacja 10PN-PD-DIT-017 BST: 011 referencje [94]-[98], [99]-[101]; badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-012 i jego kontynuacja 10PN-PD-DIT-018 BST: 012 referencje [103], [106]-[108]; badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-027 referencje [110], [115]; badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-036 i jego kontynuacja 10PN-PD-DIT-063 BST: 036 referencje [116]-[118], [119]-[121]; oraz pierwotnych badań klinicznych z zastosowaniem skoniugowanej, przeciw pneumokokowej szczepionki 13-walentnej Prevenar 13® (PCV13) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [126]-[127]; [129]-[130]; [134]-[136]; [139]-[140]; [142]-[143]; [146]-[149]; [150]-[151]; [154]-[155]; [157]-[158]; [160]-[161]; badań o niższej wiarygodności dotyczących szczepionki 10-walentnej Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych: badanie o akronimie 113171 [168]; badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-029 referencje [180], [182]-[183]; badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-031 referencje [184]-[186]; wspólne wyniki badań o akronimach 10PN-PD-DIT-029 i 10PN-PD-DIT-01 referencja [188]; badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-013 referencje [190], [192]; dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa: Charakterystyki Produktów Leczniczych odnalezione na stronach EMA [217]-[218] oraz raporty EPAR dla ogółu społeczeństwa [219]-[220] oraz inne raporty o działaniach niepożądanych [221], a także 6 poprzednio niezidentyfikowanych opracowań (badań) wtórnych [237]-[240], [243]-[244]. Dodatkowo, zidentyfikowano również 16 badań nieopublikowanych [201]-[216].

18.1.3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane*) w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych, dotyczących stosowania skoniugowanej, przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej Synflorix® (PHiD-CV) względem wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych: skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa PCV13 oraz szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych/ placebo) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych. Ponadto, założono że w przypadku braku badań z zastosowaniem szczepionki 13-walentnej (PCV13) lub kiedy w badaniach oceniano jedynie surogaty (immunogenność), uwzględnione

zostaną również badania z zastosowaniem skoniugowanej, przeciw pneumokokowej szczepionki 7-walentnej Prevenar® (PCV7), która została zastąpiona przez szczepionkę PCV13.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania pierwotnych badań klinicznych.

Tabela 210. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Synflorix® (PHiD-CV) względem wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Nie zastosowano ograniczeń do problemu zdrowotnego (populacji) – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości.</i>
AND	
Rodzaj interwencji wnioskowanej (Synflorix®)	<i>Synflorix OR Streptorix OR PHiD-CV OR PHiD-CV OR PHiD CV OR Pneumococcal Vaccine OR Pneumococcal Vaccines OR Pneumococcal Polysaccharide Vaccine OR Pneumococcal Polysaccharide Vaccines OR pneumococcus vaccine OR pneumococcus vaccines OR 10-valent pneumococcal non-typeable Hemophilus influenzae protein D-conjugate vaccine OR 10-valent pneumococcal nontypeable haemophilus influenzae protein d conjugate vaccine OR pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine OR pneumococcal polysaccharide conjugate vaccines OR pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed) OR pneumococcal saccharide conjugated vaccine, adsorbed OR pneumococcus polysaccharide vaccine OR pneumococcus polysaccharide vaccines OR streptococcus pneumoniae vaccine OR streptococcus pneumoniae vaccines AND 10-valent OR 11-valent</i>
AND	
Komparator - technologia opcjonalna (Prevenar 13®)	<i>Prevenar 13 OR Prevenar13 OR Pevnar 13 OR Pevnar13 OR PCV-13 OR PCV13 OR PCV 13 OR Pneumococcal Vaccine OR Pneumococcal Vaccines OR Pneumococcal Polysaccharide Vaccine OR Pneumococcal Polysaccharide Vaccines OR pneumococcus vaccine OR pneumococcus vaccines OR pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine OR pneumococcal polysaccharide conjugate vaccines OR pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed) OR pneumococcal saccharide conjugated vaccine, adsorbed OR pneumococcus polysaccharide vaccine OR pneumococcus polysaccharide vaccines OR streptococcus pneumoniae vaccine OR streptococcus pneumoniae vaccines AND 13-valent</i>
Komparator - technologia opcjonalna (Prevenar®)	<i>Prevenar OR Pevnar OR PCV-7 OR PCV7 OR PCV 7 OR Pneumococcal Vaccine OR Pneumococcal Vaccines OR Pneumococcal Polysaccharide Vaccine OR Pneumococcal Polysaccharide Vaccines OR pneumococcus vaccine OR pneumococcus vaccines OR pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine OR pneumococcal polysaccharide conjugate vaccines OR pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed) OR pneumococcal saccharide conjugated vaccine, adsorbed OR pneumococcus polysaccharide vaccine OR pneumococcus polysaccharide vaccines OR streptococcus pneumoniae vaccine OR streptococcus pneumoniae vaccines AND 7-valent</i>
Komparator - technologia opcjonalna (szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych)	<i>Nie zastosowano ograniczeń do komparatora (technologii opcjonalnej) – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości.</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych, również tych ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy. Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.</i>
AND	
Metody badania	<i>Baza PubMed – badania pierwotne: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports Baza Embase – badania pierwotne: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

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.

Synflorix® vs Prevenar 13® (porównanie bezpośrednie)

Tabela 211. 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 Synflorix® (PHiD-CV) względem produktu leczniczego Prevenar 13® (PCV13) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych (data wyszukiwania: 21.10.2013).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Intervencja wnioskowana (Synflorix®)				
#1	<i>Synflorix</i> ^{1,3} 'synflorix'/exp OR synflorix ²	12	12 025	3
#2	<i>PHiD-CV OR PHiD-CV OR PHiD CV</i> ^{1,3} 'phid cv' OR phid AND cv ²	59	95	19
#3	<i>Pneumococcal Vaccine OR Pneumococcal Vaccines</i> ^{1,3} pneumococcal AND ('vaccine'/exp OR vaccine) OR pneumococcal AND ('vaccines'/exp OR vaccines) ²	8 073	9 457	830
#4	<i>Pneumococcal Polysaccharide Vaccine OR Pneumococcal Polysaccharide Vaccines</i> ^{1,3} pneumococcal AND ('polysaccharide'/exp OR polysaccharide) AND ('vaccine'/exp OR vaccine) OR pneumococcal AND (polysaccharide'/exp OR polysaccharide) AND ('vaccines'/exp OR vaccines) ²	7 076	2 524	305
#5	<i>pneumococcus vaccine OR pneumococcus vaccines</i> ^{1,3} 'pneumococcus'/exp OR pneumococcus AND ('vaccine'/exp OR vaccine) OR 'pneumococcus'/exp OR pneumococcus AND (vaccines'/exp OR vaccines) ²	5 377	14 072	96
#6	<i>10-valent pneumococcal non-typeable Hemophilus influenzae protein D-conjugate vaccine OR 10-valent pneumococcal nontypeable haemophilus influenzae protein d conjugate vaccine</i> ^{1,3} '10 valent' AND pneumococcal AND 'non typeable' AND (hemophilus'/exp OR hemophilus) AND influenzae AND (protein'/exp OR protein) AND 'd conjugate' AND (vaccine'/exp OR vaccine) OR '10 valent' AND pneumococcal AND nontypeable AND ('haemophilus'/exp OR haemophilus) AND influenzae AND ('protein'/exp OR protein) AND d AND (conjugate'/exp OR conjugate) AND ('vaccine'/exp OR vaccine) ²	33	33	12
#7	<i>pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine OR pneumococcal polysaccharide conjugate vaccines</i> ^{1,3} 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) ²	957	1 062	174
#8	<i>pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed) OR pneumococcal saccharide conjugated vaccine, adsorbed</i> ¹ 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 ² pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine adsorbed OR pneumococcal saccharide conjugated vaccine adsorbed ³	10	6	1
#9	<i>pneumococcus polysaccharide vaccine OR pneumococcus polysaccharide vaccines</i> ^{1,3} '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) ²	1 725	2 907	44
#10	<i>streptococcus pneumoniae vaccine OR streptococcus pneumoniae vaccines</i> ^{1,3} 'streptococcus'/exp OR streptococcus AND pneumoniae AND (vaccine'/exp OR vaccine) OR 'streptococcus'/exp OR streptococcus AND pneumoniae AND ('vaccines'/exp OR	8 265	6 562	313

18.1. Przegląd medycznych baz danych

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskrytory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
	vaccines) ²			
#11	Streptorix ^{1,2} 'streptorix'/exp OR streptorix ³	0	12 025	0
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	8 862	15 063	859
#13	10-valent OR 11-valent ^{1,2} '10 valent' OR '11 valent' ³	202	272	42
#14	#12 AND #13	200	264	42
Komparator/technologie opcjonalna (Prevenar 13®)				
#15	Prevenar13 OR Prevnar13 OR Prevenar 13 OR Prevnar 13 ^{1,3} prevenar13 OR prevnar13 OR 'prevenar'/exp OR prevenar AND 13 OR 'prevnar'/exp OR prevnar AND 13 ²	37	3 434	11
#16	PCV-13 OR PCV13 PCV 13 ^{1,3} 'pcv 13' OR pcv13 AND pcv AND 13 ²	77	287	12
#17	#3 OR #4 OR #5 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	8 862	15 061	859
#18	#15 OR #16 OR #17	8 867	15 072	859
#19	13-valent ^{1,3} '13 valent' ²	317	444	47
#20	#18 AND #19	316	439	47
Razem				
#21	#14 AND #20	61	104	12
#22	#21*	7	1	0
#23	#22^	6	1	-

* 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 wyszukiwania nie odnaleziono żadnych pierwotnych badań klinicznych (randomizowanych lub o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) bezpośrednio porównujących skoniugowaną, przeciwpneumokokową szczepionkę 10-walentną Synflorix® ze skoniugowaną, przeciwpneumokokową szczepionką 13-walentną Prevenar 13®, stosowanych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w schemacie 3+1 lub 2+1 w populacji ogólnej lub w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci z określonych grup ryzyka. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu ponownego przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

Synflorix® (wyszukiwanie w celu zidentyfikowania badań umożliwiających porównanie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych lub placebo, badań do porównania pośredniego ze szczepionką PCV13 oraz badań o niższej wiarygodności)

Tabela 212. 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 Synflorix® (PHiD-CV) (data wyszukania: 21.10.2013).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskrytory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane 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.

Zapytanie	Słowa kluczowe / deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Interwencja wnioskowana (Synflorix®)				
#1	Synflorix ^{1,3} 'synflorix'/exp OR synflorix ²	12	12 025	3
#2	PHID-CV OR PHID-CV OR PHID CV ^{1,3} 'phid cv' OR phid AND cv ²	59	95	19
#3	Pneumococcal Vaccine OR Pneumococcal Vaccines ^{1,3} pneumococcal AND ('vaccine'/exp OR vaccine) OR pneumococcal AND ('vaccines'/exp OR vaccines) ²	8 073	9 457	830
#4	Pneumococcal Polysaccharide Vaccine OR Pneumococcal Polysaccharide Vaccines ^{1,3} pneumococcal AND ('polysaccharide'/exp OR polysaccharide) AND ('vaccine'/exp OR vaccine) OR pneumococcal AND (polysaccharide'/exp OR polysaccharide) AND ('vaccines'/exp OR vaccines) ²	7 076	2 524	305
#5	pneumococcus vaccine OR pneumococcus vaccines ^{1,3} 'pneumococcus'/exp OR pneumococcus AND ('vaccine'/exp OR vaccine) OR 'pneumococcus'/exp OR pneumococcus AND (vaccines'/exp OR vaccines) ²	5 377	14 072	96
#6	10-valent pneumococcal non-typeable Hemophilus influenzae protein D-conjugate vaccine OR 10-valent pneumococcal nontypeable haemophilus influenzae protein d conjugate vaccine ^{1,3} '10 valent' AND pneumococcal AND 'non typeable' AND (hemophilus'/exp OR hemophilus) AND influenzae AND (protein'/exp OR protein) AND 'd conjugate' AND (vaccine'/exp OR vaccine) OR '10 valent' AND pneumococcal AND nontypeable AND ('haemophilus'/exp OR haemophilus) AND influenzae AND ('protein'/exp OR protein) AND d AND (conjugate'/exp OR conjugate) AND ('vaccine'/exp OR vaccine) ²	33	33	12
#7	pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine OR pneumococcal polysaccharide conjugate vaccines ^{1,3} 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) ²	957	1 062	174
#8	pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed) OR pneumococcal saccharide conjugated vaccine, adsorbed ¹ 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 ² pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine adsorbed OR pneumococcal saccharide conjugated vaccine adsorbed ³	10	6	1
#9	pneumococcus polysaccharide vaccine OR pneumococcus polysaccharide vaccines ^{1,3} '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) ²	1 725	2 907	44
#10	streptococcus pneumoniae vaccine OR streptococcus pneumoniae vaccines ^{1,3} 'streptococcus'/exp OR streptococcus AND pneumoniae AND (vaccine'/exp OR vaccine) OR 'streptococcus'/exp OR streptococcus AND pneumoniae AND ('vaccines'/exp OR vaccines) ²	8 265	6 562	313
#11	Streptorix ^{1,2} 'streptorix'/exp OR streptorix ³	0	12 025	0
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	8 862	15 063	859
#13	10-valent OR 11-valent ^{1,2} '10 valent' OR '11 valent' ^{1,3}	202	272	42
#14	#12 AND #13	200	264	42
#15	#14*	57	38	26
#16	#15^	56	38	-

* 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 wyszukiwania odnaleziono pierwotne badania kliniczne bezpośrednio

porównujące skoniugowaną, przeciw pneumokokową szczepionkę 10-walentną Synflorix® w schemacie szczepień 3+1 ze szczepionką Synflorix® w schemacie 2+1 – badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-002 i jego kontynuacja 10PN-PD-DIT-046 EXT: 002 [50], [53], [55] w populacji ogólnej.

Odszukano badanie, w którym porównywano szczepionkę 10-walentną Synflorix® w schemacie szczepień 2+1 lub 3+1 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w schemacie 2+1 lub 3+1 – badanie o akronimie FinIP [42], [45] w populacji ogólnej dzieci.

Zidentyfikowano również 4 pierwotne badania kliniczne bezpośrednio porównujące szczepionkę Synflorix® ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w schemacie trzydawkowym (3+1 / 3+0) w populacji ogólnej; badania o akronimach: 10PN-PD-DIT-005 [4], 10PN-PD-DIT-032 [6], [173], 10PN-PD-DIT-037 [11], 10PN-PD-DIT-066 [16].

Odnaleziono także 6 badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano szczepionkę Synflorix® ze skoniugowaną, przeciw pneumokokową szczepionką 7-walentną Prevenar®, stosowanych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w schemacie trzydawkowym (3+1 / 3+0) w populacji ogólnej [89]-[90], [102], [104], [105], [109], [112], [114], [122] i 2 opracowania wtórne dotyczące tych badań [123]-[124].

Ponadto, odszukano pierwotne badanie kliniczne bezpośrednio porównujące szczepionkę Synflorix® ze szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 o akronimie 10PN-PD-DIT-015 i jego kontynuacja 10PN-PD-DIT-016 BST: 015 [57] w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie po 36. tygodniu ciąży oraz pierwotne badanie kliniczne bezpośrednio porównujące szczepionkę Synflorix® ze szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 - badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-010 i jego kontynuacja 10PN-PD-DIT-014 BST: 010 i 10PN-PD-DIT-042 BST: 014 [71], [73], [80] w populacji ogólnej dzieci, dotyczące wpływu szczepienia na nosicielstwo pneumokoków w nosie i gardle.

Odszukano również badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania szczepionki Synflorix® w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji ogólnej o akronimie: 10PN-PD-DIT-029 [181], 10PN-PD-DIT-031 [187] i ich kontynuację [189], oraz 10PN-PD-DIT-013 [191].

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano następujące potencjalne komparatory (technologie opcjonalne), z którymi produkt leczniczy Synflorix® był bezpośrednio porównywany w analizowanym wskazaniu:

- szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych lub placebo,
- Prevenar® (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.

Przy przeszukaniu medycznych baz danych pod kątem odszukania badań przydatnych do porównania pośredniego produktu leczniczego Synflorix® z produktem leczniczym Prevenar 13®, jako wspólny komparator (technologia opcjonalna) będzie rozpatrywana zatem możliwość porównania przez jedną z powyższych opcji.

Prevenar 13® (wyszukiwanie w celu zidentyfikowania badań do porównania pośredniego oraz badań o niższej wiarygodności)

Tabela 213. 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 13® (PCV13) (data wyszukania: 21.10.2013).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Technologia opcjonalna (Prevenar 13®)				
#1	<i>Prevenar13 OR Pevnar13 OR Prevenar 13 OR Pevnar 13^{1,3} prevenar13 OR prevnar13 OR 'prevenar'/exp OR prevenar AND 13 OR 'prevnar'/exp OR prevnar AND 13²</i>	37	3 434	11
#2	<i>PCV-13 OR PCV13 PCV 13^{1,3} 'pcv 13' OR pcv13 AND pcv AND 13²</i>	77	287	12
#3	<i>Pneumococcal Vaccine OR Pneumococcal Vaccines^{1,3} pneumococcal AND ('vaccine'/exp OR vaccine) OR pneumococcal AND ('vaccines'/exp OR vaccines)²</i>	8 073	9 457	830
#4	<i>Pneumococcal Polysaccharide Vaccine OR Pneumococcal Polysaccharide Vaccines^{1,3} pneumococcal AND ('polysaccharide'/exp OR polysaccharide) AND ('vaccine'/exp OR vaccine) OR pneumococcal AND (polysaccharide'/exp OR polysaccharide) AND ('vaccines'/exp OR vaccines)²</i>	7 076	2 524	305
#5	<i>pneumococcus vaccine OR pneumococcus vaccines^{1,3} 'pneumococcus'/exp OR pneumococcus AND ('vaccine'/exp OR vaccine) OR 'pneumococcus'/exp OR pneumococcus AND (vaccines'/exp OR vaccines)²</i>	5 377	14 072	96
#6	<i>pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine OR pneumococcal polysaccharide conjugate vaccines^{1,3} 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)²</i>	957	1 062	174
#7	<i>pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed) OR pneumococcal saccharide conjugated vaccine, adsorbed¹ 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 adsorbed² pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine adsorbed OR pneumococcal saccharide conjugated vaccine adsorbed³</i>	10	6	1
#8	<i>pneumococcus polysaccharide vaccine OR pneumococcus polysaccharide vaccines^{1,3} '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)²</i>	1 725	2 907	44
#9	<i>streptococcus pneumoniae vaccine OR streptococcus pneumoniae vaccines^{1,3} 'streptococcus'/exp OR streptococcus AND pneumoniae AND (vaccine'/exp OR vaccine) OR 'streptococcus'/exp OR streptococcus AND pneumoniae AND ('vaccines'/exp OR vaccines)²</i>	8 265	6 562	313
#10	<i>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9</i>	8 867	15 072	859
#11	<i>13-valent^{1,2} '13 valent'³</i>	317	444	47
#12	<i>#10 AND #11</i>	316	439	47
#13	<i>#12*</i>	47	30	17

18.1. Przegląd medycznych baz danych

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#14	#13^	46	30	-

* 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 nie odnaleziono pierwotnych badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) bezpośrednio porównujących skoniugowaną, przeciw pneumokokową szczepionkę 13-walentną Prevenar 13[®] ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych oraz ze szczepionką 10-walentną Synflorix[®] w schemacie dwudawkowym lub trzydawkowym w populacji ogólnej lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

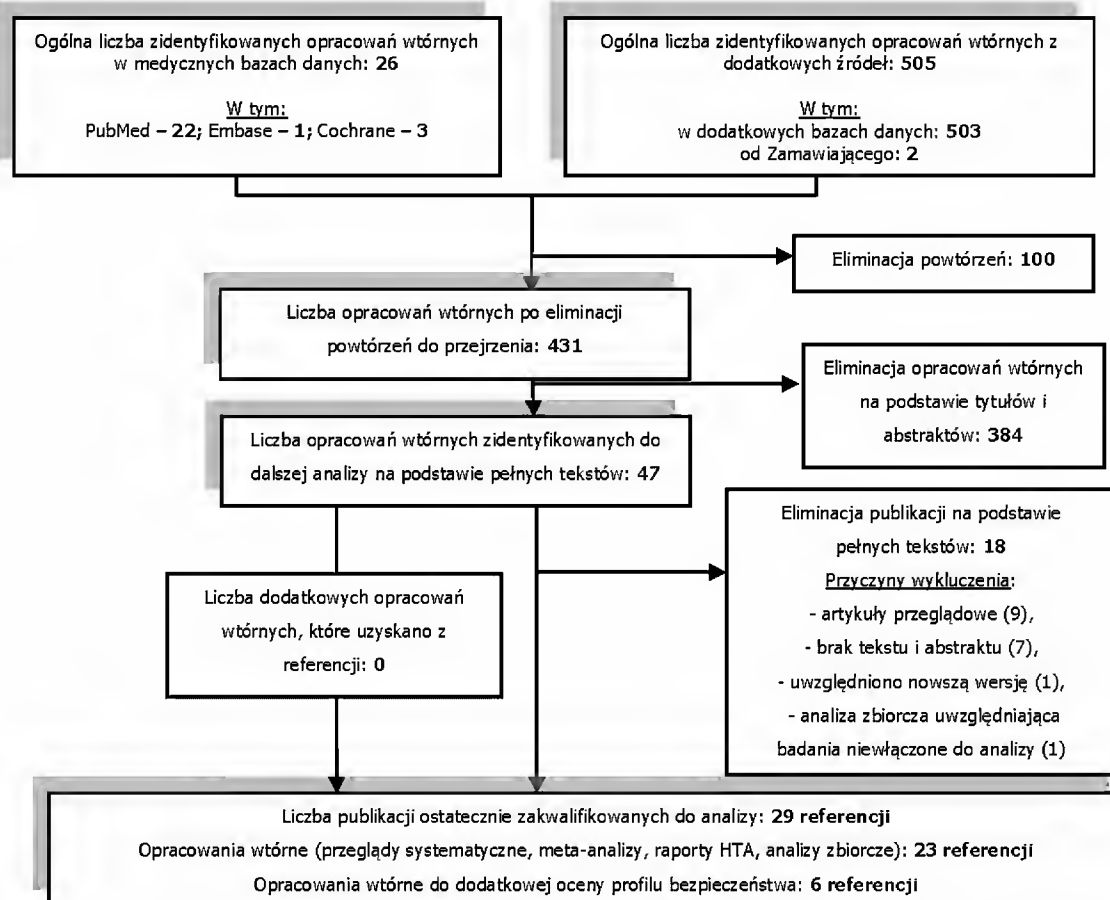
W toku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono badania kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania efektów klinicznych (skuteczności klinicznej/ immunogenności oraz profilu bezpieczeństwa) skoniugowanej, przeciw pneumokokowej szczepionki 13-walentnej Prevenar 13[®] ze skoniugowaną, przeciw pneumokokową szczepionką 7-walentną Prevenar[®], stosowanych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [125]; [128], [131], [132]; [133], [137]; [138]; [141]; [144]; [145]; [152]; [153]; [156]; [162]; [165]; w schemacie trzydawkowym (3+0 / 3+1) w populacji ogólnej. Odnaleziono również badanie kliniczne bezpośrednio porównujące szczepionkę PCV13 w schemacie 3+1 ze szczepionką PCV13 w schemacie 2+1 [82].

18.1.4. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych / pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów profilaktycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych / pierwotnych badań klinicznych).

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.

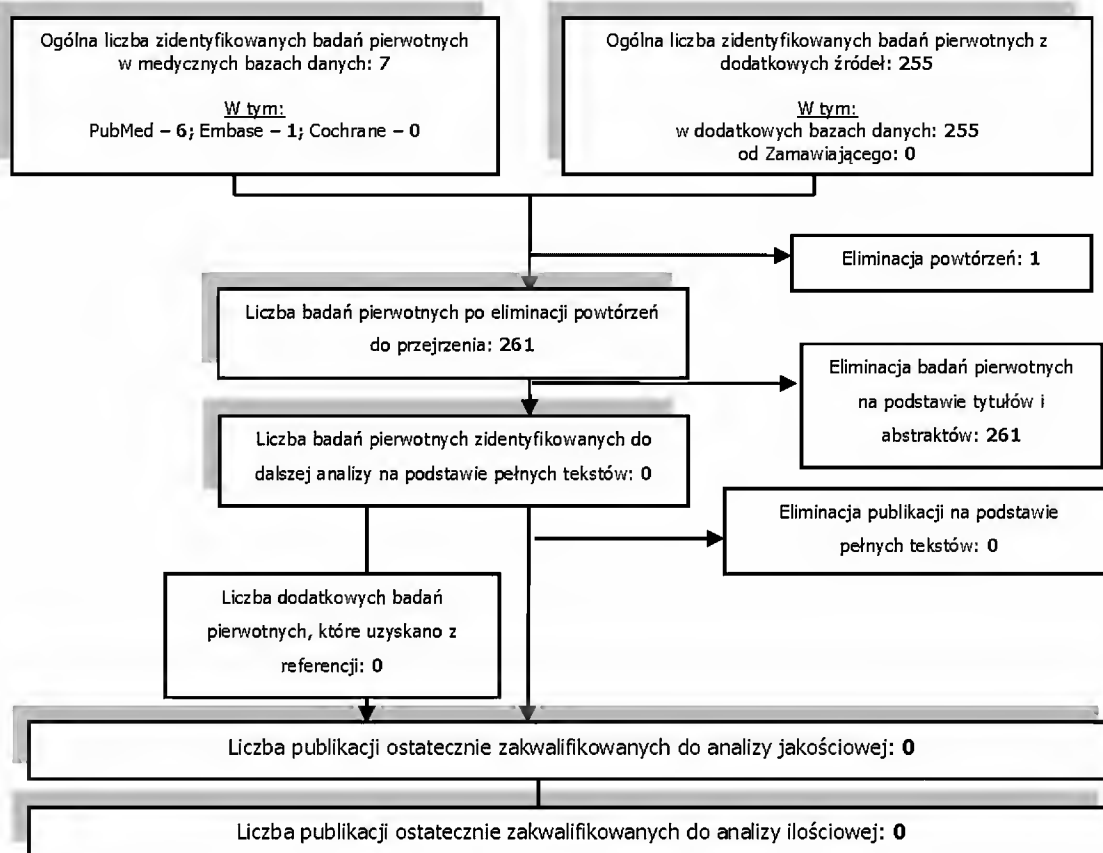
Synflorix® (PHiD-CV) – opracowania (badania) wtórne



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (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 opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 22 opracowania (badania) wtórne o charakterze meta-analiz, przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz analiz zbiorczych (opisanych w 23 referencjach) [222]-[244] oraz 6 opracowań (badań) wtórnych włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa: Charakterystyki Produktów Leczniczych odnalezione na stronach EMA [217]-[218], raporty EPAR dla ogółu społeczeństwa [219]-[220], raport o działaniach niepożądanych [221] i decyzję CHMP dotyczącą rozszerzenia wskazania dla produktu leczniczego Synflorix® [217a].

Synflorix® (PHiD-CV) vs Prevenar 13® (PCV13) – pierwotne badania kliniczne (porównanie bezpośrednie)

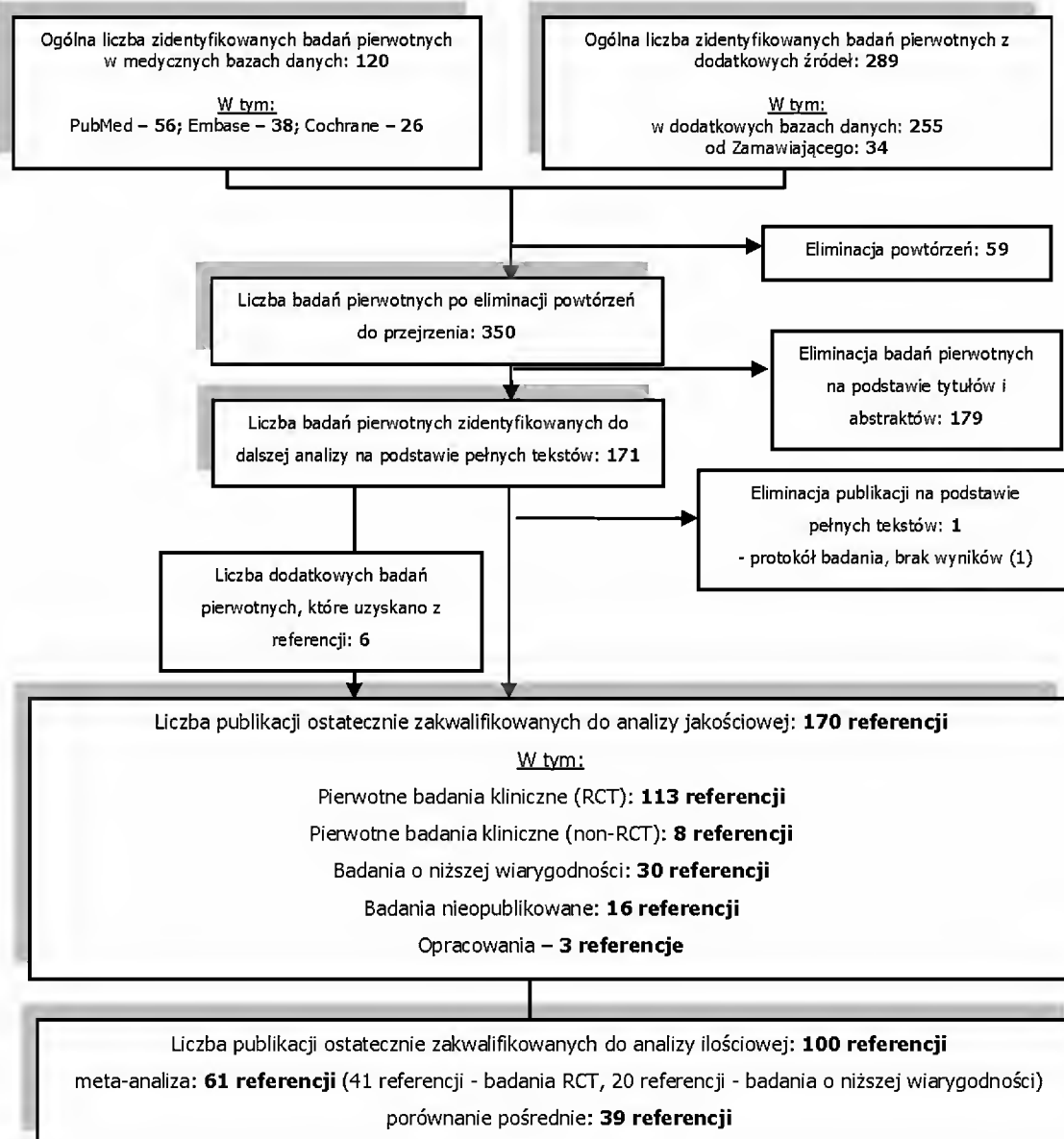


Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Synflorix® (PHiD-CV) w porównaniu do produktu leczniczego Prevenar 13® (PCV13) stosowanych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych – porównanie bezpośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie odnaleziono badań klinicznych (randomizowanych lub o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) bezpośrednio porównujących szczepionkę PHiD-CV ze szczepionką PCV13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w schemacie dwudawkowym (2+1) lub trzydawkowym (3+1) w populacji ogólnej lub w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci z grup ryzyka.

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.

Synflorix® (PHiD-CV) – pierwotne badania kliniczne



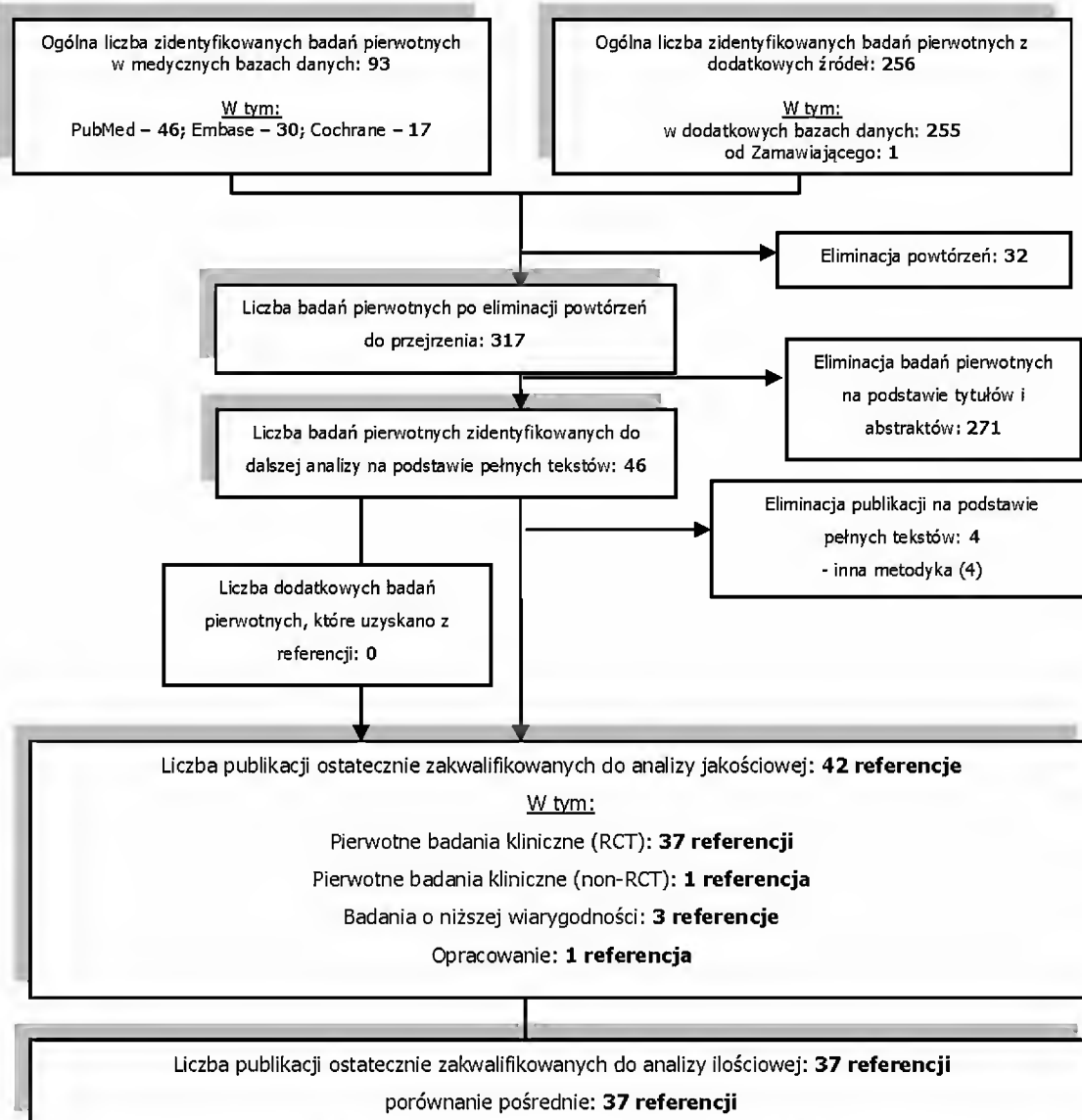
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Synflorix® (PHiD-CV) stosowanego w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 1 badanie kliniczne o akronimie 10PN-PD-DIT-002 i jego kontynuację 10PN-PD-DIT-046 EXT: 002 [48]-[55] bezpośrednio porównujące szczepionkę PHiD-CV w schemacie 3+1 ze schematem 2+1 w populacji ogólnej; 1 badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-043 (FinIP) [29]-[47] bezpośrednio porównujące szczepionkę PHiD-CV w schemacie 2+1 i 3+1 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w schemacie 2+1 i 3+1 w populacji ogólnej; 6 badań o akronimach 10PN-PD-DIT-005 [1]-[4], 10PN-PD-DIT-032 [5]-[7], 10PN-PD-DIT-037 [8]-

[11], 10PN-PD-DIT-058 [12]-[13], 10PN-PD-DIT-066 [14]-[16], 10PN-PD-DIT-028 (COMPAS) [17]-[28], bezpośrednio porównujące szczepionkę PHiD-CV w schemacie trzydawkowym (3+1 / 3+0) ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej; 6 badań o akronimach 10PN-PD-DIT-001 i jego kontynuacja 10PN-PD-DIT-007 BST: 001 [84]-[90], 10PN-PD-DIT-003 [91]-[93], 10PN-PD-DIT-011 i jego kontynuacja 10PN-PD-DIT-017 BST: 011 [94]-[102], 10PN-PD-DIT-012 i jego kontynuacja 10PN-PD-DIT-018 BST: 012 [103]-[109] ([105] analiza zbiorcza), 10PN-PD-DIT-027 [110]-[115], 10PN-PD-DIT-036 i jego kontynuacja 10PN-PD-DIT-063 BST: 036 [116]-[122], bezpośrednio porównujące szczepionkę PHiD-CV w schemacie trzydawkowym (3+1 / 3+0) ze szczepionką PCV7 w populacji ogólnej; 2 opracowania dotyczące badań porównujących szczepionkę PHiD-CV ze szczepionką PCV7 [123], [124]; 1 badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-015 i jego kontynuacja 10PN-PD-DIT-016 BST: 015 [56]-[63] bezpośrednio porównujące szczepionkę PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych przed czasem z dziećmi urodzonymi o czasie; 1 badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-034 [64]-[68] bezpośrednio porównujące szczepionkę PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV z dziećmi zdrowymi w schemacie 3+1 / 3+0 / 2+1; 1 badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-010 i jego kontynuacje 10PN-PD-DIT-014 BST: 010 oraz 10PN-PD-DIT-042 EXT: 014 [69]-[81] bezpośrednio porównujące szczepionkę PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji ogólnej dotyczące wpływu szczepienia i dodatkowo stosowanych leków przeciwgorączkowych na nosicielstwo pneumokoków. Zidentyfikowano również badanie [166]-[167], którego celem była ocena immunogenności szczepionki eksperymentalnej, ale jej komparatorami były szczepionki PHiD-CV i PCV13 w schemacie szczepień 3+0 w populacji ogólnej, co dało możliwość bezpośredniego porównania obu szczepionek. Ponadto, zidentyfikowano badania o niższej wiarygodności: 1 badanie bez grupy kontrolnej w schemacie 2+1 [168], 3 kontynuacje badań, w których szczepionkę PHiD-CV podano również grupie kontrolnej jako szczepienia wyrównujące [169]-[171], [172]-[176] i [177], [178]-[179], 2 badania bez grupy kontrolnej, w których dzieci szczepiono szczepionką PHiD-CV [180]-[183], [184]-[187] i ich kontynuację [188]-[189], 1 randomizowane badanie, w którym podawano szczepionkę PHiD-CV dzieciom z różnych grup wiekowych i w różnych schematach szczepień [190]-[192], 4 badania obserwacyjne [193], [194], [195], [196]-[197] oraz 16 badań nieopublikowanych [201]-[216]. **Wyniki wyszukiwania dotyczące porównań zawartych w załączniku do niniejszej analizy przedstawiono oddzielnie.**

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.

Prevenar 13® (PCV13) – pierwotne badania kliniczne



Schemat 4. 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.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie odnaleziono pierwotnych badań klinicznych z zastosowaniem szczepionki PCV13 dotyczących zastosowania w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w schemacie 2+1 w populacji ogólnej. Odszukano 12 randomizowanych badań klinicznych [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137] (analiza zbiorcza [137]), [138]-[140], [141]-[143], [144], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161], [162]-[164], [165] z zastosowaniem szczepionki PCV13 w porównaniu do szczepionki PCV7 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w schemacie trzydawkowym (3+1 / 3+0) w populacji ogólnej. Odszukano również 1 randomizowane badanie

kliniczne [82] dotyczące porównania szczepionki PCV13 w schemacie szczepień 3+1 ze szczepionką PCV13 w schemacie 2+1 w populacji ogólnej. Zidentyfikowano również 1 nierandomizowane badanie kliniczne z zastosowaniem szczepionki PCV13 w schemacie 3+1 w populacji dzieci z grup ryzyka (dzieci urodzonych przedwcześnie). Dodatkowo, odnaleziono 2 badania obserwacyjne z zastosowaniem szczepionki PCV13 [198]-[199], [200]. **Wyniki wyszukiwania dotyczące porównań zawartych w załączniku do niniejszej analizy przedstawiono oddzielnie.**

18.2. Tabelaryczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej

W analizie uwzględniono jedynie publikacje odnoszące się do wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Synflorix® (PHiD-CV) stosowanego w profilaktyce zakażeń pneumokokowych względem wybranych komparatorów (technologie opcjonalnych: szczepionek przeciw pneumokokowych PCV13 (PCV7, która została zastąpiona przez szczepionkę PCV13) lub szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych/ placebo).

W analizie nie brano pod uwagę publikacji, w których szczepionkę PHiD-CV oraz wybrane komparatory (technologie opcjonalne): szczepionki PCV13 (PCV7) lub szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo):

- porównywano z innymi komparatorami od tych uwzględnionych w analizie,
- stosowano w połączeniu z innymi szczepionkami np. polisacharydową PPV, co mogłoby wpłynąć na uzyskane wyniki,
- podawano w innych schematach szczepień od tych uwzględnionych w analizie,
- różne schematy szczepień stosowano u dzieci w różnym wieku, a wyniki podawano wspólnie,
- porównywano schematy szczepień, w których szczepionkę stosowano równocześnie z innymi szczepionkami lub sekwencyjnie,
- dzieci wcześniej były już szczepione przeciw pneumokokom,
- stosowano w populacji dorosłych lub młodzieży,
- podawano osobom z innymi schorzeniami, nieuwzględnionymi w analizie (np. anemia sierpowatokrwinkowa),
- stosowano u zdrowych ochotników,
- oceniano pod kątem właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych,
- testowano przy zastosowaniu modeli zwierzęcych.

Spośród opracowań (badań) wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, przeglądu systematycznego lub raportu HTA.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

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.

Tabela 214. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej dotyczących stosowania skoniugowanej, przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®) oraz komparatorów (technologii opcjonalnych Prevenar 13® i Prevenar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Badania RCT porównujące szczepienie PCV7 w schemacie 3+0 u osób w różnym wieku	[250] Scott et al. 2011, [251] van den Biggelaar et al. 2011
Badania o niższej wiarygodności porównujące różne schematy szczepienia PCV7 zależnie od wieku dzieci (3+1, 2+0 i 1+0)	[249] Domínguez et al. 2011, [365] De Serres et al. 2012
Badanie RCT porównujące szczepienie PCV7 w schemacie 0, 1, 2, lub 3 dawki z lub bez szczepienia przypominającego szczepionką PPV23	[252] Russell et al. 2011, [253] Russell et al. 2011, [254] Russell et al. 2010, [255] Russell et al. 2010, [256] Russell et al. 2009
Badania RCT porównujące szczepienie PCV7 i inną szczepionką, podawane równocześnie lub sekwencyjnie	[257] Leonardi et al. 2011, [258] Miller et al. 2011, [259] Bernstein et al. 2011, [261] Scheifele et al. 2006, [262] Schmitt et al. 2003
Badanie RCT porównujące szczepienie PCV7 dawką przypominającą w schemacie 3+1 w 15. lub 18. miesiącu życia	[260] Scheifele et al. 2007
Badania uwzględniające szczepienie PCV7 i szczepienie przypominające za pomocą szczepionki PPV23	[263] Lee et al. 2007, [264] van Kempen et al. 2006, [265] Bogeaert et al. 2005, [266] Choo et al. 2000, [267] Choo et al. 2000
Brak grupy kontrolnej (badanie z zastosowaniem PCV7)	[268] Miernyk et al. 2000, [345] Kim et al. 2007
Badanie dotyczące nosicielstwa pneumokoków (badanie z zastosowaniem PCV7)	[269] Van Gils et al. 2011, [270] Rodenburg et al. 2011, [271] van Gils et al. 2010, [272] van Gils et al. 2009, [273] Hoberman et al. 2011, [274] Frazao et al. 2010, [275] Frazao et al. 2005, [343] Ghaffar et al. 2004, [346] Ota et al. 2011
Badanie dotyczące nosicielstwa pneumokoków (badanie z zastosowaniem PCV7 i PPV)	[344] Lakshman et al. 2003
Badania uwzględniające szczepienie PCV7 i szczepienie przypominające za pomocą szczepionki PPV23	[276] Stoehr et al. 2006, [277] Rose et al. 2004, [278] O'Brien et al. 2000
Artykuły przeglądowe (które nie są przeglądami systematycznymi, meta-analizami, analizami zbiorczymi lub raportami HTA)	[245] Hausdorff et al. 2009, [246] Wuorimaa et al. 2002, [248] Dagan et al. 2009, [330] Schuerman et al. 2009, [331] De Wals et al. 2009, [332] Forsgren et al. 2008, [333] Reinert et al. 2004, [334] Poolamn et al. 2010, [335] Paradiso et al. 2009
Starsza wersja przeglądu systematycznego, gdy jest już dostępna wersja nowsza	[247] Straetmans et al. 2009
Brak dostępu do doniesienia konferencyjnego (w analizie uwzględniono inne publikacje dotyczące badania)	[279] Schuerman et al. 2009, [280] Prymula et al. 2009, [281] Lagos et al. 2008, [282] Schuerman et al. 2010, [283] Schuerman et al. 2010, [284] Dicko et al. 2010, [285] Odusanaya et al. 2011, [286] Dicko et al. 2011, [287] Lawani et al. 2011, [288] Vesikari et al. 2010, [289] Vesikari et al. 2008, [290] Knuf et al. 2008, [291] Tejedor et al. 2008, [292] Wysocki et al. 2008, [293] Hausdorff et al. 2008, [294] Schuerman et al. 2010, [295] Bernal et al. 2008, [296] Hausdorff et al. 2008, [297] Bernal et al. 2008, [298] Bernal et al. 2009, [299] Bernal et al. 2010, [300] Poolman et al. 2010, [301] Nancy et al. 2009, [302] Kim et al. 2010, [303] Kim et al. 2010, [304] Kim et al. 2011, [305] Kim et al. 2011, [306] Kim et al. 2011, [307] Kim et al. 2011, [308] Van Der Bergh et al. 2011, [309] Dagan et al. 2012, [310] Lim et al. 2010, [311] Lagos et al. 2010, [312] Silfverdal et al. 2012, [313] Prymula et al. 2012, [314] Ruiz-Palacios et al. 2009, [315] Bernal et al. 2009, [316] Kim et al. 2010, [348] Vesikari et al. 2012, [349] Vesikari et al. 2012
Brak pełnego tekstu i abstraktu	[317] Brak autorów 2011, [318] brak autorów 2010, [319] Block et al. 2007, [326] Torzillo et al. 2000, [326] Mulholland 2000, [327] brak autorów 2011
Badania uwzględniające szczepienie PCV7 i następnie szczepienie za pomocą szczepionki PCV13	[320] Frenck et al. 2011
Analiza zbiorcza 3 wstępnych badań, z których 1 nie uwzględniono w analizie, ponieważ nie odpowiadało jej założeniom	[321] Dagan et al. 2004
Dzieci szczepiono wcześniej szczepionką PPV23	[322] Spoulou et al. 2005
Starsze dzieci w wieku 8-11 lat	[323] Liakou et al. 2011
Wpływ dodatkowego leczenia na skuteczność szczepionki PCV7 u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów	[324] Farmaki et al. 2010
Badanie dotyczące populacji dzieci z grupy ryzyka nieuwzględnionej w analizie (anemia sierpowatokrwinkowa), stosowano szczepionkę PCV7 i PPV	[328] Reinert et al. 2007
Badanie dotyczące zastosowania szczepionki PCV w populacji ogólnej dzieci, w grupie kontrolnej nie podano żadnej szczepionki	[350] Pomat et al. 2013
Badanie dotyczące stosowania szczepionki PCV7 (nie podano	[329] De Aristegui et al. 2005

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
schematu) populacji dzieci w wieku 24-36 miesięcy	
Stosowanie szczepionki PCV7 i PPV	[336] Van Heerbeek et al. 2006, [337] Reinert et al. 2003, [338] Blum et al. 2000, [339] Veenhoven et al. 2003, [340] Bogaert et al. 2005, [341] Veenhoven et al. 2004, [342] Bouwer et al. 2005
Oceniano wrażliwość izolatów	[347] Whitney et al. 2006
W badaniu w ramach szczepień pierwotnych zastosowano różne formułacje szczepionki 11-walentnej, szczepionkę PHiD-CV podano jako dawkę uzupełniającą i brak do niego dostępu	[351] 10PN-PD-DIT-004
Badanie będące kontynuacją badania o akronimie POET uwzględnionego w Załączniku do Analizy klinicznej, w badaniu zastosowano 1 dawkę szczepionki polisacharydowej PPV23 i brak do niego dostępu	[352] Undeca-PN-037
Badanie dotyczyło immunogenności i profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV zastosowanej w 1-2 dawkach wyrównujących u dzieci w wieku 12-59 miesięcy i brak do niego dostępu	[353] 10PN-PD-DIT-070
Doniesienia konferencyjne oraz raporty dotyczące nadzoru zakażeń pneumokokowych, do których brak dostępu	[354] Raport Pneumococcal Surveillance Program Quebec 2010, [355] Wong et al. 2012, [356] Santos et al. 2012, [357] Raport SIREVAII 2008-2011, [358] Jokinen et al. 2012
Protokół badania (brak wyników)	[359] O'Grady et al. 2013
Stosowanie szczepionki PCV7, a następnie PCV13	[363] Singleton et al. 2013, [362] Silfverdal 2013
Równoczesne podanie szczepionki PCV13 lub PCV7 i szczepionki przeciw meningokokom, schemat 2+1	[360] Diez-Domingo et al. 2013
Wpływ szczepionki PCV13 i/lub PCV7 na nosicielstwo pneumokoków	[361] Dagan et al. 2013
Brak dokładnych danych jakie szczepionki przeciw pneumokokom stosowano w badaniu	[364] Riva et al. 2012

18.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych

18.3.1. Charakterystyka interwencji wnioskowanej - produkt leczniczy Synflorix® (PHiD-CV)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty charakterystyki produktu leczniczego Synflorix® firmy GlaxoSmithKline umieszczonej na stronach Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) [217], Streszczenia EPAR dla ogółu społeczeństwa [219] oraz decyzji CHMP [217a].

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki przeciw pneumokokom.

Produkt farmaceutyczny według klasyfikacji ATC: J07AL52.

Wskazania do stosowania:

Czynne uodparnianie przeciwko chorobie inwazyjnej oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat [217].

Dnia 24.10.2013 roku decyzją Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) rozszerzono wskazanie dla produktu leczniczego Synflorix®:

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.

Czynne uodparnianie przeciwko zapaleniu płuc wywoływanemu przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat [217a].

Dawkowanie i sposób podania:

Niemowlęta od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia

- *Trójdawkowy schemat szczepienia pierwotnego*

Zalecany schemat szczepienia w celu zapewnienia optymalnej ochrony składa się z czterech dawek, każda po 0,5 ml. Schemat szczepienia pierwotnego niemowląt obejmuje trzy dawki, z których pierwsza jest zwykle podawana w wieku 2 miesięcy, a kolejne w odstępie co najmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Pierwsza dawka może być podana już po ukończeniu 6 tygodni życia.

Zaleca się podanie dawki uzupełniającej co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce szczepienia pierwotnego, najlepiej pomiędzy 12. a 15. miesiącem życia dziecka.

- *Dwudawkowy schemat szczepienia pierwotnego*

Alternatywnie, kiedy Synflorix® jest podawany w ramach obowiązującego programu szczepień niemowląt, można podać trzy dawki szczepionki, każda po 0,5 ml. Pierwsza dawka może być podana w wieku 2 miesięcy, a druga dawka dwa miesiące później.

Zaleca się podanie dawki uzupełniającej po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego.

Wcześnieźniaki (urodzone po 27-36 tygodniach ciąży):

U wcześniaków urodzonych co najmniej po 27 tygodniach ciąży zalecany schemat szczepienia składa się z czterech dawek, każda po 0,5 ml. Schemat szczepienia pierwotnego niemowląt obejmuje trzy dawki, z których pierwsza jest podawana w wieku 2 miesięcy, a kolejne w odstępie co najmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami.

Zaleca się podanie dawki uzupełniającej po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego.

Starsze niemowlęta i dzieci, które nie były wcześniej szczepione:

- niemowlęta w wieku 7-11 miesięcy: schemat szczepienia składa się z dwóch dawek, każda po 0,5 ml, podawanych w odstępie co najmniej 1 miesiąca; podanie trzeciej dawki zalecane jest w drugim roku życia, przy zachowaniu odstępu co najmniej 2 miesięcy pomiędzy dawkami,
- dzieci w wieku 12-23 miesięcy: schemat szczepienia składa się z dwóch dawek, każda po 0,5 ml, podawanych w odstępie co najmniej 2 miesięcy; dotychczas nie ustalono, czy istnieje konieczność podania dawki uzupełniającej po przedstawionym powyżej schemacie szczepienia,
- dzieci w wieku 2-5 lat: schemat szczepienia składa się z dwóch dawek, każda po 0,5 ml, podawanych w odstępie co najmniej 2 miesięcy.

Zaleca się, aby pacjenci, którzy jako pierwszą dawkę otrzymali szczepionkę Synflorix[®], zostali poddani pełnemu cyklowi szczepienia tą samą szczepionką.

Dzieci i młodzież:

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania szczepionki Synflorix[®] u dzieci powyżej 5 lat nie zostało ustalone.

Sposób podawania: szczepionkę należy wstrzykiwać domięśniowo, najlepiej w przednio-boczną powierzchnię uda u niemowląt, a w mięsień naramienny u małych dzieci.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub którekolwiek białko nośnikowe,
- podanie szczepionki należy odroczyć u pacjentów z ostrą chorobą przebiegającą z gorączką.

Stosowanie z innymi szczepionkami:

Synflorix[®] można podawać jednocześnie z następującymi monowalentnymi lub skojarzonymi szczepionkami [w tym DTPa-HBV-IPV/Hib i DTPw-HBV/Hib]: szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi acelularną (DTPa), szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), inaktywowaną szczepionką przeciw polio (IPV), szczepionką przeciw *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi pełnokomórkową (DTPw), szczepionką przeciw odrze, śwince i różyczce (MMR), szczepionką przeciw ospie wietrznej (V), skoniugowaną szczepionką przeciw meningokokom typu C (skoniugowana z CRM₁₉₇ i TT), doustną szczepionką przeciw polio (OPV) i doustną szczepionką przeciw rotawirusom.

Różne szczepionki w postaci wstrzyknięć należy zawsze podawać w różne miejsca ciała.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Synflorix[®] (PHiD-CV) zostały szczegółowo omówione w rozdziale – Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa niniejszej analizy klinicznej.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgia.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

EU/1/09/508/009.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:

30.03.2009.

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.

18.3.2. Charakterystyki interwencji alternatywnych – komparatorów (technologii opcjonalnych)

Charakterystyka Produktu Leczniczego Prevenar 13® (PCV13)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty charakterystyki produktu leczniczego Prevenar 13® firmy Wyeth umieszczonej na stronach Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) [218] oraz Streszczenia EPAR dla ogółu społeczeństwa [220].

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki pneumokokowe.

Produkt farmaceutyczny według klasyfikacji ATC: J07AL02.

Wskazania do stosowania:

Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanych przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt, dzieci i młodzieży od 6. tygodnia do 17. roku życia.

Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej wywoływanej przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u dorosłych w wieku ≥ 18 lat i osób w podeszłym wieku.

Dawkowanie i sposób podania:

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6. tygodnia do 5. roku życia

Zaleca się, aby niemowlęta, które jako pierwszą dawkę otrzymały szczepionkę Prevenar 13® dokończyły cykl szczepienia produktem Prevenar 13®.

Niemowlęta w wieku od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia

- *Trójdawkowy podstawowy cykl szczepienia*

Zalecany cykl szczepienia obejmuje cztery dawki, każda po 0,5 ml. Podstawowy cykl szczepienia obejmuje trzy dawki, pierwsza dawka zwykle podawana w drugim miesiącu życia a dawki następne przy zachowaniu odstępu przynajmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Pierwszą dawkę można podać już w wieku 6 tygodni. Czwartą dawkę (uzupełniającą) zaleca się pomiędzy 11. i 15. miesiącem życia.

- *Dwudawkowy podstawowy cykl szczepienia*

Alternatywnie, jeżeli produkt Prevenar 13® jest podawany w ramach obowiązującego programu szczepień niemowląt, można rozważyć zastosowanie 3-dawkowego schematu szczepienia, w którym podaje się dawki po 0,5 ml szczepionki. Pierwsza dawka może być podana od 2. miesiąca życia, druga dawka 2 miesiące później. Podanie dawki 3. (przypominającej) zaleca się pomiędzy 11. i 15. miesiącem życia.

Dzieci, które nie były wcześniej szczepione i dzieci w wieku ≥ 7 miesięcy

- 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 i młodzież w wieku 2-17 lat: jednorazowa dawka 0,5 ml.

Schemat szczepienia produktem Prevenar 13[®] u niemowląt i dzieci szczepionych wcześniej produktem Prevenar[®] (7-walentnym) (*Streptococcus pneumoniae* serotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F)

Szczepionka Prevenar 13[®] zawiera 7 takich samych serotypów, jak te zawarte w produkcie Prevenar[®], przy zastosowaniu tego samego białka nośnikowego CRM₁₉₇. U niemowląt i dzieci, które rozpoczęły cykl szczepienia produktem Prevenar[®], można zmienić szczepionkę na Prevenar 13[®] na każdym etapie schematu szczepienia.

Młodsze dzieci (w wieku 12-59 miesięcy) całkowicie uodpornione szczepionką Prevenar[®] (7-walentną): młodsze dzieci, które uznaje się za całkowicie uodpornione szczepionką Prevenar[®] (7-walentną), powinny otrzymać jedną dawkę 0,5 ml szczepionki Prevenar 13[®] w celu wywołania odpowiedzi immunologicznej na 6 dodatkowych serotypów. Dawkę tę należy podać co najmniej 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki szczepionki Prevenar[®] (7-walentnej).

Dzieci i młodzież w wieku 2-17 lat: mogą otrzymać jedną dawkę szczepionki Prevenar 13[®], jeżeli uprzednio były szczepione jedną dawką lub kilkoma dawkami szczepionki Prevenar[®]. Tę dawkę szczepionki Prevenar 13[®] należy podać co najmniej 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki szczepionki Prevenar[®] (7-walentnej).

Dorośli w wieku ≥18 lat i osoby w podeszłym wieku

Jedna dawka. Nie ustalono potrzeby ponownego szczepienia kolejną dawką szczepionki Prevenar 13[®]. Jeżeli zastosowanie 23-walentnej polisacharydowej szczepionki wydaje się być uzasadnione, to bez względu na wcześniejszy stan szczepienia przeciw pneumokokom, należy podać Prevenar 13[®] jako pierwszy.

Szczepionkę należy wstrzykiwać domięśniowo. Preferowane miejsca wstrzyknięcia to przednio-boczna powierzchnia uda (mięsień obszerny boczny) u niemowląt oraz mięsień naramienny u dzieci i dorosłych.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na toksoid błonicy,
- podanie szczepionki należy odroczyć u pacjentów z ostrą chorobą przebiegającą z gorączką.

Stosowanie z innymi szczepionkami:

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.

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6. tygodnia do 5. roku życia

Prevenar 13® można podawać jednocześnie z następującymi szczepionkami, zarówno monowalentnymi jak i skojarzonymi: szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi acelularną lub pełnokomórkową, szczepionką przeciw *Haemophilus influenzae* typu b, inaktywowaną szczepionką przeciw polio, szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, szczepionką przeciw meningokokom typu C, szczepionką przeciw odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej i szczepionką przeciw rotawirusom.

Dzieci i młodzież w wieku od 6. do 17. roku życia

Obecnie brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania z innymi szczepionkami.

Dorośli w wieku od 18. do 49. roku życia

Brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania z innymi szczepionkami.

Dorośli w wieku 50 lat i starsi

Prevenar 13® można podawać równocześnie z trójwartentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (TIV). Jednoczesne podawanie z innymi szczepionkami nie zostało zbadane.

Różne szczepionki parenteralne należy zawsze wstrzykiwać w różne miejsca.

Równoczesne podanie szczepionki Prevenar 13® z 23-walentną polisacharydową szczepionką nie zostało zbadane.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Prevenar 13® (PCV13) zostały szczegółowo omówione w rozdziale – Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa niniejszej analizy klinicznej.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

EU/1/09/590/001, EU/1/09/590/002, EU/1/09/590/003, EU/1/09/590/004, EU/1/09/590/005,
EU/1/09/590/006, EU/1/09/590/007, EU/1/09/590/008, EU/1/09/590/009, EU/1/09/590/010,
EU/1/09/590/011.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:

09/12/2009.

18.4. Charakterystyka badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy / porównania pośredniego

18.4.1. PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych (potencjalna możliwość przeprowadzenia meta-analizy)

Tabela 215. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania szczepionki PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.

PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schema t szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
[1]-[4] 10PN-PD-DIT-005	RCT, II faza, pojedynczo zamaskowane (w odniesieniu do obserwatora), w układzie równoległym, wieloośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA.	Dzieci zdrowe w wieku 6-12 tygodni (42-90 dni), szczepione po raz pierwszy przeciw pneumokokom. <i>Zrandomizowani:</i> N=240 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=119 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Havrix® N=121. Analiza PP.	<u>Grupa badana:</u> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia. <u>Grupa kontrolna:</u> Havrix® - szczepionka zawierająca łańcuch HM 175 wirusa zapalenia wątroby typu A, podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy ($\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$). Aktywność opsonofagocyta przeciwciał (miano ≥ 8). Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.	2
[5]-[7] 10PN-PD-DIT-032	RCT, III faza, otwarte, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, międzynarodowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA.	Dzieci zdrowe w wieku 6-10 tygodni (42-76 dni), szczepione po raz pierwszy przeciw pneumokokom. <i>Zrandomizowani:</i> N=357 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=239 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką DTPw-HBV/Hib + OPV N=118. Analiza PP.	<u>Grupa badana:</u> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu życia; + DTPw-HBV/Hib + OPV. <u>Grupa kontrolna:</u> DTPw-HBV/Hib + OPV, podawane domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu życia.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy ($\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$). Aktywność opsonofagocyta przeciwciał (miano ≥ 8). Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.	3
[8]-[11] 10PN-PD-DIT-037	RCT, III faza, pojedynczo zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA.	Dzieci zdrowe w wieku 6-10 tygodni (42-76 dni), szczepione po raz pierwszy przeciw pneumokokom. <i>Zrandomizowani:</i> N=360 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=240 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Hib® N=120. Analiza PP.	<u>Grupa badana:</u> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu życia; + DTPw/HepB/Hib. <u>Grupa kontrolna:</u> Hib® - szczepionka zawierająca antygeny wirusa grypy typu b, podawana domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu życia; + DTPw-HepB.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy ($\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$). Aktywność opsonofagocyta przeciwciał (miano ≥ 8). Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.	2
[12]-[13]	RCT, III faza,	Dzieci zdrowe w wieku 3 miesięcy (90-118	<u>Grupa badana:</u> Synflorix® - szczepionka 10-walentna	Minimalne stężenie ochronne	<u>Okres leczenia:</u>	2

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.

PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schema t szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jada d
10PN-PD-DIT-058	otwarte, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA.	dni), szczepione po raz pierwszy przeciw pneumokokom. <i>Zrandomizowani:</i> N=360 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix [®] N=237 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką DTPa N=123. Analiza PP.	przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 3., 4., 5. miesiącu życia; +DTPa. <u>Grupa kontrolna:</u> DTPa podawana domięśniowo w 3., 4., 5. miesiącu życia.	przeciwciał w surowicy (≥0,2 µg/mL). Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał (miano ≥8). Profil bezpieczeństwa.	podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.	
[14]-[16] 10PN-PD-DIT-066	RCT, III faza, otwarte, w układzie równoległym, jednoośrodkowe, międzynarodowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA.	Dzieci zdrowe w wieku 6-12 tygodni (42-90 dni), szczepione po raz pierwszy przeciw pneumokokom. <i>Zrandomizowani:</i> N=298 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix [®] Infanrix hexa [®] N=199 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Infanrix hexa [®] N=99. Analiza PP.	<u>Grupa badana:</u> Synflorix [®] - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 3., 4. miesiącu życia. <u>Grupa kontrolna:</u> Infanrix hexa [®] - podawana domięśniowo w 2., 3., 4. miesiącu życia.	Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.	2
[17]-[28] 10PN-PD-DIT-028	RCT, III faza, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, międzynarodowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA.	Dzieci zdrowe w wieku 6-16 tygodni (42-118 dni), szczepione po raz pierwszy przeciw pneumokokom. <i>Zrandomizowani:</i> N=23 738 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix [®] N=11875 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Engerix-B [®] N=11863. Analiza PP.	<u>Grupa badana:</u> Synflorix [®] - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia, dawka uzupełniająca w 15.-18. miesiącu życia. <u>Grupa kontrolna:</u> Engerix-B [®] - podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia, dawka uzupełniająca w 15.-18. miesiącu życia.	Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc. Ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej. Ryzyko wystąpienia zapalenia ucha środkowego. Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 33 miesiące (średnia).	2
[29]-[47] FinIP	RCT (randomizacja grup ośrodków/ osób), III/IV faza, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA.	Dzieci zdrowe w wieku od 6. tygodnia życia szczepione po raz pierwszy przeciw pneumokokom (uwzględniono tu populację dzieci poniżej 7. miesiąca życia). <i>Zrandomizowani:</i> N=31 510 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix [®] w schemacie 3+1 N=10 275 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix [®] w schemacie 2+1 N=10 426	<u>Grupa badana:</u> Synflorix [®] - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.). <u>Grupa kontrolna:</u> Engerix-B [®] - szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. Szczepionki podawano domięśniowo dzieciom w wieku 6 tygodni – 6 miesięcy w 2 (odstęp co najmniej 8 tygodni) lub w 3 (odstęp co najmniej 4 tygodni) dawkach, dawka uzupełniająca co najmniej 4 miesiące po 3 dawce i nie wcześniej niż w 11. miesiącu życia.	Ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej. Ryzyko wystąpienia zapalenia ucha środkowego. Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc. Minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy (≥0,2 µg/mL). Ryzyko nosicielstwa serotypów	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 25 miesięcy (średnia); 1 miesiąc po szczepieniu ocena immunogenności szczepionki).	4

18.4. Charakterystyka badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy / porównania pośredniego

PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schema t szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena <i>Badad</i>
		<p><u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką <u>Engerix®-B</u> w schemacie 3+1 N=5 550</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką <u>Engerix®-B</u> w schemacie 2+1 N=5 259.</p> <p>Analiza ITT/ PP.</p>		<p>pneumokoków przed i po szczepieniu.</p> <p>Profil bezpieczeństwa.</p>		
Komentarz i podsumowanie badań, dla których przeprowadzono meta-analizę						
<p>Meta-analiza wyników badań o akronimach: [1]-[4] 10PN-PD-DIT-005 i [5]-[7] 10PN-PD-DIT-032 i [8]-[11] 10PN-PD-DIT-037 i [12]-[13] 10PN-PD-DIT-058 i [14]-[16] 10PN-PD-DIT-066 i [17]-[28] 10PN-PD-DIT-028 i [29]-[47] FinIP</p>	<p><u>Podobny opis badań:</u> RCT, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA. W badaniu o akronimie FinIP randomizacja dotyczyła grup ośrodków lub osób zależnie od punktu końcowego.</p> <p><u>Różnice dotyczą:</u> fazy badań: II w badaniu 10PN-PD-DIT-005, III/IV w badaniu FinIP, a III w pozostałych badaniach, Liczby ośrodków: jednoośrodkowe w badaniu 10PN-PD-DIT-066, wieloośrodkowe w pozostałych badaniach, zamaskowania: pojedynczego w badaniach: 10PN-PD-DIT-005 i 10PN-PD-DIT-037, braku zamaskowania w badaniach: 10PN-PD-DIT-032, 10PN-PD-DIT-058, 10PN-PD-DIT-066, lub</p>	<p><u>Zbliżona charakterystyka pacjentów:</u> zdrowe dzieci, szczepione po raz pierwszy przeciw pneumokokom, analiza PP (w badaniu FinIP również analiza ITT).</p> <p><u>pewne różnice dotyczyły wieku:</u> 42-90 dni w badaniach 10PN-PD-DIT-005 i 10PN-PD-DIT-066, 42-76 dni w badaniach 10PN-PD-DIT-032 i 10PN-PD-DIT-037, 90-118 dni w badaniu 10PN-PD-DIT-058, 42-118 dni w badaniu 10PN-PD-DIT-028, 6 tygodni – 6 miesięcy w badaniu o akronimie FinIP (brak dokładnych danych).</p>	<p><u>Podobny schemat szczepienia pierwotnego 3+0:</u> grupa badana otrzymywała szczepionkę 10-walentną przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) podawaną domięśniowo, grupa kontrolna otrzymywała inne szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych,</p> <p><u>pewne różnice dotyczyły wieku, w jakim poddano dzieci szczepieniom:</u> 2., 4., 6., miesiąc życia w badaniach 10PN-PD-DIT-005 i 10PN-PD-DIT-028, 6., 10., 14. tydzień życia w badaniach 10PN-PD-DIT-032 i 10PN-PD-DIT-037, 3., 4., 5. miesiąc życia w badaniu 10PN-PD-DIT-058, 2., 3., 4., miesiąc życia w badaniu 10PN-PD-DIT-066, 6 tygodni – 6 miesięcy w badaniu o akronimie FinIP (brak dokładnych danych).</p> <p><u>Dodatkowo w badaniach podawano dawkę uzupełniająca:</u> w badaniach 10PN-PD-DIT-005, 10PN-PD-DIT-032, 10PN-PD-DIT-037 dzieci z grupy kontrolnej również otrzymały szczepionkę przeciw pneumokokową Synflorix® (z tego względu wyniki omówiono w rozdziale badań o niższej wiarygodności), w badaniu o akronimie FinIP dawkę uzupełniającą podano co najmniej 4 miesiące po 3 dawce i nie wcześniej niż w 11. miesiącu życia, w badaniu 10PN-PD-DIT-058 brak jest dotychczas wyników, w badaniu 10PN-PD-DIT-066 nie stosowano dawki uzupełniającej, w badaniu 10PN-PD-DIT-028 wyniki podano jedynie dla pełnego schematu szczepień 3+1.</p>	<p><u>Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa były takie same i tak samo zdefiniowane:</u> minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy (≥0,2 µg/mL) - w badaniach: 10PN-PD-DIT-005, 10PN-PD-DIT-032, 10PN-PD-DIT-037, 10PN-PD-DIT-058, FinIP (tylko schemat 3+0). Aktywność opsonofagocyta przeciwciał (miano ≥8) - w badaniach: 10PN-PD-DIT-005, 10PN-PD-DIT-032, 10PN-PD-DIT-037, 10PN-PD-DIT-058. Profil bezpieczeństwa - w badaniach: 10PN-PD-DIT-005, 10PN-PD-DIT-032, 10PN-PD-DIT-037, 10PN-PD-DIT-058, 10PN-PD-DIT-066, FinIP (tylko schemat 3+0). Jedynie w badaniach o akronimach 10PN-PD-DIT-028 i FinIP analizowano odmienne punkty końcowe: ryzyko wystąpienia zapalenia płuc, inwazyjnej choroby pneumokokowej, zapalenia ucha środkowego, a w badaniu FinIP dodatkowo analizowano ryzyko wykrycia serotypu pneumokokowego przed i po szczepieniu. W badaniu FinIP randomizacja dotyczyła grup ośrodków w przypadku punktów końcowych: ryzyko wystąpienia zapalenia płuc, inwazyjnej choroby pneumokokowej, zapalenia ucha</p>	<p><u>Okres leczenia był taki sam</u> we wszystkich badaniach, czyli podanie szczepionki.</p> <p><u>Okres obserwacji był taki sam</u> w badaniach: 10PN-PD-DIT-005, 10PN-PD-DIT-032, 10PN-PD-DIT-037, 10PN-PD-DIT-058, 10PN-PD-DIT-028, 10PN-PD-DIT-066 oceniono na 2 punkty, badanie 10PN-PD-DIT-032 na 3 punkty, badanie o akronimie FinIP na 4 punkty.</p>	<p><u>Ocena badań była zbliżona:</u> badania: 10PN-PD-DIT-005, 10PN-PD-DIT-032, 10PN-PD-DIT-037, 10PN-PD-DIT-058, 10PN-PD-DIT-028, 10PN-PD-DIT-066 oceniono na 2 punkty, badanie 10PN-PD-DIT-032 na 3 punkty, badanie o akronimie FinIP na 4 punkty.</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.

PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena <i>Jadad</i>
	podwójnego zamaskowania w badaniach 10PN-PD-DIT-028, FinIP, międzynarodowego udziału ośrodków w badaniach: 10PN-PD-DIT-032 i 10PN-PD-DIT-028.			średniego.		
<p>Podsumowując, możliwa jest meta-analiza wyników badań o akronimach: 10PN-PD-DIT-005 [1]-[4], 10PN-PD-DIT-032 [5]-[7], 10PN-PD-DIT-037 [8]-[11], 10PN-PD-DIT-058 [12]-[13], 10PN-PD-DIT-066 [14]-[16] i FinIP [29]-[47] (tylko schemat 3+1) ze względu na podobne: metody przeprowadzenia badań, charakterystykę populacji, schemat szczepień (w odniesieniu do schematu szczepień pierwotnych 3+0), analizowane punkty końcowe (minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [29]-[47], aktywność opsonofagocytna przeciwciał (miano ≥ 8) [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], profil bezpieczeństwa [1]-[4], [5]-[6], [8]-[10], [12]-[13], [14]-[16], [29]-[47]), okres obserwacji i ocenę w skali <i>Jadad</i>.</p> <p>Nie było możliwe przeprowadzenie meta-analzy wyników badania o akronimie 10PN-PD-DIT-028 [17]-[28] ze względu na odmienne punkty końcowe analizowane w badaniu, dłuższy okres obserwacji oraz podanie wyników tylko dla schematu szczepień 3+1. Wyniki badania o akronimie FinIP [29]-[47] dotyczące punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej (ryzyko zachorowania) analizowano oddzielnie, ponieważ w ich przypadku randomizacja dotyczyła grup ośrodków, a nie osób.</p>						

18.4.2. PHiD-CV w schemacie 3+1 vs PHiD-CV w schemacie 2+1 (potencjalna możliwość przeprowadzenia meta-analzy)

Tabela 216. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w porównaniu do szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1.

PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena <i>Jadad</i>
[48]-[55] 10PN-PD-DIT-002	RCT, III faza, otwarte, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, międzynarodowe, <i>non-inferiority</i> , podtyp IIA.	Dzieci zdrowe w wieku 8-16 tygodni (56-120 dni), szczepione po raz pierwszy przeciw pneumokokom. <i>Zrandomizowani:</i> N=351 <i>Grupa badana:</i> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix [®] w schemacie 2+1 N=175 <i>Grupa kontrolna:</i> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix [®] w schemacie 3+1 N=176. Analiza PP.	<i>Grupa badana:</i> Synflorix [®] - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 4., 11. miesiącu życia. <i>Grupa kontrolna:</i> Synflorix [®] - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 3., 4., 11. miesiącu życia.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$). Aktywność opsonofagocytna przeciwciał (miano ≥ 8). Profil bezpieczeństwa.	Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: 31 dni (31 dni po szczepieniu ocena immunogenności szczepionki, 4 dni po szczepieniu ocena profilu bezpieczeństwa).	3
[29]-[47] FinIP	RCT (randomizacja grup ośrodków/	Dzieci zdrowe w wieku od 6. tygodnia życia szczepione po raz pierwszy przeciw	<i>Grupa badana:</i> Synflorix [®] - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F.,	Ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej.	Okres leczenia: podanie szczepionki.	4

18.4. Charakterystyka badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy / porównania pośredniego

PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schema t szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena <i>Badad</i>
	osób), III/IV faza, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA.	pneumokokom (uwzględniono tu populację dzieci poniżej 7. miesiąca życia). <i>Zrandomizowani:</i> N=31 510 <i>Grupa badana:</i> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 N=10 275 <i>Grupa badana:</i> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 2+1 N=10 426 <i>Grupa kontrolna:</i> dzieci immunizowane szczepionką Engerix®-B w schemacie 3+1 N=5 550 <i>Grupa kontrolna:</i> dzieci immunizowane szczepionką Engerix®-B w schemacie 2+1 N=5 259. Analiza ITT/ PP.	9V., 14., 18C., 19F., 23F.). <i>Grupa kontrolna:</i> Engerix-B® - szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. Szczepionki podawano domięśniowo dzieciom w wieku 6 tygodni – 6 miesięcy w 2 (odstęp co najmniej 8 tygodni) lub w 3 (odstęp co najmniej 4 tygodni) dawkach, dawka uzupełniająca co najmniej 4 miesiące po 3 dawce i nie wcześniej niż w 11. miesiącu życia.	Ryzyko wystąpienia zapalenia ucha środkowego. Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc. Minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy (≥0,2 µg/mL). Ryzyko nosicielstwa serotypów pneumokoków przed i po szczepieniu. Profil bezpieczeństwa.	Okres obserwacji: 25 miesięcy (średnia; 1 miesiąc po szczepieniu ocena immunogenności szczepionki).	
Komentarz i podsumowanie badań, dla których przeprowadzono meta-analizę						
Meta-analiza wyników badań o akronimach: [48]-[55] 10PN-PD-DIT-002 i [29]-[47] FinIP	Podobny opis badań: RCT, w układzie równoległym, wielośrodkowe, podtyp IIA. W badaniu o akronimie FinIP randomizacja dotyczyła grup ośrodków lub osób zależnie od punktu końcowego. Różnice dotyczą: fazy badań: III w badaniu 10PN-PD-DIT-002, a III/IV w badaniu FinIP, baku zamaskowania: w badaniu 10PN-PD-DIT-002 i podwójnego zamaskowania w badaniu FinIP, typu <i>non-inferiority</i> w badaniu 10PN-PD-DIT-002, a	Zbliżona charakterystyka pacjentów: zdrowe dzieci, szczepione po raz pierwszy przeciw pneumokokom, analiza PP (w badaniu FinIP również analiza ITT). pewne różnice dotyczyły wieku: 8-16 tygodni w badaniu 10PN-PD-DIT-002, 6 tygodni – 6 miesięcy w badaniu o akronimie FinIP (brak dokładnych danych).	Podobny schemat szczepienia: grupa badana otrzymywała szczepionkę 10-walentną przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) podawaną domięśniowo w schemacie 2+1 lub 3+1. pewne różnice dotyczyły wieku, w jakim poddano dzieci szczepieniom: 2., 4., 11. lub 2., 3., 4., 11. miesiąc życia w badaniu 10PN-PD-DIT-002, 6 tygodni – 6 miesięcy oraz dawka uzupełniająca co najmniej 4 miesiące po 3 dawce i nie wcześniej niż w 11. miesiącu życia w badaniu o akronimie FinIP (brak dokładnych danych).	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa były takie same i tak samo zdefiniowane: minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy (≥0,2 µg/mL) i profil bezpieczeństwa - w badaniach: 10PN-PD-DIT-002, FinIP. Aktywność opsonofagocyta przeciwciał (miano ≥8) - w badaniu 10PN-PD-DIT-002. W badaniu FinIP: ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej, ryzyko wystąpienia zapalenia ucha środkowego, ryzyko wystąpienia zapalenia płuc, ryzyko wykrycia serotypu pneumokokowego przed i po szczepieniu.	Okres leczenia był taki sam we obu badaniach, czyli podanie szczepionki. Okres obserwacji był taki sam odnośnie: oceny immunogenności i profilu bezpieczeństwa szczepionek, odpowiednio 1 miesiąc i 4 dni.	Ocena badań była zbliżona: badanie 10PN-PD-DIT-002, oceniono na 3 punkty, badanie FinIP oceniono na 4 punkty.

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.

PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schema t szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena <i>Jadad</i>
	<i>superiority</i> w badaniu FinIP (celem badania było porównanie ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych).					
Podsumowując, możliwa jest meta-analiza wyników badań o akronimach: 10PN-PD-DIT-002 [48]-[55] i FinIP [29]-[47] (tylko schema t 3+1) ze względu na podobne: metody przeprowadzenia badań, charakterystykę populacji, schema t szczepień (w odniesieniu do schematu 2+1 vs 3+1), analizowane punkty końcowe (minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy (≥0,2 µg/mL) i profil bezpieczeństwa), okres obserwacji i ocenę w skali <i>Jadad</i> .						

18.4.3. PHiD-CV vs PCV13 (potencjalna możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego)

Szczegółowe zestawienie charakterystyk badań porównujących szczepionkę PHiD-CV ze szczepionką PCV7 oraz szczepionkę PCV13 ze szczepionką PCV7 w ramach możliwości przeprowadzenia meta-analizy przedstawiono w Załączniku do niniejszej Analizy klinicznej.

Tabela 217. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania szczepionki PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w porównaniu do szczepionki PCV13.

PHiD-CV vs PCV13						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schema t szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena <i>Jadad</i>
Meta-analiza wyników badań PHiD-CV vs PCV7: [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122]	Wszystkie włączone badania są RCT, z grupami równoległymi, wielośrodkowe (z wyjątkiem badania [110]-[115] - 1-ośrodkowe). Badania: [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] są typu <i>non-inferiority</i> , a badanie [91]-[93] nie podano jakiego	We wszystkich badaniach uczestniczyli 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 ₁₉₇ . W badaniach: [84]-[90], [91]-[93], [110]-[115] dzieci szczepiono w 2., 3., 4. miesiącu życia, dawka uzupełniająca w 12.-18. miesiącu życia w badaniu [84]-[90], w 11.-14. miesiącu życia w	We wszystkich badaniach oceniano (w badaniu [91]-[93] tylko w schemacie 3+0): - minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,2 µg/mL, - aktywność opsonofagocytyrna w mianie ≥8, - średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), - średnia geometryczna miana opsonofagocytyrnego przeciwciał (GMT), - profil bezpieczeństwa.	W badaniach okres obserwacji wynosił 1 miesiąc po zaszczepieniu (po szczepieniach podstawowych, po szczepieniu uzupełniającym).	Badania [91]-[93], [94]-[102], [110]-[115], [116]-[122] oceniono na 2 punkty, badanie [84]-[90] i [103]-[109] na

18.4. Charakterystyka badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy / porównania pośredniego

PH1D-CV vs PCV13						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schema t szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena <i>Badad</i>
	jest typu. Badania: [84]-[90], [103]-[109] są podwójnie zamaskowane, badania [91]-[93], [110]-[115], [116]-[122] są pojedynczo zamaskowane, badanie [94]-[102] jest otwarte.		badaniu [91]-[93] szczepionką PPV23, w 11.-13. miesiącu życia w badaniu [110]-[115], w badaniach [94]-[102], [103]-[109], [116]-[122] dzieci szczepiono w 2., 4., 6. miesiącu życia, dawka uzupełniająca w 11.-18. miesiącu życia w badaniu [94]-[102], w 12.-18. miesiącu życia w badaniu [103]-[109] i [116]-[122], w badaniu [103]-[109] dzieci z populacji filipińskiej szczepiono w 6., 10., 14. tygodniu życia.			4 punkty.
Meta-analiza wyników badań: [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [144], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161], [162]-[164], [165]	Wszystkie włączone badania są RCT, z grupami równoległymi, wieloosrodkowe, podwójnie zamaskowane (z wyjątkiem badania [125]-[127] – otwarte), typu <i>non-inferiority</i> (z wyjątkiem badania [146]-[149], [156]-[158], [159]-[161] - nie podano jakiego typu).	We wszystkich badaniach uczestniczyli 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 ₁₉₇ . 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 ₁₉₇ . W badaniach [125]-[127], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [144], [146]-[149], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161] dzieci szczepiono w 2., 4., 6. miesiącu życia, w badaniu [133]-[137] dzieci szczepiono w 12-15. miesiącu życia dawką uzupełniającą, w badaniach [138]-[140] i [141]-[143], [159]-[161], w 15. miesiącu życia, w badaniach [144] i [146]-[149] w 12. miesiącu życia, w badaniach [128]-[132], [145], dzieci szczepiono w 2., 3., 4. miesiącu życia, w badaniu [128]-[132] w 11.-12. miesiącu życia dawką uzupełniającą, w badaniu [145] w 12. miesiącu życia, w badaniu [162]-[164] dzieci szczepiono w 2., 4. miesiącu życia i w 12. miesiącu życia dawką uzupełniającą, w badaniu [165] dzieci szczepiono w 3., 5. miesiącu życia i w 11. miesiącu życia dawką uzupełniającą, w badaniu [150]-[152] dzieci szczepiono w 6., 10., 14. tygodniu życia i w 12. miesiącu życia dawka uzupełniająca.	We wszystkich badaniach oceniano: - minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [141]-[143], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], - aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], - średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC) [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [141]-[143], [145], [146]-[149], [153]-[155], - średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT) [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [141]-[143], [145], [146]-[149], [153]-[155], - profil bezpieczeństwa [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161].	We wszystkich badaniach okres obserwacji wyniósł około 1 miesiąc po szczepieniu.	Badania [162]-[164], [165] oceniono na 2 punkty, [125]-[127], [138]-[140], [141]-[143], [144], [150]-[152], [153]-[155], [159]-[161] oceniono na 3 punkty, badania [145], [146]-[149], [156]-[158] na 4 punkty, badania [128]-[132], [133]-[137] na 5

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.

PHiD-CV vs PCV13						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena <i>Jadad</i> punktów.
Komentarz i podsumowanie badań, dla których przeprowadzono porównanie pośrednie						
<p>Meta-analiza wyników badań PHiD-CV vs PCV7: [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs meta-analiza wyników badań PCV13 vs PCV7: [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [144], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161]</p>	<p>Wszystkie włączone badania są RCT, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe (z wyjątkiem badania [110]-[115] - 1-ośrodkowe); typu <i>non-inferiority</i> [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [144], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155]</p> <p>nie podano jakiego jest typu jest badanie [91]-[93] vs [146]-[149], [156]-[158], [159]-[161].</p> <p>Badania podwójnie zamaskowane [84]-[90], [103]-[109] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [144], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161].</p> <p>badania [91]-[93], [110]-[115], [116]-[122] pojedynczo zamaskowane, badania [94]-[102] vs [125]-[127] -</p>	<p>We wszystkich badaniach uczestniczyli zdrowe dzieci do 6. miesiąca życia, szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom; urodzone w 36-42. tygodniu ciąży.</p> <p>We wszystkich badaniach analizowano populację PP.</p>	<p>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 w badaniach [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122], szczepionką PCV13: 13-walentną szczepionką zawierającą antygeny pneumokokowe: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇ w badaniach [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [144], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161].</p> <p>We wszystkich badaniach dzieci szczepiono szczepionką PCV7: 7-walentną szczepionką zawierającą antygeny pneumokokowe: 4., 6A., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇.</p>	<p>We wszystkich badaniach oceniano: - minimalne stężenie ochronne przeciwciał [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [141]-[143], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], - aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], - średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC) [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [141]-[143], [145], [146]-[149], [153]-[155], - średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT) [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [141]-[143], [145], [146]-[149], [153]-[155], - profil bezpieczeństwa [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161].</p>	<p>We wszystkich badaniach okres obserwacji wyniósł 1 miesiąc po szczepieniu.</p>	<p>Wyniki badań: [91]-[93], [94]-[102], [110]-[115], [116]-[122] oceniono na 2 punkty, badań [125]-[127], [138]-[140], [141]-[143], [144], [150]-[152], [153]-[155], [159]-[161] na 3 punkty, badań [84]-[90] i [145], [146]-[149], [156]-[158] na 4 punkty badania [128]-[132], [133]-[137] na 5 punktów.</p>

18.4. Charakterystyka badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy / porównania pośredniego

PHiD-CV vs PCV13						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schema t szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena <i>Badad</i>
	otwarte.					
<p>Podsumowując, ze względu na duże podobieństwa w metodyce uwzględnionych badań, populacji, stosowanego leczenia oraz okresu obserwacji możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy badaniami [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [144], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161] (badania [162]-[164], [165] wykluczono na wstępie, ponieważ dotyczyły schematu szczepień 2+1 z zastosowaniem szczepionek PCV13 lub PCV7; brak takich badań z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV; charakterystyki poszczególnych badań znajdują się w Załączniku do niniejszej Analizy klinicznej). Pośrednie porównanie wyników badań klinicznych, dotyczących 10-walentnej szczepionki przeciw pneumokokowej PHiD-CV z 13-walentną szczepionką przeciw pneumokokową PCV13 poprzez wspólny komparator 7-walentną szczepionką przeciw pneumokokową PCV7, możliwe była jedynie w odniesieniu do następujących punktów końcowych, uwzględnionych w badaniach ze względu na podobne ich zdefiniowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał oceniono w badaniach [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [141]-[143], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158] w schemacie 3+0, w badaniach [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [141]-[143], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158] w schemacie 3+1, • aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 oceniono w badaniach [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137] w schemacie 3+0 oraz w badaniach [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [133]-[137] w schemacie 3+1, • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC) oceniono w badaniach [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [141]-[143], [146]-[149], [150]-[152] w schemacie 3+0 oraz w badaniach [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [128]-[132], [133]-[137], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], • średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT) oceniono w badaniach [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137] w schemacie 3+0 oraz [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [128]-[132], [133]-[137], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152] w schemacie 3+1, • profil bezpieczeństwa oceniono w badaniach [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161], w schemacie 3+0 oraz w schemacie 3+1. 						

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.

18.5. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Tabela 218. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV), w porównaniu do innej szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

3 dawki pierwotne szczepionki [1] Badanie 106208 (10PN-PD-DIT-005) (data on file), [2] 10PN-PD-DIT-005, [3] NCT00338351, [4] Lagos R., et al. 2011 dawka uzupełniająca [169] 10PN-PD-DIT-009 BST: 005, [170]-[171] NCT00513409		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, II faza, pojedynczo zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 10 ośrodków w Chile.</p> <p>Ocena w skali <i>Jadad</i>: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 6-12 tygodni (42-90 dni), wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani</i>: N=240</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+0 N=119</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Havrix® w schemacie 3+0 N=121.</p> <p><i>Badanie ukończyli</i>: szczepienia podstawowe N=237</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+0 N=117</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Havrix® w schemacie 3+0 N=120,</p> <p><i>Populacja ATP</i>: N=233 szczepienia podstawowe N=237</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+0 N=117</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Havrix® w schemacie 3+0 N=116,</p> <p>dawka uzupełniająca / wyrównująca <i>Populacja ITT</i>: N=163</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® - dawka uzupełniająca N=84</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® - dawka wyrównująca N=79,</p> <p><i>Populacja ATP</i>: N=157</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® - dawka uzupełniająca N=81</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® - dawka wyrównująca N=76.</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana</u>: Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), w trzech dawkach w schemacie 3+1, podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia, w 18.-21. miesiącu życia dawka uzupełniająca.</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: Havrix® - szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby, w trzech dawkach w schemacie 3+1, podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia, w 18.-21. miesiącu życia dawka uzupełniająca i szczepienie wyrównujące.</p> <p>Dodatkowe szczepionki: podawane domięśniowo w 2., 4., 6., miesiącu życia: Infanrix hexa® - toksoid błonicy, tężcowy, antygeny krztusiec, wirusowego zapalenia wątroby typu B, inaktywowany wirus polio, antygen wirusa grypy typu b. Infanrix penta® - toksoid błonicy, tężcowy, antygeny krztusiec, inaktywowany wirus polio, antygen wirusa grypy typu b.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki.</p> <p>Okres obserwacji: 31 dni po podaniu szczepionki (kontakt telefoniczny do 26.-29. miesiąca życia).</p>
		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$), • aktywność opsonofagocytarna przeciwciał (miano ≥ 8), • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT), • profil bezpieczeństwa.
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 osoby w fazie szczepień podstawowych; grupa badana N=2 (1,7%), grupa kontrolna N=1 (0,8%), • 2 (2,4%) osoby w fazie szczepienia uzupełniającego i 6 osób (7,6%) w fazie szczepień wyrównujących. 	
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak wcześniejszego szczepienia, • pierwsze szczepienie w 6.-12. tygodniu życia, • dziecko urodzone w 36.-42. tygodniu ciąży, • brak stwierdzenia jakichkolwiek chorób przed włączeniem do badania, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci wcześniej szczepione przeciw, lub które chorowały w przeszłości lub obecnie chorują na: błonicę, tężec, krztusiec, polio, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub typu A, choroby wywołane przez <i>Haemophilus influenzae</i> typu b i/lub <i>Streptococcus pneumoniae</i>, • stosowanie eksperymentalnego leku lub szczepionki w ciągu 30 dni

18.5. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

opiekunów.	<p>przed włączeniem do badania lub planowanie jego zastosowania w trakcie badania,</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie lub planowanie zastosowania szczepionki nieprzewidzianej w protokole badania w ciągu 1 miesiąca przed włączeniem do badania i w czasie trwania badania.
Komentarz i ograniczenia badania	
<p>Badanie II fazy, randomizowane (nie podano metody randomizacji), pojedynczo zamaskowane (nie podano metody zamaskowania); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 3 osoby wycofały się z udziału w badaniu w fazie podstawowych szczepień na prośbę rodziców: grupa badana N=2 (1,7%), grupa kontrolna N=1 (0,8%); 8 osób wycofało się z udziału w badaniu w fazie szczepienia uzupełniającego / wyrównującego: z powodu wystąpienia działań niepożądanych N=1, wycofania zgody N=2, utraty z obserwacji N=2, innych przyczyn (nie podano jakich) N=4.</p>	

Tabela 219. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) Synflorix® (PHiD-CV), w porównaniu do innej szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [1]-[4], [169]-[171].

Parametr (szczepienia pierwotne)		Grupa badana PHiD-CV N=119	Grupa kontrolna N=121
Płeć, n (%)	chłopcy	59 (49,6%)	59 (48,8%)
	dziewczynki	60 (50,4%)	62 (51,2%)
Wiek, średnia ± SD (tygodnie)		8,4 ± 1,25	8,4 ± 1,22
Rasa, n (%)	Biała-kaukaska	119 (100%)	120 (99,2%)
	Biała-arabska / północno-afrykańska	0 (0%)	1 (0,8%)
Parametr (szczepienie uzupełniające ^ / wyrównujące**)		Grupa badana PHiD-CV^ N=84	Grupa kontrolna PHiD-CV** N=79
Wiek, średnia ± SD (miesiące)		18,3 ± 0,44	18,3 ± 0,50
Płeć, n (%)	chłopcy	45 (53,6%)*	35 (44,3%)*
	dziewczynki	39 (46,4%)*	44 (55,7%)*
Rasa biała-kaukaska, n (%)		84 (100%)	78 (98,7%)

* obliczone przez autorów analizy.

Tabela 220. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV), w porównaniu do innej szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

3 dawki pierwotne szczepionki [5] Badanie 110521 (10PN-PD-DIT-032), [6] Dicko A., et al. 2011, [7] NCT00678301 dawka uzupełniająca [172] 10PN-PD-DIT-068 BST: 032, [173] Dicko A., et al. 2011, [174]-[175] NCT01153893, [177] 10PN-PD-DIT-069 BST: 032		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, III faza, otwarte, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, międzynarodowe, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 2 ośrodki w Nigerii i na Mali.</p> <p>Ocena w skali <i>Jadad</i>: 3/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 6-10 tygodni (42-76 dni), wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom. Liczebność grup: <i>Zrandomizowani</i>: N=357</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+0 N=239</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką DTPw-HBV/Hib w schemacie 3+0 N=118</p> <p><i>Badanie ukończyli</i>: szczepienia podstawowe N=347</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+0 N=231</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką DTPw-HBV/Hib w schemacie 3+0 N=116,</p> <p><i>Populacja ATP</i> szczepienia podstawowe N=329</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+0 N=217</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką DTPw-HBV/Hib w schemacie 3+0 N=112, dawka uzupełniająca / wyrównująca <i>Populacja ITT</i>: N=105</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® - dawka uzupełniająca N=69</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: 31 dni po podaniu szczepionki.</p>
		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$), • aktywność opsonofagocytarna przeciwciał (miano ≥ 8), • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT), • profil 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.

<p>Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® - dawka wyrównująca N=36.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>Grupa badana: Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), w trzech dawkach w schemacie 3+1, podawana domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu życia, w 15.-21. miesiącu życia dawka uzupełniająca.</p> <p>Grupa kontrolna: DTPw-HBV/Hib® - szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi i wirusowi grypy typu B oraz wirusowi zapalenia wątroby typu B, w trzech dawkach w schemacie 3+1, podawana domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu życia, w 15.-21. miesiącu życia dawka uzupełniająca i szczepienie wyrównujące.</p> <p>Dodatkowe szczepionki:</p> <p>podawane domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu życia:</p> <p>Zilbrix® Hib – szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi i wirusowi grypy typu B oraz wirusowi zapalenia wątroby typu B.</p> <p>Polio Sabin® - szczepionka przeciw wirusowi polio.</p>	
<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 osób w fazie szczepień podstawowych; grupa badana N=8 (3,3%), grupa kontrolna N=2 (1,7%), • 1 osoba w fazie szczepienia uzupełniającego / wyrównujących: grupa badana N=1 (1,4%). 	
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak wcześniejszego szczepienia, • pierwsze szczepienie w 6.-10. tygodniu życia (42-76 dni życia), • brak stwierdzenia jakichkolwiek chorób przed włączeniem do badania, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie podano.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie III fazy, randomizowane (randomizacja blokowa), otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 10 osób wycofało się z udziału w badaniu w fazie podstawowych szczepień: grupa badana N=8 (3,3%) z powodu działań niepożądanych N=1, z innych powodów (nie podano jakich) N=7, grupa kontrolna N=2 (1,7%) z innych powodów (nie podano jakich) N=2; 1 osoba wycofała się z udziału w badaniu w fazie szczepienia uzupełniającego / wyrównującego: z powodu wystąpienia działań niepożądanych N=1 grupa badana.</p>	

Tabela 221. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) Synflorix® (PHiD-CV), w porównaniu do innej szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [5]-[7], [172]-[177].

Parametr (szczepienia pierwotne)		Grupa badana PHiD-CV N=217	Grupa kontrolna N=112
Płeć, n (%)	chłopcy	108* (49,8%)	55* (49,1%)
	dziewczynki	109* (50,2%)	57* (50,9%)
Wiek, średnia ± SD (tygodnie)		7,1 ± 1,14	7,0 ± 1,16
Masa ciała, średnia ± SD (kg)		4,85 ± 0,76	4,74 ± 0,81
Parametr (szczepienie uzupełniające ^ / wyrównujące**)		Grupa badana PHiD-CV^ N=69	Grupa kontrolna PHiD-CV** N=36
Wiek, średnia ± SD (miesiące)		16,7 ± 1,00	16,4 ± 0,91
Płeć, n (%)	chłopcy	40 (60,0%)*	19 (52,8%)*
	dziewczynki	29 (40,0%)*	17 (47,2%)*
Rasa afrykańska, n (%)		69 (100%)	36 (100%)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 222. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV), w porównaniu do innej szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

3 dawki pierwotne szczepionki [8] Badanie 111188 (10PN-PD-DIT-037), [9]-[10] NCT00814710, [11] Lalwani S., et al. 20012 dawka uzupełniająca [178] 10PN-PD-DIT-062 BST: 037, [179] NCT01030822		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
RCT, III faza,	Dzieci zdrowe w wieku 6-10 tygodni (42-76 dni), wcześniej nieszczepione przeciw	Okres leczenia:

18.5. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

<p>pojedynczo zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 4 ośrodki w Indiach.</p> <p>Ocena w skali <i>Jadad</i>: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>pneumokokom. Liczebność grup: <i>Zrandomizowani</i>: N=360</p> <p>Grupa badana: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+0 N=240</p> <p>Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Hibx® w schemacie 3+0 N=120.</p> <p><i>Badanie ukończyli:</i> szczepienia podstawowe N=349</p> <p>Grupa badana: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+0 N=232</p> <p>Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Hib® w schemacie 3+0 N=117.</p> <p>Kontynuacja badania <i>Zrandomizowani</i>: N=282</p> <p>Grupa badana I: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 w 9.-12. miesiącu życia N=100</p> <p>Grupa badana II: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 w 15.-18. miesiącu życia N=95</p> <p>Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 2+1 w ramach szczepień wyrównujących w 2. roku życia N=87.</p> <p><i>Badanie ukończyli:</i> N=201</p> <p>Grupa badana I: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 w 9.-12. miesiącu życia N=69</p> <p>Grupa badana II: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 w 15.-18. miesiącu życia N=71</p> <p>Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 2+1 w ramach szczepień wyrównujących w 2. roku życia N=61.</p> <p>Schemat podania: Grupa badana: Synflorix® - 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 6., 10., 14. tygodniu życia. Grupa kontrolna: Hib® - szczepionka przeciw wirusowi grypy typu b, w trzech dawkach w schemacie 3+0, podawana domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu życia.</p> <p>Kontynuacja badania Grupa badana I: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 w 9.-12. miesiącu życia. Grupa badana II: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 w 15.-18. miesiącu życia. Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 2+1 w ramach szczepień wyrównujących w 2. roku życia.</p> <p>Dodatkowe szczepionki: podawane domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu życia: Tritanrix® - HepB/Hib - szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowi zapalenia wątroby typu B, wirusowi grypy typu b. Tritanrix® - HepB® - szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowi zapalenia wątroby typu B.</p>	<p>podanie szczepionki. Okres obserwacji: 31 dni po podaniu szczepionki.</p>
	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$), • aktywność opsonofagocytna przeciwciał (miano ≥ 8), • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT), • profil bezpieczeństwa. 	
<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <p>8 osób w fazie szczepień pierwotnych; grupa badana N=8 (3,3%), grupa kontrolna N=3 (2,5%).</p> <p>81 osób w ramach kontynuacji badania: grupa badana I: N=31/100 (31%), grupa badana II: N=24/95 (25,3), grupa kontrolna: N=26/87 (29,9).</p>		
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • w opinii badacza dziecko i opiekunowie wypełnią wymagania protokołu badania, • brak wcześniejszego szczepienia, • pierwsze szczepienie w 6.-10. tygodniu życia (42-76 dni życia), • brak stwierdzenia jakichkolwiek chorób przed włączeniem do badania, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie jakichkolwiek badanych lub niezarejestrowanych leków lub szczepionek w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania, bądź planowanie ich stosowania w czasie badania, • uczestniczenie w innym badaniu klinicznym, w którym dziecko stosuje lub będzie stosowało produkt farmaceutyczny lub przyrząd (eksperymentalny lub nie), • długotrwałe stosowanie (dłużej niż 14 dni) immunosupresantów lub innych leków modyfikujących funkcjonowanie układu odpornościowego, • wrodzone lub dziedziczne zaburzenia odporności w wywiadzie rodzinnym, • potwierdzone lub podejrzewane zaburzenia odporności w oparciu o badanie lekarskie lub historię medyczną, • przyjmowanie przeciwciał i/lub produktów krwiopochodnych od urodzenia lub planowanie ich stosowania w trakcie badania (z wyjątkiem przeciwciał przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby przy urodzeniu), • wcześniejsze szczepienie przeciwko: błonicy, tężcowi, krztuścowi, paraliżowi dziecięcemu, <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, i/lub <i>Streptococcus pneumoniae</i> (z wyjątkiem szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, którą podano przy urodzeniu lub w co najmniej 30 dni przed włączeniem do badania), • wcześniejsze przebycie lub aktualna choroba - błonica, tężec, krztusiec, zapalenie wątroby typu B, paraliż dziecięcy, zakażenie rotawirusem lub <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, • występowanie w historii chorób alergicznych lub reakcji alergicznych na którykolwiek składnik 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.

	<ul style="list-style-type: none"> występowanie w historii choroby zaburzeń neurologicznych lub napadówowych, poważne wady wrodzone lub poważna, przewlekła choroba, występowanie choroby o ostrym przebiegu w chwili rekrutacji do badania, dzieci o masie urodzeniowej poniżej 2 kg.
Komentarz i ograniczenia badania	
<p>Badanie III fazy, randomizowane (nie podano metody randomizacji), pojedynczo zamaskowane (nie podano metody zamaskowania); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 11 osób wycofało się z udziału w badaniu w fazie pierwotnych szczepień na prośbę rodziców: grupa badana N=8 (3,3%) z powodu działań niepożądanych N=1, z innych przyczyn (nie podano jakich) N=7, grupa kontrolna N=3 (2,5%) z innych przyczyn (nie podano jakich); 81 osób w ramach kontynuacji badania wycofało się z udziału (wszyscy z innych przyczyn, nie podano jakich): grupa badana I: N=31/100 (31%), grupa badana II: N=24/95 (25,3), grupa kontrolna: N=26/87 (29,9)</p>	

Tabela 223. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix[®] (PHiD-CV), w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [8]-[11], [178]-[179].

Parametr (szczepienie pierwotne)		Grupa badana PHiD-CV N=240	Grupa kontrolna Hib [®] N=120
Płeć, n (%)	chłopcy	131 (54,6%)*	54 (45,0%)*
	dziewczynki	109 (45,4%)*	66 (55,0%)*
Wiek, średnia ± SD (tygodnie)		6,7 ± 1,08	6,7 ± 1,05
Rasa, n (%)	azja tycka	239 (99,6%)	120 (100%)
Parametr (szczepienia uzupełniające / wyrównujące)		Grupa badana PHiD-CV	
		9.-12. miesiąc N=100	15.-18. miesiąc N=95
Płeć, n (%)	chłopcy	61 (61,0%)*	45 (47,4%)*
	dziewczynki	39 (39,0%)*	50 (52,6%)*
Wiek, średnia ± SD (miesiące)		12,5 ± 2,74	15,6 ± 1,27
Rasa, n (%)	azja tycka	100 (100%)	94 (98,9%)
			87 (100%)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 224. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix[®] (PHiD-CV), w porównaniu do innej szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[12] 10PN-PD-DIT-058, [13] NCT01027845			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, III faza, otwarte, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 16 ośrodków w Japonii.</p> <p>Ocena w skali <i>Jadad</i>: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 3 miesięcy (90-118 dni), wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani</i>: N=360</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix[®] w schemacie 3+1 N=237</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Kaketsuken[®] w schemacie 3+1 N=123.</p> <p><i>Badanie ukończyli</i>: N=355</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix[®] w schemacie 3+1 N=233</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Kaketsuken[®] w schemacie 3+1 N=122.</p> <p>Schemat podania:</p> <p><u>Grupa badana</u>: Synflorix[®] - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), w trzech dawkach w schemacie 3+1, podawana domięśniowo w 3., 4., 5. miesiącu życia, w 17.-19. miesiącu życia dawka uzupełniająca.</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: Kaketsuken[®] - szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, w trzech dawkach w schemacie 3+1, podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia, w 17.-19. miesiącu życia dawka uzupełniająca.</p> <p>Dodatkowe szczepionki: Brak danych.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki.</p> <p>Okres obserwacji: 31 dni po podaniu szczepionki (kontakt utrzymywano do 2. roku życia dziecka).</p>	
			<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$), aktywność opsonofagocytarna przeciwciał (miano ≥ 8), średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT), profil bezpieczeństwa.
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> 5 osób; grupa badana N=4 (1,7%), grupa kontrolna N=1 (0,8%) 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	

18.5. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

<ul style="list-style-type: none"> • brak wcześniejszego szczepienia, • pierwsze szczepienie w 3 miesiącu życia (90.-118. dniu życia), • dziecko urodzone w 36.-42. tygodniu ciąży, • brak stwierdzenia jakichkolwiek chorób przed włączeniem do badania, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie jakichkolwiek badanych lub niezarejestrowanych leków lub szczepionek w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania, bądź planowanie ich stosowania w czasie badania, • długotrwałe stosowanie (dłużej niż 14 dni) immunosupresantów lub innych leków modyfikujących funkcjonowanie układu odpornościowego, • stosowanie lub planowanie zastosowania w trakcie badania szczepionki nieprzewidzianej w protokole badania w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania i do ostatniej wizyty kontrolnej, z wyjątkiem szczepionki przeciw <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, zapaleniu wątroby typu B, gruźlicy, paraliżowi dziecięcemu, japońskiemu zapaleniu opon mózgowych, ospie wietrznej, różyczce, śwince, odrze, grypie, • uczestniczenie w innym badaniu klinicznym, w którym dziecko stosuje lub będzie stosowało produkt farmaceutyczny lub przyrząd (eksperymentalny lub nie), • wcześniejsze szczepienie przeciw pneumokokom, z wyjątkiem dzieci włączonych do grupy kontrolnej (DTPa), które otrzymają 2 dawki szczepionki w ramach szczepień wyrównujących między 4 i 5 wizytą kontrolną (od pobrania drugiej próbki krwi do 7 dni przed przyjęciem dawki uzupełniającej), • potwierdzone lub podejrzewane zaburzenia odporności w oparciu o badanie lekarskie lub historię medyczną, • wcześniejsze przebycie lub aktualna choroba – błonica, tężec, krztusiec, • występowanie w historii chorób alergicznych lub reakcji alergicznych na którykolwiek składnik szczepionki, • wrodzone lub dziedziczne zaburzenia odporności w wywiadzie rodzinnym, • występowanie w historii choroby zaburzeń neurologicznych lub napadowych, • przyjmowanie przeciwciał i/lub produktów krwiopochodnych od urodzenia lub planowanie ich stosowania w trakcie badania (z wyjątkiem przeciwciał przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby przy urodzeniu), • występowanie choroby i/lub gorączki o ostrym przebiegu w chwili rekrutacji do badania, • dzieci objęte opieką społeczną.
Komentarz i ograniczenia badania	
<p>Badanie III fazy, randomizowane (nie podano metody randomizacji), otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 5 osób wycofało się z udziału w badaniu: grupa badana N=4 (1,7%) z powodu działań niepożądanych N=3, innych przyczyn (nie podano jakich) N=1, grupa kontrolna N=1 (0,8%) innych przyczyn (nie podano jakich).</p>	

Tabela 225. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) Synflorix® (PHiD-CV), w porównaniu do innej szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [12]-[13].

Parametr (szczepienie pierwotne)		Grupa badana PHiD-CV N=237	Grupa kontrolna Kaketsuken® N=123
Płeć, n (%)	chłopcy	120 (50,6%)*	64 (52,0%)*
	dziewczynki	117 (49,4%)*	59 (48,0%)*
Wiek, średnia ± SD (tygodnie)		13,6 ± 1,02	13,5 ± 1,10
Rasa, n (%)	azjatycka	237 (100%)	122 (99,2%)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 226. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV), w porównaniu do innej szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[14] 10PN-PD-DIT-066, [15] NCT01153841, [16] Huu T.N., et al. 2013		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, faza III, otwarte, w układzie równoległym, jednoosrodkowe, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek w Wietnamie.</p> <p>Ocena w skali <i>Jadad</i>:</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 6-12 tygodni (42-90 dni), wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczoność grup: <i>Zrandomizowani</i>: N=298</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® + Infanrix hexa® w schemacie 3+0 N=199</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Infanrix hexa® w schemacie 3+0 N=99,</p> <p><i>Badanie ukończyli</i> N=292</p>	<p><u>Okres leczenia</u>: podanie szczepionki.</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: 31 dni po podaniu szczepionki.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • profil 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.

2/5. Ocena w skali GRADE: średnia.	<p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix[®] + Infanrix hexa[®] w schemacie 3+0 N=193</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką + Infanrix hexa[®] w schemacie 3+0 N=99.</p> <p>Schemat podania:</p> <p><u>Grupa badana: Synflorix[®]</u> - 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., 4. miesiącu życia.</p> <p><u>Grupa kontrolna: Infanrix hexa[®]</u> (DTPa-HBV-IPV/Hib) - szczepionka przeciw wirusowi grypy typu b, w trzech dawkach w schemacie 3+0, podawana domięśniowo w 2., 3., 4. miesiącu życia.</p> <p><u>Dodatkowe szczepionki:</u> brak danych.</p>	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
	6 osób w fazie szczepień podstawowych w grupie badanej N=6 (3%).	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> wiek 6-12 tygodni życia przy pierwszym szczepieniu, w opinii badacza dziecko i opiekunowie wypełnią wymagania protokołu badania, brak stwierdzenia jakichkolwiek chorób przed włączeniem do badania, pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie jakichkolwiek badanych lub niezarejestrowanych leków lub szczepionek w ciągu 30 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki szczepionki, bądź planowanie ich stosowania w czasie badania, uczestniczenie w innym badaniu klinicznym, w którym dziecko stosuje lub będzie stosowało produkt leczniczy (eksperymentalny lub nie), występowanie choroby o ostrym przebiegu i/lub gorączki w chwili rekrutacji do badania, występowanie w historii chorób alergicznych lub reakcji nadwrażliwości na którykolwiek składnik szczepionki, przewlekłe schorzenie wymagające leczenia np. nowotwór lub choroba autoimmunologiczna, nadwrażliwość na lateks, wcześniejsze szczepienie przeciwko: błonicy, tężcowi, krztuścowi, <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, i/lub <i>Streptococcus pneumoniae</i>, inne lokalnie rekomendowane szczepionki stosowane przy urodzeniu były dozwolone, ale musiały być podane co najmniej 1 miesiąc przed pierwszą dawką szczepionki. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie III fazy, randomizowane (nie podano metody randomizacji), otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 6 osób wycofało się z udziału w badaniu w fazie pierwotnych szczepień: grupa badana N=6 (3%); N=1 (0,5%) z powodu działań niepożądanych, N=5 (2,5%) z innych przyczyn (nie podano jakich), grupa kontrolna N=0 (0%).		

Tabela 227. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix[®] (PHiD-CV) Synflorix[®] (PHiD-CV), w porównaniu do innej szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [14]-[16].

Parametr (szczepienie pierwotne)		Grupa badana PHiD-CV N=199	Grupa kontrolna Infanrix hexa [®] N=99
Płeć, n (%)	chłopcy	106 (53,3%)*	62 (62,6%)*
	dziewczynki	93 (46,7%)*	37 (37,4%)*
Wiek, średnia ± SD (tygodnie)		8,8 ± 1,24	8,7 ± 1,11
Rasa, n (%)	azjatycka	199 (100%)	99 (100%)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 228. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix[®] (PHiD-CV), w porównaniu do innej szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[17] protokół badania, [18] NCT00466947, [19] Saez-Llorens X., et al. 2011 [20] Tregnaghi M., et al. 2011, [21] Materiały konferencyjne 2011, [22] Badanie 112640 (10PN-PD-DIT-058), [23] Saez-Llorens X., et al. 2012, [24]-[25] Saez-Llorens X., et al. 2013, [26]-[27] Tregnaghi M., et al. 2013, [28] Tregnaghi M., et al. 2013		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji

18.5. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

<p>RCT, III faza, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 42 ośrodki w Argentynie, Panamie, Kolumbii.</p> <p>Ocena w skali Jadach: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 6-16 tygodni (42-118 dni), wcześniej nieszczone przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowanif</i>: N=23 738</p> <p>Grupa badana: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 N=11 875</p> <p>Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Engerix®-B i Havrix® w schemacie 3+1 N=11 863.</p> <p><i>Badanie ukończyli:</i> brak danych.</p> <p>Schemat podania: Grupa badana: Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), w trzech dawkach w schemacie 3+1, podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia, w 15.-18. miesiącu życia dawka uzupełniająca.</p> <p>Grupa kontrolna: Engerix®-B i Havrix® - szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B i A, w trzech dawkach w schemacie 3+1, podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia, w 15.-18. miesiącu życia dawka uzupełniająca.</p> <p>Dodatkowe szczepionki: 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. Infanrix® - IPV/Hib - toksoid błonicy, tężcowy, antygeny krztuścowe, inaktywowany wirus polio, antygen wirusa grypy typu b.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki.</p> <p>Okres obserwacji: 33 miesiące (średnia).</p>	
	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapobieganie wystąpieniu zapalenia płuc, • zapobieganie inwazyjnej chorobie pneumokokowej, • zapobieganie zapaleniu ucha środkowego, • profil bezpieczeństwa. 		
<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak danych. 			
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • dziewczynki i chłopcy w wieku 6-16. tygodni w chwili podania pierwszej dawki; dzieci przedwcześnie urodzone osiągające chronologiczny wiek od 8 do 16 tygodni w chwili podania pierwszej dawki mogą zostać włączone do badania; • pacjenci powinni mieszkać na terenie objętym systemem nadzoru występowania pozaszpitalnego zapalenia płuc, inwazyjnej choroby płuc oraz ostrego zapalenia ucha, • pisemna świadoma zgoda rodzica/ opiekuna na udział dziecka w badaniu, • brak występowania problemów zdrowotnych, • pacjenci, których rodzice/ opiekunowie w opinii badaczy będą wypełniać wymagania protokołu badania. 		<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie jakichkolwiek badanych lub niezarejestrowanych leków, bądź planowanie ich stosowania w czasie okresu obserwacji, • stosowanie lub planowanie stosowania jakichkolwiek badanych lub niezarejestrowanych szczepionek innych niż szczepionka badana, • wcześniejsze szczepienie przeciwko: błonicy, tężcowi, krztuścowi, <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i j lub <i>Streptococcus pneumoniae</i> (dopuszczone jest podanie szczepionek lokalnie rekomendowanych w chwili urodzenia dziecka, jednak powinny być one podane co najmniej 1 miesiąc przed podaniem pierwszej dawki szczepionki badanej; dopuszczalne jest podanie również innych lokalnie rekomendowanych szczepionek nawet jeśli są one podawane równocześnie z przyjęciem szczepionki badanej), • wcześniejsze szczepienie lub planowanie szczepienia inną szczepionką przeciw pneumokokową (np. Prevenar®), • występowanie w historii chorób alergicznych lub reakcji alergicznych na którykolwiek składnik szczepionki, • występowanie w historii choroby zaburzeń neurologicznych lub napadowych, • występowanie choroby o ostrym przebiegu w chwili rekrutacji do badania, • w Kolumbii: niemowlęta z niską masą urodzeniową (<2 500 g). 	
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie III fazy, randomizowane (nie podano metody randomizacji), pojedynczo zamaskowane (nie podano metody zamaskowania); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); brak danych dotyczących osób, które się wycofały z udziału w badaniu.</p>			

Tabela 229. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) Synflorix® (PHiD-CV), w porównaniu do innej szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [17]-[28].

Parametr (szczepienie pierwotne)		Grupa badana PHiD-CV N=11 875	Grupa kontrolna N=11 863
Płeć, n (%)	chłopcy	6 049 (50,9%)*	5 801 (48,9%)*
	dziewczynki	5 826 (48,1%)*	6 062 (51,1%)*
Wiek, średnia ± SD (tygodnie)		9,2 ± 1,92	9,2 ± 1,91
Rasa, n (%)	Biała - kaukaska	6 730 (56,7%)	6 726 (56,7%)
	inna	4 725 (39,8%)	4 731 (39,9%)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

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.

Tabela 230. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w schemacie 2+1 lub 3+1 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[29], [43] 10PN-PD-DIT-043, [30] Palmu A.A., et al. 2012, [31] Nieminen H., et al. 2012, [32] Siren P., et al. 2012, [33] Palmu A.A., et al. 2011, [34] NCT01311024, [35] NCT00861380, [36] Protokół, [37] Jokinen J., et al. 2012, [38] Palmu A., et al. 2013, [39] Palmu A.A., et al. 2012, [40] Vesikari T., et al. 2012, [41] NCT00839254, [42] Palmu A.A., et al. 2012, [44] 10PN-PD-DIT-053, [45] badanie o akronimie FinIP, [46] Kilpi T., et al. 2013, [47] Jokinen J., et al. 2013		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, III/IV faza, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, <i>superiority</i>, podtyp IIIA.</p> <p>Ośrodki: 789 ośrodków w Finlandii.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku od 6 tygodni do 18 miesięcy, wcześniej nieszczone przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani:</i></p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 N=15 878 (dzieci <7. miesiąca życia N=10 275)</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 2+1 N=15 368 (dzieci <7. miesiąca życia N=10 426)</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką kontrolną w schemacie 3+1 N=8 442 (dzieci <7. miesiąca życia N=5 550)</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką kontrolną w schemacie 2+1 N=7 675 (dzieci <7. miesiąca życia N=5 259).</p> <p><i>Populacja ITT:</i></p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 N=15 876 (dzieci <7. miesiąca życia N=10 273)</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 2+1 N=14 865 (dzieci <7. miesiąca życia N=10 054)</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką kontrolną w schemacie 3+1 N=7 559 (dzieci <7. miesiąca życia N=4 941)</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką kontrolną w schemacie 2+1 N=7 674 (dzieci <7. miesiąca życia N=5 259).</p> <p><i>Populacja PPA:</i></p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 N=10 227 (dzieci <7. miesiąca życia)</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 2+1 N=9 960 (dzieci <7. miesiąca życia)</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką kontrolną w schemacie 3+1 N=4 868 (dzieci <7. miesiąca życia)</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką kontrolną w schemacie 2+1 N=5 185 (dzieci <7. miesiąca życia).</p> <p>Schemat podania:</p> <p><u>Grupa badana:</u> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), w czterech dawkach w schemacie 3+1, podawana domięśniowo.</p> <p><u>Grupa badana:</u> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), w trzech dawkach w schemacie 2+1, podawana domięśniowo.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Engerix®-B - szczepionka przeciw zapaleniu wątroby typu B lub Havrix® 720 Junior - szczepionka przeciw zapaleniu wątroby typu A w czterech dawkach w schemacie 3+1, podawana domięśniowo.</p> <p><u>Engerix®-B</u> - szczepionka przeciw zapaleniu wątroby typu B lub <u>Havrix® 720 Junior</u> - szczepionka przeciw zapaleniu wątroby typu A w trzech dawkach w schemacie 2+1, podawana domięśniowo.</p> <p>W zależności od wieku dzieci otrzymywały 2, 3 lub 4 szczepienia: 6 tygodni – 6 miesięcy: szczepienie w schemacie 3+1 lub 2+1, 7-11 miesięcy: szczepienie w schemacie 2+1, 12-18 miesięcy: szczepienie w schemacie 2+0.</p> <p>Szczepionkę Engerix®-B podawano dzieciom w wieku poniżej 12 miesięcy przy pierwszym szczepieniu. Szczepionkę Havrix® 720 Junior podawano dzieciom w wieku 12-18 miesięcy przy pierwszym szczepieniu.</p> <p>Dodatkowe szczepionki: Szczepionki zalecane w ramach narodowego programu szczepień.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki.</p> <p>Okres obserwacji: 25 miesięcy (średnia, zakres: 15-35 miesięcy).</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej spowodowanej serotypem zawartym w szczepionce, ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby spowodowanej zakażeniem jakąkolwiek bakterią, ryzyko wystąpienia zapalenia płuc, ryzyko wystąpienia zapalenia płuc z widocznymi naciekami na zdjęciu RTG (według kryteriów WHO), ryzyko wystąpienia zapalenia płuc z lub bez zagęszczenia pęcherzykowego/wysiękie m opłucnowym (według kryteriów WHO), ryzyko wystąpienia zapalenia płuc z widocznymi naciekami na zdjęciu RTG (według kryteriów WHO), ryzyko tympanostomii, ryzyko antybiotykoterapii, ryzyko wystąpienia zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych, w tym ostre zapalenie ucha środkowego, minimalne (≥0,2 µg/mL) stężenie ochronne przeciwciał, ocena wrażliwości szczepów <i>Streptococcus pneumoniae</i> oraz <i>Haemophilus influenzae</i>.
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> N=1 392 (3,0%)* wykluczono z analizy efektywności klinicznej
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> dziecko w wieku od 6 tygodni do 18 miesięcy, brak jakichkolwiek chorób przed włączeniem do badania, brak wcześniejszego szczepienia przeciw pneumokokom, zapaleniu wątroby typu A lub B, pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze szczepienie z zastosowaniem zarejestrowanej lub niezarejestrowanej lub eksperymentalnej szczepionki przeciw pneumokokom lub zapaleniu wątroby typu B lub A lub planowanie jej zastosowania w trakcie udziału w badaniu, nadwrażliwość na jakikolwiek składnik zastosowanych szczepionek oraz neomycynę, jakikolwiek medyczne przeciwwskazania dotyczące rutynowych szczepień.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie III/IV fazy, randomizowane (randomizowano grupy ośrodków lub osoby), podwójnie zamaskowane (identycznie wyglądające fiołki); 1 392 dzieci wykluczono z analizy efektywności: N=1 381 dzieci nie otrzymało szczepionki przypisanej im w trakcie randomizacji z powodu błędu, N=10 dzieci nie otrzymało żadnej szczepionki, N=1 zaginęła dokumentacja dziecka.</p>		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

18.5. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Tabela 231. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w schemacie 2+1/ 3+1 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych – populacja dzieci poniżej 7. miesiąca życia [29]-[47].

Parametr (szczepienie pierwotne)	Grupa badana PHiD-CV		Grupa kontrolna Infanrix hexa®	
	Schemat 3+1 N=10 273	Schemat 2+1 N=10 054	Schemat 3+1 N=4 941	Schemat 2+1 N=5 259
Płeć, n (%)	chłopcy		5 119 (49,8)	5 172 (51,4)
	dziewczynki*		5 154 (50,2)	4 882 (48,6)
Poród <37. tygodnia ciąży, n (%)	474 (4,6)	547 (5,5)	257 (5,2)	241 (4,6)
Masa urodzeniowa <2 500 g, n (%)	329 (3,2)	383 (3,8)	209 (4,2)	165 (3,1)
Wiek przy pierwszym szczepieniu (tygodnie), średnia (zakres)	14 (6 – 31)	14 (4 – 30)	14 (6 – 30)	14 (6 – 30)
Dzieci, które przyjęły podstawowe dawki szczepionki, n (%)	9 936 (96,7)	9 899 (98,5)	4 808 (97,3)	5 220 (99,3)
Okres obserwacji (miesiące), średnia (SD)	25,1 (5,1)	24,6 (4,7)	24,7 (4,6)	25,3 (5,1)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 232. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w schemacie 3+1 w porównaniu do schematu 2+1 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[48] 10PN-PD-DIT-002 (data on file), [49] 10PN-PD-DIT-002, [50] Silfverdal S., et al. 2009, [51] NCT00307034 i jego kontynuacja [52] 10PN-PD-DIT-046 EXT 002, [53] Silfverdal S., et al. 2011, [54] NCT01358825, [55] Silfverdal S., et al. 2010		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, III faza, otwarte, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, międzynarodowe, <i>non-inferiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 10 ośrodków w Danii, Norwegii, na Słowacji i w Szwecji.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 8-16 tygodni (56-120 dni), wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: Zrandomizowani: N=351</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 2+1 N=175 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 N=176.</p> <p><u>Badanie ukończyło:</u> szczepienie pierwotne N=348</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 2+1 N=174 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 N=174, dawka uzupełniająca N=342</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 2+1 N=173 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 N=169.</p> <p><u>Populacja ATP:</u> N=233</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 2+1 N=158 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 N=154.</p> <p><u>Schemat podania:</u> <u>Grupa badana:</u> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), w trzech dawkach w schemacie 2+1, podawana domięśniowo w 2., 4., 11. miesiącu życia. <u>Grupa kontrolna:</u> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), w trzech dawkach w schemacie 3+1, podawana domięśniowo w 2., 3., 4., 11. miesiącu życia.</p> <p><u>Dodatkowe szczepionki:</u> podawane domięśniowo w 2., 4., 11., miesiącu życia: Infanrix hexa® - toksoid błonicy, tężcowy, antygeny krztuścowe, wirusowego zapalenia wątroby typu B, inaktywowany wirus polio, antygen wirusa grypy typu b. Infanrix® IPV Hib - toksoid błonicy, tężcowy, antygeny krztuścowe, inaktywowany wirus polio, antygen wirusa grypy typu b.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: 31 dni po podaniu szczepionki.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$), • aktywność opsonofagocytarna przeciwciał (miano ≥ 8), • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT), • profil bezpieczeństwa.
		<p><u>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 39 osób; grupa badana N=17, grupa kontrolna N=22.
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • włączenie do badania w 8.-16. tygodniu życia, • dziecko urodzone w 36.-42. tygodniu ciąży, • brak jakichkolwiek chorób przed włączeniem do badania, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów, • dzieci, które w opinii badacza spełnią wymagania zawarte w protokole badania. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie eksperymentalnej lub niezarejestrowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki szczepionki lub planowanie jej zastosowania w trakcie udziału w badaniu, • planowanie zastosowania lub zastosowanie szczepionki nieprzewidzianej w protokole badania w ciągu 30 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki szczepionki i po przyjęciu ostatniej dawki, z wyjątkiem szczepienia przeciw gruźlicy po 4. wizycie i minimum 30 dni przed 5. wizytą, • wcześniejsze szczepienie przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio, zapaleniu wątroby typu B, <i>Haemophilus influenzae</i> typu b i/lub <i>Streptococcus pneumoniae</i>, • przebyte wcześniej lub aktualnie przebiegające choroby: błonica, tężec, krztusiec, polio, zapalenie wątroby typu B, zakażenie <i>Haemophilus influenzae</i> typu b i/lub inwazyjna choroba

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.

	<p>pneumokokowa,</p> <ul style="list-style-type: none"> występujące w przeszłości reakcje alergiczne lub prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji nadwrażliwości na jakikolwiek składnik zastosowanych szczepionek, występujące w przeszłości zaburzenia neurologiczne lub napady padaczkowe, ostra choroba w czasie rejestracji do badania (zdefiniowana jako obecność umiarkowanej lub poważnej choroby z lub bez gorączki), dopuszczalne było podanie szczepionki osobom z łagodną chorobą: biegunką, zakażeniem górnych dróg oddechowych z lub bez gorączki <37,5°C mierzonej w jamie ustnej, pod pachą, w uchu lub <38,0°C mierzonej rektalnie, przewlekłe stosowanie (dłuższe niż 14 dni) immunosupresantów lub innych leków wpływających na odpowiedź odpornościową (prednizon lub jego odpowiednik $\geq 0,5$ mg/kg/dobę; stosowanie wziewnych lub miejscowych sterydów było dopuszczalne), stwierdzone lub podejrzewane zaburzenia odporności w wywiadzie lub w trakcie badania lekarskiego, stwierdzone w wywiadzie wrodzone lub dziedziczne zaburzenia odporności, poważne wady wrodzone lub poważna przewlekła choroba, stosowanie przeciwciał i/lub produktów krwiopochodnych od urodzenia lub planowanie ich zastosowania w trakcie badania.
Komentarz i ograniczenia badania	
<p>Badanie III fazy, randomizowane (zastosowano randomizację osób i szczepionek), otwarte (ze względu na różny schemat 2+1 lub 3+1 nie można było stosować zamaskowania); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 39 osób wycofało się z udziału w badaniu: <u>grupa badana</u> N=17: przyjmowanie szczepionek zakazanych w protokole badania N=3, przyjmowanie leków zakazanych w protokole badania N=1, zakażenie niezwiązane ze szczepieniem, ale mogące wpłynąć na wyniki N=1, nieprzestrzeganie schematu szczepień N=5, nieprzestrzeganie schematu oddawania próbek krwi do badań N=5, brak ważnych danych serologicznych N=2; <u>grupa kontrolna</u> N=22: przyjmowanie szczepionek zakazanych w protokole badania N=5, przyjmowanie leków zakazanych w protokole badania N=1, zakażenie niezwiązane ze szczepieniem, ale mogące wpłynąć na wyniki N=1, nieprzestrzeganie schematu szczepień N=7, nieprzestrzeganie schematu oddawania próbek krwi do badań N=6, brak ważnych danych serologicznych N=2.</p>	

Tabela 233. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w schemacie 3+1 w porównaniu do schematu 2+1 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [48]-[55].

Parametr		Grupa badana PHiD-CV schemat 2+1 N=175	Grupa kontrolna PHiD-CV schemat 3+1 N=176
Płeć, n (%)	chłopcy	89 (50,9%)*	94 (53,4%)*
	dziewczynki	86 (49,1%)*	82 (46,6%)*
Wiek, średnia \pm SD (tygodnie)		12,0 \pm 1,94	12,1 \pm 1,90
Rasa, n (%)	Biała-kaukaska	171 (97,7%)	170 (96,6%)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 234. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone do 36. tygodnia ciąży).

[56] PN-PD-DIT-015, [57] Omeñaca F., et al. 2011, [58] Omeñaca F., et al. 2009, [59] Omeñaca F., et al. 2009, [60] Omeñaca F., et al. 2009, [61] NCT00390910 i jego kontynuacja [62] PN-PD-DIT-016 BST: 015, [63] NCT00609492		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie bez randomizacji, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, (nie podano jakiego typu) podtyp IIC.</p> <p>Ośrodki: 8 ośrodków w Hiszpanii Grecji</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska</p>	<p>Dzieci szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom, w wieku 8-16 tygodni (56-118 dni); dzieci urodzone w 27.-30. tygodniu ciąży (189.-216. dzień ciąży), dzieci urodzone w 31.-36. tygodniu ciąży (217.-258. dzień ciąży), dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży (>258. dnia ciąży).</p> <p>Liczoność grup: Zarejestrowani: N=286</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci urodzone w 27.-30. tygodniu ciąży immunizowane szczepionką Synflorix® N=50,</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci urodzone w 31.-36. tygodniu ciąży immunizowane szczepionką Synflorix® N=87,</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży immunizowane szczepionką Synflorix® N=149.</p> <p>Ukończyli badanie: N=270</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci urodzone w 27.-30. tygodniu ciąży immunizowane szczepionką Synflorix® N=48,</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci urodzone w 31.-36. tygodniu ciąży immunizowane szczepionką Synflorix® N=83,</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży immunizowane szczepionką</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki.</p> <p>Okres obserwacji: 1 miesiąc po szczepieniu (do 7. miesiąca życia).</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,2$ μg/mL), aktywność opsonofagocytarna przeciwciał (miano ≥ 8), średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), średnia geometryczna

18.5. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

<p>Synflorix® N=139, Populacja ATP: N=256</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci urodzone w 27.-30. tygodniu ciąży immunizowane szczepionką Synflorix® N=42, <u>Grupa badana:</u> dzieci urodzone w 31.-36. tygodniu ciąży immunizowane szczepionką Synflorix® N=82, <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży immunizowane szczepionką Synflorix® N=132.</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo, w schemacie 3+0 w 2., 4., 6. miesiącu życia. <u>Grupa kontrolna:</u> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo, w schemacie 3+0 w 2., 4., 6. miesiącu życia.</p> <p>Dodatkowe szczepionki: DTPa-HBV-IPV/Hib (Inanrix hexa®) – szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, zapaleniu wątroby typu B, polio, wirusowi grypy typu b.</p>		<p>miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT), • profil bezpieczeństwa.</p>
<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 16 osób: N=2 (4,0%; grupa dzieci urodzonych w 27.-30. tygodniu ciąży), N=4 (4,6%; grupa dzieci urodzonych w 30.-36. tygodniu ciąży), N=10 (6,7%; grupa kontrolna dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży). 		
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • w opinii badacza rodzice/opiekunowie wypełnią wymagania protokołu badania, • wiek pierwszego szczepienia 8.-16. tydzień życia, • urodzone po co najmniej 27. tygodniu ciąży, • zdrowe dzieci, dzieci urodzone przed czasem stabilnie medycznie i niewymagające dodatkowej opieki medycznej lub w trakcie leczenia, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie eksperymentalnej lub niezarejestrowanej szczepionki lub leku w ciągu 30 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki szczepionki lub planowanie jej zastosowania w trakcie udziału w badaniu, • przewlekłe stosowanie (dłużej niż 14 dni) immunosupresantów lub innych leków wpływających na odporność od urodzenia do pierwszego szczepienia, • planowanie zastosowania lub zastosowanie szczepionki nieprzewidzianej w protokole badania w ciągu 1 miesiąca przed otrzymaniem pierwszej dawki szczepionki i do 6. wizyty, • wcześniejsze szczepienie przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio, zapaleniu wątroby typu B, <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, meningokokom i/lub <i>Streptococcus pneumoniae</i>, z wyjątkiem szczepionek podanych w ciągu pierwszych 2 tygodni życia zgodnie z krajowymi rekomendacjami, • przebyte wcześniej lub aktualnie przebiegające choroby: błonica, tężec, krztusiec, polio, zapalenie wątroby typu B, zakażenie <i>Haemophilus influenzae</i> typu b lub zakażenie meningokokami, • występujące w przeszłości reakcje alergiczne lub prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji nadwrażliwości na jakikolwiek składnik zastosowanych szczepionek, • występujące w przeszłości zaburzenia neurologiczne lub napady padaczkowe, • ostra choroba w czasie rejestracji do badania, • stwierdzone lub podejrzewane zaburzenia odporności w wywiadzie lub w trakcie badania lekarskiego, • stwierdzone w wywiadzie wrodzone lub dziedziczne zaburzenia odporności, • poważne wady wrodzone lub poważna przewlekła choroba, • stosowanie przeciwciał, z wyjątkiem przeciwciał monoklonalnych przeciw RSV i/lub produktów krwiopochodnych w ciągu 1 miesiąca przed pierwszą dawką szczepionki lub planowanie ich zastosowania w trakcie badania. 	
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie nierandomizowane; otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 16 osób wycofało się z udziału w badaniu: 2 dzieci (4,0%) z grupy urodzonych w 27.-30. tygodniu ciąży; z powodu wystąpienia działań niepożądanych N=1 (2,0%), z innych powodów (nie podano jakich) N=1 (2,0%); 4 dzieci (4,6%) z grupy urodzonych w 30.-36. tygodniu ciąży oraz 10 dzieci (6,7%) z grupy kontrolnej dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży - nie podano przyczyny wycofania z badania.</p>		

Tabela 235. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone do 36. tygodnia ciąży) [56]-[63].

Parametr		Grupa badana 27.-30. tydzień ciąży PHiD-CV; N=50	Grupa badana 31.-36. tydzień ciąży PHiD-CV; N=87	Grupa badana >36. tydzień ciąży PHiD-CV; N=149
Płeć, n (%)	chłopcy	31 (62,0%)	47 (54,0%)	87 (58,4%)
	dziewczynki	19 (38,0%)	40 (46,0%)	62 (41,6%)
Wiek, średnia ± SD (tygodnie)		11,0 ± 3,20	9,5 ± 1,45	9,3 ± 1,45
Masa ciała, średnia ± SD (kg)		3,2 ± 0,78	4,2 ± 0,76	5,2 ± 0,71
Masa urodzeniowa, średnia ± SD (kg)		1,2 ± 0,29	2,0 ± 0,47	3,2 ± 0,44

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.

Parametr	Grupa badana 27.-30. tydzień ciąży PHiD-CV; N=50	Grupa badana 31.-36. tydzień ciąży PHiD-CV; N=87	Grupa badana >36. tydzień ciąży PHiD-CV; N=149	
Czas trwania ciąży, średnia ± SD (tygodnie)	28,6 ± 1,10	33,5 ± 1,69	>36	
Rasa, n (%)	Biała /kaukaska /pochodzenie europejskie	36 (72,0%)	77 (88,5%)	140 (94,0%)
	Indianie amerykańscy	4* (8,0%)	6* (6,9%)	2* (1,3%)
	Czarna /pochodzenie afrykańskie	2* (4,0%)	1* (1,1%)	4* (2,7%)
	Biała /arabska /pochodzenie z północnej Afryki	1* (2,0%)	0* (0,0%)	2* (1,3%)
	Azja tycka /pochodzenie z południowo-wschodniej Azji	0* (0,0%)	1* (1,1%)	2* (0,0%)
	Inna	7* (14,0%)	2* (2,3%)	1* (0,7%)

* obliczone przez autorów analizy.

Tabela 236. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci zakażone wirusem HIV).

[64] 10PN-PD-DIT-034, [65]-[66] Madhi S.A., et al. 2012, [67]-[68] NCT00829010		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, otwarte, w układzie równoległym, jednośrodkowe, (nie podano jakiego typu) podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek w Południowej Afryce.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Dzieci szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom, w wieku 6-10 tygodni (42-76 dni); zakażone wirusem HIV.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani:</i> N=484</p> <p>Grupa badana: dzieci zakażone wirusem HIV (matka zakażona) immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 N=87,</p> <p>Grupa badana: dzieci niezakażone wirusem HIV (matka zakażona) immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 N=97,</p> <p>Grupa kontrolna: dzieci niezakażone wirusem HIV (matka niezakażona) immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 N=100,</p> <p>dzieci niezakażone wirusem HIV (matka niezakażona) immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+0 N=100,</p> <p>dzieci niezakażone wirusem HIV (matka niezakażona) immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 2+1 N=100.</p> <p><i>Ukończyli badanie:</i> N=463</p> <p>Grupa badana: dzieci zakażone wirusem HIV (matka zakażona) immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 N=81,</p> <p>Grupa badana: dzieci niezakażone wirusem HIV (matka zakażona) immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 N=92,</p> <p>Grupa kontrolna: dzieci niezakażone wirusem HIV (matka niezakażona) immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 N=98,</p> <p>dzieci niezakażone wirusem HIV (matka niezakażona) immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+0 N=94,</p> <p>dzieci niezakażone wirusem HIV (matka niezakażona) immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 2+1 N=98.</p> <p><i>Populacja ATP:</i> N=446</p> <p>Grupa badana: dzieci zakażone wirusem HIV (matka zakażona) immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 N=72,</p> <p>Grupa badana: dzieci niezakażone wirusem HIV (matka zakażona) immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 N=90,</p> <p>Grupa kontrolna: dzieci niezakażone wirusem HIV (matka niezakażona) immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 N=93,</p> <p>dzieci niezakażone wirusem HIV (matka niezakażona) immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+0 N=94,</p> <p>dzieci niezakażone wirusem HIV (matka niezakażona) immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 2+1 N=97.</p> <p>Schemat podania: Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo, w schemacie 3+1 w 6., 10., 14. tygodniu życia, dawka uzupełniająca w 9. miesiącu życia. Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo, w schemacie 3+1 w 6., 10., 14. tygodniu życia, dawka uzupełniająca w 9. miesiącu życia, w schemacie 3+0 w 6., 10., 14. tygodniu życia, w schemacie 2+1 w 6., 14. tygodniu życia, dawka uzupełniająca w 9. miesiącu życia.</p> <p>Dodatkowe szczepionki: Tritanrix® - szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, zapaleniu wątroby typu B, wirusowi grypy typu b, w schemacie 3+1. Rotarix® - szczepionka przeciw ludzkiemu rotawirusowi, w 2 dawkach.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki.</p> <p>Okres obserwacji: 1 miesiąc po szczepieniu (do 10. miesiąca życia).</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał (≥0,2 µg/mL), • aktywność opsonofagocytarna przeciwciał (miano ≥8), • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT), • profil bezpieczeństwa.
		Osoby utracone z okresu badania i obserwacji

18.5. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

<ul style="list-style-type: none"> • 21 osób: N=6 (6,9%; grupa dzieci zakażonych wirusem HIV), N=5 (5,2%; grupa dzieci niezakażonych wirusem HIV, matka zakażona), N=2 (2,0%; grupa kontrolna dzieci niezakażone wirusem HIV, matka niezakażona) schemat 3+1, N=6 (6,0%; grupa kontrolna dzieci niezakażone wirusem HIV, matka niezakażona) schemat 3+0, N=2 (2,0%; grupa kontrolna dzieci niezakażone wirusem HIV, matka niezakażona) schemat 2+1. 	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • wiek 6.-10. tydzień życia przy pierwszym szczepieniu, • w opinii badacza dziecko i opiekunowie wypełnią wymagania protokołu badania, • brak stwierdzenia jakichkolwiek chorób przed włączeniem do badania, • wcześniej nieszczepione przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowi grypy typu b, rotawirusom lub <i>Streptococcus pneumoniae</i>, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 	<ul style="list-style-type: none"> • dzieci zakażone wirusem HIV w stadium III lub IV zakażenia według klasyfikacji WHO, • dzieci, których masa ciała była poniżej 3. percentyla w miesiącu 0 według standardowych kart wzrostu, z wyjątkiem dzieci zakażonych wirusem HIV, • stosowanie jakichkolwiek badanych lub niezarejestrowanych leków lub szczepionek w ciągu 30 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki szczepionki, bądź planowanie ich stosowania w czasie badania, • wrodzone lub dziedziczne zaburzenia odporności w wywiadzie rodzinnym, inne niż zakażenie wirusem HIV, • poważne wady wrodzone lub poważna, przewlekła choroba, inna niż zakażenie wirusem HIV, • w przypadku dzieci zakażonych wirusem HIV umiarkowane lub ciężkie objawy zakażenia, stadium III i IV według kryteriów ostatniej wersji klasyfikacji WHO, • przyjmowanie przeciwciał i/lub produktów krwiopochodnych od urodzenia lub planowanie ich stosowania w trakcie szczepień, • wcześniejsze szczepienie przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, zapaleniu wątroby typu B, wirusowi grypy typu b, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, • wcześniejsze przebycie błonicy, tężca, krztuśca, grypy wywołanej przez wirusowi grypy typu b, • występowanie w historii chorób alergicznych lub reakcji nadwrażliwości na którykolwiek składnik szczepionek, • występowanie w historii choroby zaburzeń neurologicznych lub napadów, • występowanie choroby o ostrym przebiegu w chwili rekrutacji do badania, • dzieci, których masa ciała wyniosła poniżej 3. percentylu masy przewidzianej dla dzieci w ich wieku podczas pierwszej wizyty w ośrodku, • w wywiadzie klinicznie istotna, przewlekła choroba przewodu pokarmowego, w tym wrodzone wady przewodu pokarmowego, wgłobienie jelita lub inne ciężkie choroby w ocenie badacza, • zapalenie żołądka i jelit w ciągu 7 dni przed podaniem pierwszej dawki szczepionki.
Komentarz i ograniczenia badania	
<p>Badanie randomizowane (nie podano metody randomizacji); otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 21 osób wycofało się z udziału w badaniu: z powodu wystąpienia poważnych działań niepożądanych 6 dzieci (6,9%) z grupy dzieci zakażonych wirusem HIV, matka zakażona; 3 dzieci (3,1%) z grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV, matka zakażona; 3 dzieci (3,0%) z grupy kontrolnej dzieci niezakażonych wirusem HIV, matka niezakażona schemat 3+0; w pozostałych przypadkach nie podano przyczyny wycofania z badania (2 dzieci (2,1%) z grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV, matka zakażona; 2 dzieci (2,0%) z grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV, matka niezakażona, schemat 3+1; 3 dzieci (3,0%) z grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV, matka niezakażona, schemat 3+0; 2 dzieci (2,0%) z grupy kontrolnej dzieci niezakażonych wirusem HIV, matka niezakażona schemat 2+1).</p>	

Tabela 237. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci zakażone wirusem HIV) [64]-[68].

Parametr		Grupa badana HIV+/+ PHiD-CV N=87	Grupa badana HIV+/- PHiD-CV N=97	Grupa kontrolna HIV-/- PHiD-CV 3+1 N=100	Grupa kontrolna HIV-/- PHiD-CV 3+0 N=100	Grupa kontrolna HIV-/- PHiD-CV 2+1 N=100
Płeć, n (%)	chłopcy	37 (43%)*	51 (53%)*	42 (42%)*	50 (50%)*	53 (53%)*
	dziewczynki	50 (57%)*	46 (47%)*	58 (58%)*	50 (50%)*	47 (47%)*
Wiek, średnia ± SD (tygodnie)		6,6 ± 0,92	6,3 ± 0,64	6,1 ± 0,41	6,1 ± 0,35	6,1 ± 0,29
Rasa, n (%)	Czarna/ pochodzenie afrykańskie lub afro-amerykańskie	87 (100%)	97 (100%)	100 (100%)	100 (100%)	100 (100%)

* obliczone przez autorów analizy. HIV+/+ dzieci zakażone wirusem HIV, matki również zakażone. HIV+/- dzieci niezakażone wirusem HIV, matki zakażone. HIV-/- dzieci niezakażone wirusem HIV, matki również niezakażone.

Tabela 238. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki PCV13 w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV13 w schemacie 2+1.

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.

[82] Spijkerman J. et al., 2013		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, IV faza, otwarte, w układzie równoległym, jednoośrodkowe, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek w Holandii.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 2-3 miesięcy, wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani</i>: N=400</p> <p><u>Grupa I</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13®, schemat 3+1 (2., 4., 6., 11,5. miesiąc życia) N=100,</p> <p><u>Grupa II</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13®, schemat 3+1 (2., 3., 4., 11,5. miesiąc życia) N=100,</p> <p><u>Grupa III</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13®, schemat 2+1 (3., 5., 11,5. miesiąc życia) N=100,</p> <p><u>Grupa I:V</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13®, schemat 2+1 (2., 4., 11,5. miesiąc życia) N=100,</p> <p><i>Populacja ITT</i>: N=368</p> <p><u>Grupa I</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13®, schemat 3+1 (2., 4., 6., 11,5. miesiąc życia) N=95,</p> <p><u>Grupa II</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13®, schemat 3+1 (2., 3., 4., 11,5. miesiąc życia) N=89,</p> <p><u>Grupa III</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13®, schemat 2+1 (3., 5., 11,5. miesiąc życia) N=91,</p> <p><u>Grupa I:V</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13®, schemat 2+1 (2., 4., 11,5. miesiąc życia) N=93,</p> <p><i>Populacja PP</i>: N=362</p> <p><u>Grupa I</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13®, schemat 3+1 (2., 4., 6., 11,5. miesiąc życia) N=94,</p> <p><u>Grupa II</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13®, schemat 3+1 (2., 3., 4., 11,5. miesiąc życia) N=89,</p> <p><u>Grupa III</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13®, schemat 2+1 (3., 5., 11,5. miesiąc życia) N=90,</p> <p><u>Grupa I:V</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13®, schemat 2+1 (2., 4., 11,5. miesiąc życia) N=89.</p> <p>Schemat podania:</p> <p><u>Grupa I: Prevenar 13®</u> - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.), w trzech dawkach w schemacie 3+0, podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia, w 11,5. miesiącu życia dawka uzupełniająca.</p> <p><u>Grupa II: Prevenar 13®</u> - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.), w trzech dawkach w schemacie 3+0, podawana domięśniowo w 2., 3., 4. miesiącu życia, w 11,5. miesiącu życia dawka uzupełniająca.</p> <p><u>Grupa III: Prevenar 13®</u> - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.), w trzech dawkach w schemacie 2+0, podawana domięśniowo w 3., 5. miesiącu życia, w 11,5. miesiącu życia dawka uzupełniająca.</p> <p><u>Grupa IV: Prevenar 13®</u> - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.), w trzech dawkach w schemacie 2+0, podawana domięśniowo w 2., 4. miesiącu życia, w 11,5. miesiącu życia dawka uzupełniająca.</p> <p>Dodatkowe szczepionki: podawane domięśniowo w 2., 3., 4., 11,5 miesiącu życia: Pediaceł® (DTPa-IPV/Hib) - toksoid błonicy, tężcowy, antygeny krztuścowe, inaktywowany wirus polio, antygen wirusa grypy typu b.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki.</p> <p>Okres obserwacji: 1 miesiąc po szczepieniu (28 dni±7 dni).</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$), • aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie ≥ 8, • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • spadek stężenia przeciwciał w okresie między szczepieniem pierwotnym i dawką uzupełniająca, • odpowiedź odpornościowa na antygeny szczepionki DTaP-IPV-Hib przed i po dawce uzupełniającej.
	<p>• 4 osoby (1%).</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdrowe dzieci w wieku 2-3 miesięcy w chwili podania pierwszej dawki, • urodzone o czasie w ≥ 37. tygodniu ciąży, • dzieci wcześniej nieszczepione, • zamieszkujące obszar objęty badaniem, • zgoda rodzica/ opiekuna na udział dziecka w badaniu.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie IV fazy, randomizowane (randomizacja blokowa), otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 4 osoby nie ukończyły udziału w badaniu (nie podano przyczyn).</p>		

Tabela 239. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki PCV13 w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV13 w

18.5. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

schemacie 2+1 [82].

Parametr (szczepienie pierwotne)		Grupa I PCV13 N=100	Grupa II PCV13 N=100	Grupa III PCV13 N=100	Grupa IV PCV13 N=100
Płeć, n (%)	chłopcy	57 (57,0)	55 (55,0)	53 (53,0)	49 (49,0)
	dziewczynki*	43 (43,0)	45 (45,0)	47 (47,0)	51 (51,0)
Masa ciała przy urodzeniu, średnia ± SD (g)		3 623±450	3 631±458	3 584±519	3 531±451
Czas trwania ciąży, średnia ± SD (tygodnie)		39,6±1,2	39,5±1,2	39,5±1,2	39,3±1,2
Rodzeństwo w wieku <5. roku życia, n (%)		47 (47,0)	43 (43,0)	53 (53,0)	48 (48,0)
Przebywanie w ośrodkach opieki dziennej, n (%)		61 (61,0)	49/99 (49,5)	59 (59,0)	48 (48,0)
Wiek przy pierwszej wizycie, średnia ± SD (miesiące)		1,9±0,1	1,9±0,1	1,9±0,1	1,9±0,1

Tabela 240. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki PCV13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone do 37. tygodnia ciąży).

[83] Martinon-Torres F. et al., 2013			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badanie wieloośrodkowe IV fazy, otwarte, bez randomizacji.</p> <p>Ośrodki: Ośrodki kliniczne w Hiszpanii, USA oraz Polsce.</p> <p>Podtyp badania: IIC.</p> <p>Ocena w skali Jadad: brak możliwości oceny.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p>	<p>Niemowlęta urodzone przedterminowo (<37. tygodnia ciąży) oraz urodzone w terminie (≥37. tydzień ciąży) poddane szczepieniu za pomocą szczepionki PCV13.</p> <p>Liczebność grup: Zrandomizowani: N=200</p> <p>Grupa badana: niemowlęta urodzone przedterminowo, N=100 Grupa kontrolna: niemowlęta urodzone terminowo, N=100.</p> <p>Ukończyli badanie: N=196</p> <p>Grupa badana: niemowlęta urodzone przedterminowo, N=99 Grupa kontrolna: niemowlęta urodzone terminowo, N=97</p> <p>Schemat podania: Grupa badana: Prevenar 13® - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.), podawana domięśniowo, w schemacie 3+1 w 2., 3., 4. miesiącu życia, dawka uzupełniająca w 12. miesiącu życia. Grupa kontrolna: Prevenar 13® - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.), podawana domięśniowo, w schemacie 3+1 w 2., 3., 4. miesiącu życia, dawka uzupełniająca w 12. miesiącu życia.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki.</p> <p>Okres obserwacji: 1 miesiąc.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał (≥0,2 µg/mL), • aktywność opsonofagocytarne przeciwciał (miano ≥8), • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC). 	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		
	<ul style="list-style-type: none"> • z analizy immunogenności wykluczono 4 dzieci (brak możliwości analizy): grupa badana N=1, grupa kontrolna N=3. 		
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
• Brak danych.	• Brak danych.		
Komentarz i ograniczenia badania			
Badanie wieloośrodkowe, przeprowadzone bez randomizacji. W obu porównywanych grupach niemowląt podano szczepionkę PCV13. Z analizy immunogenności wykluczono 4 dzieci (brak możliwości analizy): grupa badana N=1, grupa kontrolna N=3. Brak charakterystyki populacji. Badanie opisane w oparciu o doniesienie konferencyjne.			

Tabela 241. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) ze środkami przeciwgorączkowymi lub bez nich w profilaktyce zakażeń pneumokokowych (redukcja nosicielstwa pneumokoków w nosie i gardle).

[69] 10PN-PD-DIT-010 i jego kontynuacje [70] 10PN-PD-DIT-014 BST: 010, [71] Prymula R., et al. 2009, [72] Prymula R., et al. 2010, [73] Prymula R., et al. 2011, [74] NCT00370318, [75] NCT00496015, [76] Prymula R., et al. 2009, [77] Prymula R., et al. 2010, [78] 10PN-PD-DIT-042 BST: 014, [79] Prymula R., et al. 2012, [80] Prymula R., et al. 2013, [81] NCT00950833		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, III faza, otwarte, randomizowane, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe, podtyp IIa, <i>superiority</i>.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 9-16 tygodni, wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: Zrandomizowani: N=459</p> <p>Grupa badana: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 i podawaną ze środkami przeciwgorączkowymi N=226, Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 i podawaną bez środków przeciwgorączkowych N=233.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki.</p> <p>Okres obserwacji: 1 miesiąc po podaniu szczepionki.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</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.

<p>Ośrodki: 10 ośrodków w Czechach.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p><i>Ukończyli badanie:</i> N=456</p> <p>Grupa badana: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 i podawaną ze środkami przeciwgorączkowymi N=224,</p> <p>Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+1 i podawaną bez środków przeciwgorączkowych N=232.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>Grupa badana: Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) podawana domięśniowo w 3., 4., 5. miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 12.-15. miesiącu życia.</p> <p>Grupa kontrolna: szczepionka zawierająca antygeny meningokokowe, podawana domięśniowo 3., 4., 5., miesiąc życia; plus 12-15. miesiąc życia.</p> <p>Dodatkowe szczepionki:</p> <p>podawane domięśniowo szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa®) zawierające toksoid błoniczy, tężcowy, antygeny krztuścowe, wirusowego zapalenia wątroby typu B, inaktywowany wirus polio, antygen wirusa grypy typu b oraz HVR (Rotarix®) szczepionka zawierająca inaktywowany rotawirus.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$), • aktywność opsonofagocytna przeciwciał (miano ≥ 8), • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • średnia geometryczna miana opsonofagocytnego przeciwciał (GMT); • profil bezpieczeństwa
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 osoby: 2 (0,9%) w grupie badanej, 1 (0,4%) w grupie kontrolnej. 	
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek pomiędzy 9. a 16. tygodniem życia w momencie pierwszego szczepienia, • stan zdrowia niewskazujący na ostre problemy zdrowotne ani na podstawie wywiadu ani na podstawie badania fizykalnego, • wiek urodzeniowy >36. tygodnia ciąży, • masa ciała ≥ 4 500 g w momencie pierwszego szczepienia, • uzyskanie pisemnej zgody na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 		<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • konieczność profilaktyki przeciwgorączkowej niezwiązanej z badaniem, • przeciwwskazania do leczenia paracetamolem • wcześniejsze szczepienie przeciw patogenom, wobec których skierowane były szczepionki stosowane w badaniu (PHiD-CV, DTPa-HBV-IPV/Hib, HVR).
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie randomizowane (randomizacja komputerowa), otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 3 osoby wycofały się z udziału w badaniu: N=2 (0,9%) w grupie badanej z powodu działań niepożądanych N=1 i z innych przyczyn (nie podano jakich) N=1; N=1 (0,4%) w grupie kontrolnej z innych przyczyn (nie podano jakich).</p>		

Tabela 242. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) ze środkami przeciwgorączkowymi lub bez nich w profilaktyce zakażeń pneumokokowych (redukcja nosicielstwa pneumokoków w nosie i gardle) [69]-[81].

Parametr		Grupa badana PHiD-CV N=226	Grupa kontrolna PHiD-CV N=233
Płeć, n (%)	chłopcy	112 (49,6%)*	124 (53,0%)*
	dziewczynki	114 (50,4%)*	109 (47,0%)*
Wiek, średnia \pm SD (tygodnie)		12,2 \pm 2,06	12,3 \pm 2,21
Rasa biała-kaukaska, n (%)		225 (99,6%)	233 (100%)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 243. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

4 dawki szczepionki [84] 10PN-PD-DIT-001 (date on file), [85] 10PN-PD-DIT-001, [86] NCT00307554, [87] 10PN-PD-DIT-007 BST: 001, [88] NCT00370396, [89]-[90] Vesikari T., et al. 2009, 2010, kontynuacja badania (10PN-PD-DIT-041 BST: 007 (Y1), 10PN-PD-DIT-041 BST: 007 (Y2), NCT00624819, 10PN-PD-DIT-022, Vesikari T., et al. 2010, NCT00370227) przeniesiona do Załącznika		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, faza III, podwójnie zamaskowane (dla zawartości kapsułek) pojedynczo zamaskowane (dla porównania grup), z grupami równoległymi, wieloośrodkowe, podtyp IIA, non-inferiority.</p> <p>Ośrodki: 37 ośrodków klinicznych w Finlandii, Francji i</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 6-12 tygodni, wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani:</i> N=1 650 <i>Populacja ITT:</i> N=1 650</p> <p>Grupa badana: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=1 235, Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=415, <i>Badanie ukończyli:</i> N=1 623</p> <p>Grupa badana: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=1 214, Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=409, <i>Populacja ATP:</i> N=1 484</p> <p>Grupa badana: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=1 108, Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=376.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki.</p> <p>Okres obserwacji: 1 miesiąc po szczepieniu (kontakt utrzymywano 2 lata po szczepieniu).</p>
		<p>Oceniane punkty końcowe</p>

18.5. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

<p>Polsce.</p> <p>Ocena w skali <i>Jadad</i>: 4/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Po upływie 1 roku: <i>Zrandomizowani</i>: N=524</p> <p>Grupa badana: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=391, Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=31, Grupa dodatkowa: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® (3 dawki podstawowe) i Synflorix® (dawka uzupełniająca) N=102.</p> <p>Po upływie 2 lat: <i>Zrandomizowani</i>: N=524</p> <p>Grupa badana: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=370, Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=31, Grupa dodatkowa: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® (3 dawki podstawowe) i Synflorix® (dawka uzupełniająca) N=96.</p> <p>Schemat podania: Grupa badana: Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 3., 4. miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 12.-18. miesiącu życia. Grupa kontrolna: Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 3., 4. miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 12.-18. miesiącu życia.</p> <p>Dodatkowe szczepionki: podawane domięśniowo w 2., 3., 4. miesiącu życia: (3. miesiąc życia dla ośrodków we Francji: Infanrix penta®) Infanrix hexa® - toksoid błonicy, tężcowy, antygeny krztuścowe, wirusowego zapalenia wątroby typu B, inaktywowany wirus polio, antygen wirusa grypy typu b. Infanrix penta® (tylko w ośrodkach we Francji) - toksoid błonicy, tężcowy, antygeny krztuścowe, inaktywowany wirus polio, antygen wirusa grypy typu b.</p> <p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 27 osób ogółem: 21/1 235 (1,7%) w grupie stosującej szczepionkę 10-walentną, 6/415 (1,4%) w grupie stosującej szczepionkę 7-walentną. 	<ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$), • aktywność opsonofagocytarna przeciwciał (miano ≥ 8), • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT), • profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • brak wcześniejszego szczepienia, • wiek 6-12 tygodni podczas 1. szczepienia i 12-18 miesięcy podczas szczepienia przypominającego, • urodzone po 36.-42. tygodniu ciąży, • brak stwierdzenia jakichkolwiek chorób przed włączeniem do badania w oparciu o badanie lekarskie i dokumentację medyczną, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 		<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie eksperymentalnego leku lub szczepionki 30 przed podaniem pierwszej dawki badanej szczepionki lub planowanie zastosowania w czasie trwania badania, • planowanie podania lub podanie szczepionki nieprzewidzianej w protokole badania w okresie 1 miesiąca przed podaniem pierwszej dawki badanej szczepionki lub w czasie trwania badania.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie randomizowane III fazy (nie podano sposobu randomizacji), podwójnie zamaskowane (dla zawartości kapsułek), pojedyncze zamaskowane (dla porównania grup); grupy jednolite grup pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); osoby utracone z badania: ogółem: 21/1 235 (1,7%) w grupie stosującej szczepionkę 10-walentną, 6/415 (1,4%) w grupie stosującej szczepionkę 7-walentną; z powodu działań niepożądanych: 10/1 235 (0,8%) w grupie stosującej szczepionkę 10-walentną; 3/415 (0,7%) w grupie stosującej szczepionkę kontrolną (7-walentną), z innych przyczyn: 11/1 235 (0,9%) w grupie stosującej szczepionkę 10-walentną; 3/415 (0,7%) w grupie stosującej szczepionkę kontrolną (7-walentną).</p>		

Tabela 244. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [84]-[90] (na podstawie) [87].

Parametr (szczepienie pierwotne)		Grupa badana PHiD-CV N=1 108	Grupa kontrolna PCV7 N=376
Płeć, n (%)	chłopcy	544* (49,1%)	181* (48,4%)
	dziewczynki	564* (50,9%)	195* (51,6%)
Wiek, średnia \pm SD (tygodnie)		9,0 \pm 2,03	8,8 \pm 2,00
Rasa, n (%)	Afrykańska	5* (0,5%)	1* (0,3%)
	Wschodnio-azja tycka	1* (0,1%)	0 (0%)
	Biała, arabska	17* (1,5%)	2* (0,5%)
	Biała, kaukaska	1 078* (97,3%)	371* (98,7%)
	Inna	5* (0,6%)	2* (0,5%)
Parametr (po upływie 1 roku od szczepień)		Grupa badana PHiD-CV N=391	Grupa kontrolna PCV7 N=31
Płeć, n (%)	chłopcy	188 (42,1%)*	17 (54,8%)*
	dziewczynki	203 (51,9%)*	14 (45,2%)*
Wiek, średnia \pm SD (miesiące)		29,1 \pm 0,88	29,0 \pm 0,75
Rasa biała-kaukaska, n (%)		386 (98,7%)	31 (100%)
Parametr (po upływie 2 lat od szczepień)		Grupa badana PHiD-CV	Grupa kontrolna 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.

		N=370	N=31
Płeć, n (%)	chłopcy	178 (48,1%)*	17 (54,8%)*
	dziewczynki	192 (51,9%)*	14 (45,2%)*
Wiek, średnia ± SD (miesiące)		41,1 ± 1,04	41,1 ± 1,09
Rasa biała-kaukaska, n (%)		365 (98,6%)	31 (100%)

* obliczone przez autorów analizy. Nie podano danych dla grupy, która otrzymała 3 dawki podstawowe szczepionki PCV7 i dawkę przypominającą szczepionki PHiD-CV.

Tabela 245. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

3 dawki pierwotne szczepionki [91] 10PN-PD-DIT-003 (date on file), [92] 10PN-PD-DIT-003, [93] NCT00307541, dawka uzupełniająca i kontynuacja badania (10PN-PD-DIT-008 BST: 003, 10PN-PD-DIT-061 EXT: 008 Y4, NCT00907777, Knuf M., et al. 2011) przeniesiona do Załącznika		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, faza IIIa, pojedynczo zamaskowane, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, podtyp IIA, nie podano jakiego typu.</p> <p>Ośrodki: 32 ośrodki kliniczne w Niemczech.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 8-16 tygodni, wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: Zrandomizowani: N=134 Populacja ITT: N=134</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=70, <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=64, <u>Badanie ukończyli:</u> N=132</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=68, <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=64.</p> <p>Dawka uzupełniająca Zrandomizowani: N=113 Populacja ITT: N=113</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=60, <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=53, <u>Badanie ukończyli:</u> N=113</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=60, <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=53.</p> <p>Kontynuacja badania Zrandomizowani: N=52 Populacja ITT: N=52</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=27, <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=25, <u>Badanie ukończyli:</u> N=51</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=26, <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=25.</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 3., 4. miesiącu życia. <u>Grupa kontrolna:</u> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 3., 4. miesiącu życia.</p> <p><u>Dodatkowe szczepionki:</u> podawane domięśniowo w 2., 3., 4. miesiącu życia: Infranix hexa® - toksoid błonicy, tężcowy, antygeny krztuścowe, wirusowego zapalenia wątroby typu B, inaktywowany wirus polio, antygen wirusa grypy typu b.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: 1 miesiąc po szczepieniu (kontakt utrzymywano do około 4. roku życia).</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał (≥0,2 µg/mL), • aktywność opsonofagocytarna przeciwciał (miano ≥8), • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT), • profil bezpieczeństwa.
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • w fazie szczepień podstawowych 2 osoby ogółem: 2/70 (2,9%) w grupie stosującej szczepionkę 10-walentną, 0/64 (0%) w grupie stosującej szczepionkę 7-walentną, • w fazie szczepienia przypominającego żadna osoba się wycofała, • w fazie kontynuacji badania i osoba się wycofała z grupy badanej (3,7%).
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • brak wcześniejszego szczepienia, • włączenie do badania w 8.-16. tygodniu życia, • dziecko urodzone w 36.-42. tygodniu ciąży, • brak stwierdzenia jakichkolwiek chorób przed włączeniem do badania, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 		<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie eksperymentalnego leku lub szczepionki 30 przed podaniem pierwszej dawki badanej szczepionki lub planowanie zastosowania w czasie trwania badania, • planowanie podania lub podanie szczepionki nieprzewidzianej w protokole badania w okresie 1 miesiąca przed podaniem pierwszej dawki badanej szczepionki lub w czasie trwania badania.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie randomizowane fazy IIIa (nie podano sposobu randomizacji), pojedynczo zamaskowane (nie podano metody zamaskowania); grupy jednolite grup pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); osoby utracone z badania ogółem: 2/134: 2/70 (2,9%) w grupie stosującej szczepionkę 10-walentną, 0/64 (0%) w grupie stosującej szczepionkę 7-walentną z innych przyczyn (nie podano jakich), w fazie kontynuacji badania 1 osoba się wycofała z grupy badanej (3,7%) z innych przyczyn (nie podano jakich).</p>		

Tabela 246. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym

18.5. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [91]-[93].

Parametr (szczepienie pierwotne)		Grupa badana PHiD-CV N=70	Grupa kontrolna PCV7 N=60
Płeć, n (%)	chłopcy	28 (40%)*	32 (50%)*
	dziewczynki	42 (60%)*	32 (50%)*
Wiek, średnia ± SD (tygodnie)		10,9 ± 2,35	11,3 ± 2,69
Rasa, n (%)	Biała, kaukaska	68 (97,1%)	59 (92,2%)
Parametr (szczepienie uzupełniające)		Grupa badana PHiD-CV N=60	Grupa kontrolna PCV7 N=53
Płeć, n (%)	chłopcy	24 (40%)*	28 (52,8%)*
	dziewczynki	36 (60%)*	25 (47,2%)*
Wiek, średnia ± SD (miesiące)		12,1 ± 0,80	12,1 ± 0,86
Rasa, n (%)	Biała, kaukaska	58 (96,7%)	49 (92,5%)
Parametr (kontynuacja badania)		Grupa badana PHiD-CV N=27	Grupa kontrolna PCV7 N=25
Płeć, n (%)	chłopcy	10 (37%)*	16 (64%)*
	dziewczynki	17 (63%)*	9 (36%)*
Wiek, średnia ± SD (miesiące)		46,7 ± 0,72	46,6 ± 0,91
Rasa, n (%)	Biała, kaukaska	27 (100%)	21 (84%)

* obliczone przez autorów analizy.

Tabela 247. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>[94] 10PN-PD-DIT-011 (date on file), [95] 10PN-PD-DIT-011, [96] NCT00334334, [97]-[98] NCT00891176, [99] 10PN-PD-DIT-017 BST: 011, [100]-[101] NCT00463437, [102] Wysocki J., et al. 2009</p> <p>RCT, faza III, otwarte, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, podtyp IIA, <i>non-inferiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 65 ośrodków klinicznych w Niemczech, Hiszpanii, Polsce.</p> <p>Ocena w skali <i>Jadad</i>: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 6-16 tygodni, wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani</i>: N=1 548 <i>Populacja ITT</i>: N=1 548</p> <p><u>Grupa badana 1</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® + szczepionką Meningitec® N=385, <u>Grupa badana 2</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® + szczepionką NeisVac-C N=387, <u>Grupa badana 3</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® + szczepionką Hib-MenC N=386, <u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® + szczepionką Hib-MenC N=390,</p> <p><i>Ukończyli badanie</i>: N=1 499</p> <p><u>Grupa badana 1</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® + szczepionką Meningitec® N=376, <u>Grupa badana 2</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® + szczepionką NeisVac-C N=374, <u>Grupa badana 3</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® + szczepionką Hib-MenC N=373, <u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® + szczepionką Hib-MenC N=376, <i>Populacja ATP</i>: N=698</p> <p><u>Grupa badana 1</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® + szczepionką Meningitec® N=171, <u>Grupa badana 2</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® + szczepionką NeisVac-C N=178, <u>Grupa badana 3</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® + szczepionką Hib-MenC N=175, <u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® + szczepionką Hib-MenC N=174.</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana</u>: Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 11.-18. miesiącu życia. <u>Grupa kontrolna</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 11.-18. miesiącu życia.</p> <p>Dodatkowe szczepionki:</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: 1 miesiąc po szczepieniu.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał (≥0,2 µg/mL), • aktywność opsonofagocytna przeciwciał (miano ≥8), • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • średnia geometryczna miana opsonofagocytnego przeciwciał (GMT), • profil 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.

<p>podawane domięśniowo w 2., 3., 4., miesiącu życia: Infanrix hexa[®] - toksoid błoniczy, tężcowy, antygeny krztuścowe, wirusowego zapalenia wątroby typu B, inaktywowany wirus polio, antygen wirusa grypy typu b, podawane domięśniowo w 2., 4., 6., miesiącu życia: Infanrix penta[®] - toksoid błoniczy, tężcowy, antygeny krztuścowe, inaktywowany wirus polio, antygen wirusa grypy typu b. Hib-MenC – zawiera antygeny wirusa grypy typu b oraz antygeny meningokokowe z grupy C. Podawane domięśniowo 2., 4. miesiąc życia Meningitec[®]- zawiera antygeny meningokokowe z grupy C skoniugowane z białkiem CRM₁₉₇. NeisVac-C[®] - zawiera antygeny meningokokowe z grupy C skoniugowane z toksoidem tężcowym.</p>	
<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 49 osób ogółem: 49/1 548 (3,2%) pacjentów, 35/1 158 (3,0%) w grupach otrzymujących szczepionkę PHiD-CV i 14/390 w grupie otrzymujących szczepionkę PCV7. 	
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak wcześniejszego szczepienia, • włączenie do badania w 6.-16. tygodniu życia, • dziecko urodzone w 36.-42. tygodniu ciąży, • brak stwierdzenia jakichkolwiek chorób przed włączeniem do badania, • w ocenie badacza rodzice/opiekunowie wypełnią wymagania protokołu badania, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie eksperymentalnego leku lub szczepionki 30 przed podaniem pierwszej dawki badanej szczepionki lub planowanie zastosowania w czasie trwania badania, • planowanie podania lub podanie szczepionki nieprzewidzianej w protokole badania 7 dni przed 1., 2. dawką i w okresie 1 miesiąca po 3. dawce badanej szczepionki, • wcześniejsze szczepienia szczepionkami uwzględnionymi w protokole badania.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie randomizowane fazy III (nie podano sposobu randomizacji), otwarte; grupy jednolite grup pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); osoby utracone z badania ogółem: 49/1 548 (3,2%) pacjentów, 35/1 158 (3,0%) w grupach otrzymujących szczepionkę PHiD-CV i 14/390 w grupie otrzymujących szczepionkę PCV7, z powodu nietolerancji leczenia: 3/1 548 (0,2%) we wszystkich analizowanych grupach, 3/1 158 (0,3%) w grupach otrzymujących szczepionkę PHiD-CV i 0/390 (0%) w grupie otrzymujących szczepionkę PCV7, z innych przyczyn (nie podano jakich): 46/1 548 (4,1%) we wszystkich analizowanych grupach, 32/1 158 (2,8%) w grupach otrzymujących szczepionkę PHiD-CV i 14/390 (3,4%) w grupie otrzymujących szczepionkę PCV7.</p>	

Tabela 248. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix[®] (PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki Prevenar[®] (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [94]-[102].

Parametr (szczepienie pierwotne)		Grupa badana PHiD-CV N=1 158	Grupa kontrolna PCV7 N=390
Płeć, n (%)	chłopcy	PHiD-CV + MenC-CRM (N=385) 196 (50,9%) PHiD-CV + MenC-TT (N=387) 203 (52,4%) PHiD-CV + Hib-MenC (N=386) 173 (44,8%)	PCV7 + Hib-MenC 206 (52,8%)
	dziewczynki	PHiD-CV + MenC-CRM (N=385) 189 (48,1%) PHiD-CV + MenC-TT (N=387) 184 (47,6%) PHiD-CV + Hib-MenC (N=386) 213 (55,6%)	PCV7 + Hib-MenC 184 (47,2%)
Wiek, średnia ± SD (tygodnie)		PHiD-CV + MenC-CRM (N=385) 8,3 ± 2,36 PHiD-CV + MenC-TT (N=387) 8,4 ± 2,31 PHiD-CV + Hib-MenC (N=386) 8,4 ± 2,36	PCV7 + Hib-MenC 8,4 ± 2,38
Rasa, n (%)	Biała, kaukaska	PHiD-CV + MenC-CRM (N=385) 368 (95,6%) PHiD-CV + MenC-TT (N=387) 370 (95,6%) PHiD-CV + Hib-MenC (N=386) 363 (94,0%)	PCV7 + Hib-MenC 379 (97,2*)

Tabela 249. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki

18.5. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Synflorix® (PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[103] 10PN-PD-DIT-012, [104] Bernal R., et al. 2009, [106] 10PB-PD-DIT-018 BST: 012, [107] NCT00344318, [109] Bernal N., et al. 2011		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, faza III, podwójnie zamaskowane, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, podtyp IIA, <i>non-inferiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek na Filipinach i 6 w Polsce.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 6-12 tygodni, wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani:</i> N=806 <i>Populacja ITT:</i> N=806 <i>Populacja polska:</i> N=406</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=303, <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=103, <i>Populacja filipińska:</i> N=400</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=300, <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=100, <i>Ukończyli badanie:</i> N=801 <i>Populacja polska:</i> N=406</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=303, <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=103, <i>Populacja filipińska:</i> N=395</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=296, <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=99, <i>Populacja ATP:</i> N=761 <i>Populacja polska:</i> N=381</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=285, <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=96, <i>Populacja filipińska:</i> N=380</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=285, <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=95.</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu życia – populacja filipińska; w 2., 4., 6. miesiącu życia – populacja polska; dawka uzupełniająca w 12.-18. miesiącu życia. <u>Grupa kontrolna:</u> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu życia – populacja filipińska; w 2., 4., 6. miesiącu życia – populacja polska; dawka uzupełniająca w 12.-18. miesiącu życia.</p> <p>Dodatkowe szczepionki: podawane domięśniowo w: 6., 10., 14. tygodniu życia – populacja filipińska; w 2., 4., 6. miesiącu życia – populacja polska</p> <p>Titanrix® - antygeny wirusowego zapalenia wątroby typu B, antygen wirusa grypy typu b, Poliorix® - inaktywowany wirus polio – szczepionka stosowana w populacji polskiej, Polio Sabin® – osłabiony wirus polio – szczepionka stosowana w populacji filipińskiej.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: 1 miesiąc po szczepieniu.</p>
		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$), • aktywność opsonofagocytna przeciwciał (miano ≥ 8), • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • średnia geometryczna miana opsonofagocytnego przeciwciał (GMT), • profil bezpieczeństwa.
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13 osób ogółem: 9/603 (1,5%) w grupie szczepionej PHiD-CV, 4/203 (2,0%) w grupie szczepionej PCV7. 	
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak wcześniejszego szczepienia, • włączenie do badania w 6.-12. tygodniu życia, • dziecko urodzone w 36.-42. tygodniu ciąży, • brak stwierdzenia jakichkolwiek chorób przed włączeniem do badania, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze szczepienie przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, wirusowi grypy typu b i/lub <i>Streptococcus pneumoniae</i> lub zachorowanie na wymienione wyżej choroby, • alergia lub reakcje nadwrażliwości na jakikolwiek składnik szczepionek stosowanych w badaniu, • napady padaczkowe lub choroba neurologiczna w wywiadzie, • podejrzwane lub potwierdzone osłabienie odporności lub występujące w rodzinie choroby związane z niedoborem odporności, • stosowanie leczenia immunosupresyjnego, • występowanie poważnych wad wrodzonych lub poważnej przewlekłej choroby, • stosowanie (aktualnie lub w przyszłości) przeciwciał lub preparatów krwiopochodnych.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie randomizowane fazy III (nie podano sposobu randomizacji), podwójnie zamaskowane (inna osoba szczepiła dzieci i inna osoba oceniała profil bezpieczeństwa zastosowanej szczepionki); grupy jednolite grup pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); osoby utracone z badania ogółem: 9/603 (1,5%) w grupie szczepionej PHiD-CV, 4/203 (2,0%) w grupie szczepionej PCV7, z powodu działań niepożądanych: 3/603 (0,5%) w grupie szczepionej PHiD-CV, 1/203 (0,5%) w grupie szczepionej PCV7, z innych przyczyn: 6/603 (1,0%) w grupie szczepionej PHiD-CV, 3/203 (1,5%) w grupie szczepionej PCV7.</p>		

Tabela 250. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki Prevenar® (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.

profilaktyce zakażeń pneumokokowych [103]-[109].

Parametr (szczepienie pierwotne)		Grupa badana PHiD-CV N=570	Grupa kontrolna PCV7 N=191
Płeć, n (%)	chłopcy	Populacja polska (N=285) 153 (53,7%) Populacja filipińska (N=285) 146 (51,2%)	Populacja polska (N=96) 54 (56,2%) Populacja filipińska (N=95) 50 (51,6%)
	dziewczynki	Populacja polska (N=285) 153 (53,7%) Populacja filipińska (N=285) 139 (48,8%)	Populacja polska (N=96) 42 (43,8%) Populacja filipińska (N=95) 46 (48,4%)
Wiek, średnia ± SD (tygodnie)		Populacja polska (N=285) 7,4 ± 1,50 Populacja filipińska (N=285) 7,5 ± 1,65	Populacja polska (N=96) 7,6 ± 1,57 Populacja filipińska (N=95) 7,4 ± 1,52
Rasa, n (%)	Biała, kaukaska	Populacja polska 285 (100%) Populacja filipińska 0 (0%)	Populacja polska 96 (100%) Populacja filipińska 0 (0%)
	Południowo-wschodnio azja tycka	Populacja polska 0 (0%) Populacja filipińska 285 (100%)	Populacja polska 0 (0%) Populacja filipińska 95 (100%)

Tabela 251. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[110] 10PN-PD-DIT-027, [111]-[114] Van den Bergh M, et al. 2010, 2011, 2012, 2013 [115] NCT00652951		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, fazy III, pojedynczo zamaskowane, z grupami równoległymi, jednoosrodkowe, podtyp IIA, non-inferiority.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek w Holandii.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 6-12 tygodni (42-90 dni), wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: Zrandomizowani: N=797 Populacja ITT: N=780</p> <p>Grupa badana 1: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® + DTPa-HBV-IPV/Hib N=260,</p> <p>Grupa badana 2: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® + DTPa-IPV/Hib N=260,</p> <p>Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® + DTPa-IPV/Hib N=260,</p> <p><i>Ukończyli badanie: N=780</i></p> <p>Grupa badana 1: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=260, Grupa badana 2: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=260, Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=260, <i>Populacja ATP: N=669</i></p> <p>Grupa badana 1: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=195, Grupa badana 2: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=191, Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=193.</p> <p>Schemat podania: Grupa badana: Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 3., 4. miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 11.-13. miesiącu życia. Grupa kontrolna: Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 3., 4. miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 11.-13. miesiącu życia.</p> <p>Dodatkowe szczepionki: podawane domięśniowo w 2., 3., 4. miesiącu życia Pediaceł® (DTPa-IPV-Hib) - szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio oraz wirusowi grypy typu b, Infanrix hexa® (DTPa-HBV-IPV-Hib) - szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio, zapaleniu wątroby typu B oraz wirusowi grypy typu b.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: 1 miesiąc po szczepieniu.</p>
		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał (≥0,2 µg/mL), • aktywność opsonofagocytna przeciwciał (miano ≥8), • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • średnia geometryczna miana opsonofagocytnego przeciwciał (GMT), • profil bezpieczeństwa.
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 osób. 	
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak wcześniejszego szczepienia, • włączenie do badania w 6.-12. tygodniu życia, • dziecko urodzone w co najmniej 36. tygodniu ciąży, • brak stwierdzenia jakichkolwiek chorób przed włączeniem do badania, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie immunosupresantów, • poważna, przewlekła choroba, • w wywiadzie napady lub postępująca choroba neurologiczna, • poważne wady rozwojowe, • stosowanie przeciwciał lub produktów krwiopochodnych od urodzenia, • wcześniejsza choroba lub szczepienie przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, wirusowi grypy typu b.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie randomizowane fazy III (nie podano sposobu randomizacji), pojedynczo zamaskowane (zamaskowanie dotyczyło rodziców i techników w laboratorium); grupy jednolite grup pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); nie utracono z badania i obserwacji żadnej osoby, 17 dzieci już po zrandomizowaniu nie włączono do badania.</p>		

Tabela 252. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym

18.5. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [110]-[115].

Parametr (szczepienie pierwotne)		Grupa badana PHiD-CV N=260	Grupa kontrolna PCV7 N=260
Płeć, n (%)	chłopcy	130 (50%)*	124 (47,7%)*
	dziewczynki	130 (50%)*	136 (52,3%)*
Wiek, średnia ± SD (tygodnie)		7,6 ± 1,29	7,6 ± 1,26
Rasa, n (%)	Biała, kaukaska	255 (98,1%)	256 (95,8%)

* wartości obliczone przez autorów analizy. W analizie uwzględniono tylko grupy otrzymujące te same szczepionki dodatkowe.

Tabela 253. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[116] 10PN-PD-DIT-036, [117]-[118] NCT00680914, [119] 10PN-PD-DIT-063 BST: 036, [120]-[121] NCT00911144, [122] Kim C., et al. 2011		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, III faza, pojedynczo zamaskowane, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, podtyp IIA, <i>non-inferiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 14 ośrodków w Korei.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 6-12 tygodni (42-90 dni), wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom. Liczebność grup: <i>Zrandomizowani</i>: N=503 <i>Populacja ITT</i>: N=503 <u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=374, <u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=129, <i>Ukończyli badanie</i>: N=489 <u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=364, <u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=125, <i>Populacja ATP</i>: N=467 <u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=344, <u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=123.</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana</u>: Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 12.-18. miesiącu życia. <u>Grupa kontrolna</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.-18. miesiącu życia. <u>Dodatkowe szczepionki</u>: Hiberix® - szczepionka przeciw wirusowi grypy typu b.</p> <p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14 osób: 10 (2,7%) w grupie badanej i 4 (3,1%) w grupie kontrolnej. 	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: 1 miesiąc po szczepieniu.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał (≥0,2 µg/mL), • aktywność opsonofagocyтарna przeciwciał (miano ≥8), • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • średnia geometryczna miana opsonofagocyтарnego przeciwciał (GMT), • profil bezpieczeństwa.
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak wcześniejszego szczepienia, • włączenie do badania w 6.-12. tygodniu życia, • dziecko urodzone w 36.-42. tygodniu ciąży, z masą urodzeniową co najmniej 2,5 kg, • brak stwierdzenia jakichkolwiek chorób przed włączeniem do badania, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze zachorowanie lub szczepienie przeciw <i>Haemophilus influenzae</i> lub <i>Streptococcus pneumoniae</i>, • szczepionki uwzględnione w kalendarzu szczepień podawano co najmniej 1 tydzień przed pierwszą dawką badanej szczepionki lub 1 miesiąc po podaniu ostatniej dawki badanej szczepionki, • rekomendowane szczepionki przeciwwirusowe nieuwzględnione w kalendarzu szczepień (np. szczepionka przeciw rotawirusom) podawano co najmniej 1 miesiąc przed lub po podaniu szczepionki badanej.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie randomizowane (nie podano sposobu randomizacji), pojedynczo zamaskowane (nie podano metody zamaskowania); grupy jednolite grup pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 14 osób wycofało się z badania: 10 (2,7%) w grupie badanej i 4 (3,1%) w grupie kontrolnej; z powodu działań niepożądanych: 0 (0%) w grupie badanej i 1 (0,8%) w grupie kontrolnej; z innych przyczyn: 10 (2,7%) w grupie badanej i 3 (2,3%) w grupie kontrolnej (N=6 w grupie badanej i N=3 w grupie kontrolnej z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, N=4 w grupie badanej z powodu zmiany miejsca zamieszkania).</p>		

Tabela 254. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [116]-[122].

Parametr (szczepienie pierwotne)		Grupa badana PHiD-CV N=344	Grupa kontrolna PCV7 N=123
Płeć, n (%)	chłopcy	169* (49,1%)	54* (43,9%)
	dziewczynki	175* (50,9%)	69* (56,1%)
Wiek, średnia ± SD (tygodnie)		9,5 ± 1,43	9,5 ± 1,42

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.

Parametr (szczepienie pierwotne)		Grupa badana PHiD-CV N=344	Grupa kontrolna PCV7 N=123
Rasa, n (%)	azjatycka	344 (100%)*	123 (100%)*

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 255. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki Prevenar 13® (PCV13) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[125] Bryant K.A., et al. 2010, [126]-[127] NCT00205803		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, otwarte, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, podtyp IIA, non-inferiority.</p> <p>Ośrodki: 18 ośrodków w Stanach Zjednoczonych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 2-6 miesięcy, wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: Zrandomizowani: N=249 Populacja ITT: N=249</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® N=122, <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=127, Populacja ATP: N=247</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® N=121, <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=126.</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> 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., 4., 6. miesiącu życia. <u>Grupa kontrolna:</u> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia.</p> <p>Dodatkowe szczepionki: podawane domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia Pediarix® - szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio i wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, ActHIB® - szczepionka przeciw wirusowi grypy typu B.</p> <p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 osoby po 1 z każdej grupy. 	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: 1 miesiąc po szczepieniu.</p>
		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$), • aktywność opsonofagocytarna przeciwciał (miano ≥ 8), • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT), • profil bezpieczeństwa.
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdrowe dzieci urodzone w co najmniej 36. tygodniu ciąży, • uzyskanie pisemnej zgody na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 		<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie produktów związanych z krwią lub szczepień innych niż przeciwko zapaleniu wątroby typu B.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie randomizowane (randomizacja blokowa), otwarte; grupy jednolite grup pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 2 osoby wycofało się z badania, po 1 z każdej grupy (nie podano przyczyny).</p>		

Tabela 256. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar 13® (PCV13) w porównaniu do szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [125]-[127].

Parametr (szczepienie pierwotne)		Grupa badana PCV13 N=121	Grupa kontrolna PCV7 N=126
Płeć, n (%)	chłopcy	63 (52,1%)	67 (53,2%)
	dziewczynki	58 (52,1%)	59 (53,2%)
Wiek, średnia \pm SD (tygodnie)		9,2 \pm 1,4	9,1 \pm 1,2
Rasa, n (%)	Biała	69 (57,0%)	76 (60,3%)
	Czarna	34 (28,1%)	33 (26,2%)
	Hiszpańska	11 (9,1%)	6 (4,8%)
	Azja tycka	1 (0,8%)	0 (0%)
	Inna	6 (5,0%)	11 (8,7%)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 257. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar 13® (PCV13) w porównaniu do szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

18.5. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

[128] Kieninger D., et al. 2010, [129]-[130] NCT00366340, [131] Cooper D., et al. 2011, [132] Gimenez-Sanchez F., et al. 2011		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe, podtyp IIA, <i>non-inferiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 56 ośrodków w Niemczech.</p> <p>Ocena w skali <i>Jadad</i>: 5/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku do 2. miesiąca życia (56-112 dni), wcześniej nieszczone przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani</i>: N=605 <i>Populacja ITT</i>: N=605</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13[®] N=302, <u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar[®] N=303, <i>Badanie ukończyło</i>: N=586</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13[®] N=293, <u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar[®] N=293, <i>Populacja ATP</i>: N=564</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13[®] N=285, <u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar[®] N=279.</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana</u>: 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 11.-12. miesiącu życia. <u>Grupa kontrolna</u>: Prevenar[®] - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 3., 4. miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 11.-12. miesiącu życia.</p> <p>Dodatkowe szczepionki: podawane domięśniowo w 2., 3., 4. miesiącu życia Infanrix hexa[®] - szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio i wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, wirusowi grypy typu b.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: 1 miesiąc po szczepieniu.</p>
	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$), • aktywność opsonofagocytarna przeciwciał (miano ≥ 8), • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT), • profil bezpieczeństwa. 	
<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 19 osób: N=9 z grupy badanej, N=10 z grupy kontrolnej. 		
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdrowe dzieci w 2. miesiącu życia (56.-112. dnia życia), • uzyskanie pisemnej zgody na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 		<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze szczepienie substancją stosowaną w badaniu, • przeciwwskazania do szczepienia, • brak lub podejrzenie obniżenia lub braku odporności, • obecność w historii chorób wywołanych przez bakterie <i>Streptococcus pneumoniae</i> lub <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, • poważne zaburzenia włączając poważne wady wrodzone lub zaburzenia neurologiczne, • obecność w historii chorób napadów padaczkowych, • stosowanie produktów związanych z krwią lub gamma-globulin, • uczestnictwo w innym badaniu, • spokrewnienie z badaczami.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie randomizowane (randomizacja blokowa), podwójnie zamaskowane (inne osoby szczepiły dzieci i inne osoby oceniały efekty szczepienia); grupy jednolite grup pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 19 osób wycofało się z badania: N=9 z grupy badanej (N=1 z powodu braku podpisanej zgody na udział w badaniu, N=3 z powodu naruszenia protokołu badania, N=3 na prośbę rodziców/opiekunów, N=1 utrata z obserwacji, N=1 niepojawienie się na wizycie kontrolnej), N=10 z grupy kontrolnej (N=4 z powodu naruszenia protokołu badania, N=3 na prośbę rodziców/opiekunów, N=1 utrata z obserwacji, N=2 z powodu działań niepożądanych).</p>		

Tabela 258. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar 13[®] (PCV13) w porównaniu do szczepionki Prevenar[®] (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [128]-[132].

Parametr (szczepienie pierwotne)		Grupa badana PCV13 N=285	Grupa kontrolna PCV7 N=279
Płeć, n (%)	chłopcy	143 (50,2%)	163 (58,4%)
	dziewczynki	142 (49,8%)	116 (41,6%)
Wiek, średnia \pm SD (miesiące)		2,6 \pm 0,5	2,6 \pm 0,5
Rasa, n (%)	Biała	275 (96,5%)	270 (96,8%)
	Inna	6 (2,1%)	5 (1,8%)
	Azja tycka	3 (1,1%)	3 (1,1%)
	Czarna	1 (0,4%)	1 (0,4%)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 259. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar 13[®] (PCV13) w porównaniu do szczepionki Prevenar[®] (PCV7) 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.

[133] Yeh S., et al. 2010, [134] Bryant-Genevier M., et al. 2009, [135]-[136] NCT00373958, [137] Bryant K.A., et al. 2013		
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: 38 ośrodków w Stanach Zjednoczonych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 2 miesiące (42-98 dni), wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani:</i> N=666 <i>Populacja ITT:</i> N=666</p> <p>Grupa badana: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® N=334, Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=332, <i>Badanie ukończyło:</i> N=584</p> <p>Grupa badana: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® N=294, Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=290, <i>Populacja ATP:</i> N=504</p> <p>Grupa badana: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® N=252, Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=252.</p> <p>Schemat podania: Grupa badana: 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., 4., 6. miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 12.-15. miesiącu życia. Grupa kontrolna: 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.</p> <p>Dotatkowe szczepionki: podawane domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia: Pediarix®, ActHIB® podawane domięśniowo w 12.-15. miesiącu życia: ProQuad®, PedvaxHIB®, VAQTA®.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: 1 miesiąc po szczepieniu.</p>
	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$), • aktywność opsonofagocytarna przeciwciał (miano ≥ 8), • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT), • profil bezpieczeństwa. 	
<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 82 osoby: N=40 z grupy badanej, N=42 z grupy kontrolnej. 		
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdrowe dzieci w 2. miesiącu życia (42-98 dni życia), • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów 		<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze szczepienie jakąkolwiek substancją stosowaną w badaniu (wyjątek HBV w momencie urodzenia), • przeciwwskazania do szczepienia, • brak lub podejrzenie obniżenia lub braku odporności, • obecność w historii chorób wywołanych przez bakterie <i>Streptococcus pneumoniae</i> lub <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, • zdiagnozowaną odrę, świnkę, różyczkę, ospę wietrzną, • poważne przewlekłe zaburzenia włączając poważne wady wrodzone, • obecność w historii choroby napadów padaczkowych, • stosowanie produktów związanych z krwią lub gamma-globulin.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie randomizowane (randomizacja blokowa), podwójnie zamaskowane (inne osoby szczepiły dzieci i inne osoby oceniały efekty szczepienia); grupy jednolite grup pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 82 osoby wycofały się z badania: N=40 z grupy badanej (N=13 na prośbę rodziców/opiekunów, N=8 nie pojawiło się na wizycie kontrolnej, N=6 utrata z obserwacji, N=6 z innych przyczyn, N=3 z powodu naruszenia protokołu badania, N=3 z powodu działań niepożądanych, N=1 na prośbę badacza), N=42 z grupy kontrolnej (N=15 na prośbę rodziców/opiekunów, N=13 nie pojawiło się na wizycie kontrolnej, N=5 utrata z obserwacji, N=7 z powodu naruszenia protokołu badania, N=1 z powodu działań niepożądanych, N=1 na prośbę badacza).</p>		

Tabela 260. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar 13® (PCV13) w porównaniu do szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [133]-[137].

Parametr (szczepienie pierwotne)		Grupa badana PCV13 N=252	Grupa kontrolna PCV7 N=252
Płeć, n (%)	chłopcy	129 (51,2%)	146 (57,9%)
	dziewczynki	123 (48,8%)	106 (42,1%)
Wiek, średnia \pm SD (miesiące)		Brak danych	Brak danych
Masa ciała, średnia \pm SD (kg)		11,5 \pm 1,6	11,7 \pm 1,6
Rasa, n (%)	Biała	175 (69,4%)	179 (71,0%)
	Czarna	52 (20,6%)	46 (18,3%)
	Inna	19 (7,5%)	21 (8,3%)
	Azja tycka	6 (2,4%)	5 (2,0%)
	Hawajczycy lub inni mieszkańcy regionu Pacyfiku	0 (0%)	1 (0,4%)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 261. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar 13® (PCV13) w porównaniu do szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

18.5. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

[138] Martinon-Torres F., et al. 2012, [139]-[140] NCT00474539			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe, podtyp IIA, <i>non-inferiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 23 ośrodki w Hiszpanii.</p> <p>Ocena w skali <i>Jadad</i>: 3/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 42-98 dni, wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani</i>: N=449 <i>Populacja ITT</i>: N=449</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13[®] N=223, <u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar[®] N=226, <i>Badanie ukończyło</i>: N=433</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13[®] N=213, <u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar[®] N=220, <i>Populacja ATP</i>: N=424</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13[®] N=206, <u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar[®] N=218.</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana</u>: 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., 4., 6. miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 15. miesiącu życia. <u>Grupa kontrolna</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 15. miesiącu życia.</p> <p>Dodatkowe szczepionki: podawane domięśniowo w 2., 4., 15. miesiącu życia: MnCC-TT (szczepionka przeciw meningokokom), w 2., 4., 6. miesiącu życia DTaP-HBV-IPV/Hib (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, zapaleniu wątroby typu B, polio, wirusowi grypy typu b), w 15. miesiącu życia DTaP-IPV+Hib (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio, wirusowi grypy typu b), w 12. miesiącu życia Priorix[®] – szczepionka przeciw odrze, różyczce i śwince.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: 6 miesięcy po ostatnim szczepieniu.</p>	
		<p>Oceniane punkty końcowe</p>	<ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$, • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • profil bezpieczeństwa.
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 16 osób: N=10 z grupy badanej, N=6 z grupy kontrolnej. 	
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdrowe dzieci w wieku 42-98 dni życia, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze szczepienie szczepionką pneumokokową, • przeciwwskazania do szczepień stosowanych w badaniu, • znane lub podejrzewane zaburzenia odporności, • potwierdzona inwazyjna choroba pneumokokowa spowodowana przez <i>Streptococcus pneumoniae</i>, • poważna, przewlekła choroba, • wcześniejsze stosowanie produktów krwiopochodnych lub gamma-globulin (w tym przeciwciał przeciw zapaleniu wątroby typu B i przeciwciał monoklonalnych), • uczestniczenie w innym badaniu klinicznym. 	
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie randomizowane (nie podano metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (inne nie podano metody zamaskowania); grupy jednolite grup pod względem cech demograficznych i klinicznych (informacja z referencji); 16 osób wycofało się z badania: N=10 z grupy badanej (N=3 na prośbę rodziców/opiekunów, N=2 nie pojawiło się na wizycie kontrolnej, N=5 z innych powodów (nie podano jakich)), N=6 z grupy kontrolnej (N=4 na prośbę rodziców/opiekunów, N=1 naruszenie protokołu badania, N=1 utrata z obserwacji).</p>			

Tabela 262. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar 13[®] (PCV13) w porównaniu do szczepionki Prevenar[®] (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [138]-[140].

Parametr (szczepienie pierwotne)		Grupa badana PCV13 N=223	Grupa kontrolna PCV7 N=226
Płeć, n (%)	chłopcy	50,5%	
	dziewczynki	49,5%*	
Wiek, mediana [zakres] (miesiące)		2,0 [1,3-3,4]	
Rasa, n (%)	Biała	99,1%	

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 263. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar 13[®] (PCV13) w porównaniu do szczepionki Prevenar[®] (PCV7) 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.

[141] Huang L.M., et al. 2012, [142]-[143] NCT00688870		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, podtyp IIA, nie podano jakiego typu.</p> <p>Ośrodki: 2 ośrodki na Tajwanie.</p> <p>Ocena w skali <i>Jadad</i>: 3/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 42-98 dni, wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani</i>: N=168 <i>Populacja ITT</i>: N=168</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® N=84, <u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=84, <i>Badanie ukończyło</i>: N=164</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® N=80, <u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=84, <i>Populacja ATP</i>: N=163</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® N=80, <u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=83.</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana</u>: 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., 4., 6. miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 15. miesiącu życia. <u>Grupa kontrolna</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 15. miesiącu życia.</p> <p>Dodatkowe szczepionki: podawane domięśniowo w 2., 4. miesiącu życia: DTaP (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi), IPV (szczepionka przeciw polio), Hib (szczepionka przeciw wirusowi grypy typu b), w 6. miesiącu życia: DTaP-IPV-Hib wraz ze szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: 28-42 dni po szczepieniu.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$, • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), profil bezpieczeństwa.
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 osoby z grupy badanej. 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • zdrowe dzieci w wieku 42-98 dni życia, które otrzymały szczepienie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B przy urodzeniu, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów 		<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze szczepienie jakąkolwiek szczepionką stosowaną w badaniu, • przeciwwskazania do szczepienia szczepionką stosowaną w badaniu, • zaburzenia odporności, • potwierdzona choroba wywołana przez <i>Streptococcus pneumoniae</i>, • poważne wady wrodzone, • poważna, przewlekła choroba, • stosowanie produktów krwiopochodnych lub gamma-globulin, • udział w innym badaniu klinicznym.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie randomizowane (nie podano metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (nie podano metody zamaskowania); grupy jednolite grup pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 4 osoby wycofały się z badania z grupy badanej na prośbę rodziców/opiekunów, żadna osoba z grupy kontrolnej nie wycofała się z badania.</p>		

Tabela 264. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar 13® (PCV13) w porównaniu do szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [141]-[143].

Parametr (szczepienie pierwotne)		Grupa badana PCV13 N=84	Grupa kontrolna PCV7 N=84
Płeć, n (%)	chłopcy	44* (52,4%)	37* (44,0%)
	dziewczynki	40* (41,6%)	47* (56,0%)
Wiek, średnia (miesiące)		2,2	2,3
Masa ciała, średnia (kg)		5,6	5,5
Rasa, n (%)	azjatycka	84* (100%)	84* (100%)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 265. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar 13® (PCV13) w porównaniu do szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

18.5. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

[145] Grimprel E., et al. 2011		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, III faza, podwójnie zamaskowane, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe, podtyp IIA, <i>non-inferiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 39 ośrodków we Francji.</p> <p>Ocena w skali <i>Jadad</i>: 4/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 2 miesięcy (42-98 dni), wcześniej nieszczone przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani</i>: N=613 <i>Populacja ITT</i>: N=613</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13[®] N=304, <u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar[®] N=309, <i>Badanie ukończyło</i>: N=589</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13[®] N=290, <u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar[®] N=299, <i>Populacja ATP</i>: N=529</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13[®] N=266, <u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar[®] N=263.</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana</u>: 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. <u>Grupa kontrolna</u>: Prevenar[®] - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 3., 4. miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 12. miesiącu życia.</p> <p>Dodatkowe szczepionki: podawane domięśniowo w 2., 3., 4. miesiącu życia: Pentavac[®] (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio, wirusowi grypy typu b).</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: 1 miesiąc po szczepieniu.</p>
	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$), • aktywność opsonofagocytarna przeciwciał (miano ≥ 8), • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT), • profil bezpieczeństwa. 	
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24 osoby: N=14 z grupy badanej, N=10 z grupy kontrolnej. 	
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdrowe dzieci w 2. miesiącu życia (42-98 dni życia), • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeciwwskazania do szczepienia, • znane lub podejrzewane zaburzenia odporności, • w wywiadzie choroby wywołane przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> lub <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, • poważne, przewlekłe choroby, w tym poważne wady wrodzone lub zaburzenia neurologiczne, • w wywiadzie napady padaczkowe, • stosowanie produktów krwiopochodnych lub gamma-globulin, • udział w innym badaniu klinicznym, • pokrewieństwo z personelem medycznym ośrodka.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie randomizowane (randomizacja blokowa), podwójnie zamaskowane (brak opisu metody zamaskowania); grupy jednolite grup pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 24 osoby wycofały się z badania: N=14 z grupy badanej (N=8 na prośbę rodziców, N=4 z powodu naruszenia protokołu badania, N=1 nie pojawiła się na wizycie kontrolnej, N=1 z powodu działań niepożądanych), N=10 z grupy kontrolnej (N=6 na prośbę rodziców, N=3 z powodu naruszenia protokołu badania, N=1 nie pojawiła się na wizycie kontrolnej).</p>		

Tabela 266. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar 13[®] (PCV13) w porównaniu do szczepionki Prevenar[®] (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [145].

Parametr (szczepienie pierwotne)		Grupa badana PCV13 N=304	Grupa kontrolna PCV N=309
Płeć, n (%)	chłopcy	135 (44,4%)*	145 (46,9%)*
	dziewczynki	169* (55,6%)	164* (53,1%)
Wiek, średnia \pm SD (miesiące)		2,1 \pm 0,5	
Masa ciała, średnia \pm SD (kg)		5,2 \pm 0,7	
Rasa, n (%)	Biała	287* (94,4%)	288* (93,2%)
	Czarna	4,7%	

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 267. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar 13[®] (PCV13) w porównaniu do szczepionki Prevenar[®] (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[146], [147], [149] Badanie kliniczne o akronimie 609A1-3005 (NCT00444457), [148] Payton T., et al. 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.

Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, faza III, podwójnie zamaskowane, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, podtyp IIA, <i>non-inferiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 80 ośrodków w Stanach Zjednoczonych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 42-98 dni, wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani:</i> N=1 712 <i>Populacja ITT:</i> N=1 712</p> <p><u>Grupa badana 1:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® N=489, <u>Grupa badana 2:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® N=488, <u>Grupa badana 3:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® N=489, <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=246, <i>Badanie ukończyło:</i> N=1 403</p> <p><u>Grupa badana 1:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® N=408, <u>Grupa badana 2:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® N=391, <u>Grupa badana 3:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® N=404, <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=200.</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> 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., 4., 6. miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 12. miesiącu życia. <u>Grupa kontrolna:</u> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia.</p> <p>Dodatkowe szczepionki: podawane domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia: Pediarix® (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, zapaleniu wątroby typu B, polio), ActHIB® (szczepionka przeciw wirusowi grypy typu B skoniugowana z toksoidem tężcowym), podawane domięśniowo w 12. miesiącu życia: szczepionki przeciw odrze, różyczce, śwince, ospie (MMR) oraz zapaleniu wątroby typu A.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: 1 miesiąc po szczepieniu (27-56 dni).</p>
	<p>Oceniane punkty końcowe</p>	<ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$, • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • profil bezpieczeństwa.
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 309 osób: N=263 z grupy badanej, N=45 z grupy kontrolnej. 	
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdrowe dzieci w wieku 42-98 dni życia, • kontakt przez czas trwania badania, • możliwość 2-krotnego pobrania krwi w trakcie badania, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 		<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze szczepienie, przeciwwskazania do szczepienia lub reakcje alergiczne na szczepionki lub ich składniki (szczepionka przeciw: pneumokokom, <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio, wirusowi zapalenia wątroby typu A, śwince, różyczce, odrze, ospie), • zaburzenia krzepnięcia krwi, odporności, poważne przewlekłe lub wrodzone schorzenia, • stosowanie produktów krwiopochodnych lub gamma-globulin, • spokrewnienie z personelem medycznym.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie randomizowane (nie podano opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (identyczny wygląd strzykawek); grupy jednolite grup pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 309 osób wycofało się z badania: N=263 z grupy badanej (N=107 na prośbę rodziców/opiekunów, N=38 nie pojawiło się na wizycie kontrolnej, N=49 utrata z obserwacji, N=7 z innych, nieokreślonych przyczyn, N=39 z powodu naruszenia protokołu badania, N=9 z powodu działań niepożądanych, N=10 na prośbę badacza, N=2 z powodu zgonu, N=1 przerwanie analizy danych, N=1 z nieznanymi powodów), N=45 z grupy kontrolnej (N=18 na prośbę rodziców/opiekunów, N=6 nie pojawiło się na wizycie kontrolnej, N=11 utrata z obserwacji, N=6 z powodu naruszenia protokołu badania, N=1 z powodu zgonu, N=3 na prośbę badacza).</p>		

Referencja [149] jest opracowaniem wtórnym, w którym podano wyniki dotyczące badania.

Tabela 268. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar 13® (PCV13) w porównaniu do szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [146]-[149].

Parametr (szczepienie pierwotne)		Grupa badana PCV13 N=1 426	Grupa kontrolna PCV7 N=246
Płeć, n (%)	chłopcy	794 (55,7%)*	131 (53,3%)*
	dziewczynki	669 (44,3%)*	115 (46,7%)*
	nieznana	3 (0,2%)*	0 (0%)*
Wiek, średnia \pm SD (miesiące)		2,2 \pm 0,3	2,2 \pm 0,3

* wartości obliczone przez autorów analizy. Referencja [149] jest opracowaniem wtórnym, w którym podano wyniki dotyczące badania.

Tabela 269. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar 13® (PCV13) w porównaniu do szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[150]-[151] Badanie kliniczne o akronimie 6096A1-011 (NCT00452790), [152] Amdekar Y.K., et al. 2013

18.5. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, faza III, podwójnie zamaskowane, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, podtyp IIA, nie podano jakiego typu.</p> <p>Ośrodki: 12 ośrodków w Indiach.</p> <p>Ocena w skali <i>Jadad</i>: 3/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 42-72 dni, wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani</i>: N=709 <i>Populacja ITT</i>: N=709</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13[®] N=354, <u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar[®] N=355, <i>Badanie ukończyło</i>: N=433</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13[®] N=219, <u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar[®] N=214.</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana</u>: Prevenar 13[®] - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 5., 4., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu życia; dawka uzupełniająca w 12. miesiącu życia. <u>Grupa kontrolna</u>: Prevenar[®] - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu życia; dawka uzupełniająca w 12. miesiącu życia.</p> <p>Dodatkowe szczepionki: podawane domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu życia: szczepionka DTP-Hib-HBV przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowi grypy typu b, zapaleniu wątroby typu B oraz szczepionka OPV przeciw polio.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: 1 miesiąc po szczepieniu.</p>
	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$, • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • profil bezpieczeństwa. 	
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 276 osób: N=135 z grupy badanej, N=141 z grupy kontrolnej. 	
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdrowe dzieci w wieku 42-72 dni życia, • kontakt przez czas trwania badania, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 		<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze szczepienie szczepionką przeciw pneumokokom, błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowi grypy typu b, • wcześniejsze reakcje anafilaktyczne na szczepionkę lub jej składniki, • przeciwwskazania do szczepienia przeciw pneumokokom, wirusowi grypy typu b, błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio, zapaleniu wątroby typu B, różyczce.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <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); 276 osób wycofało się z badania: N=135 z grupy badanej (N=118 wycofanie zgody na udział w badaniu, N=8 na prośbę rodziców/opiekunów, N=4 nie pojawiło się na wizycie kontrolnej, N=2 utrata z obserwacji, N=1 z innych przyczyn, N=1 z powodu naruszenia protokołu badania, N=1 z powodu działań niepożądanych), N=123 z grupy kontrolnej (N=123 wycofanie zgody na udział w badaniu, N=6 na prośbę rodziców/opiekunów, N=1 nie pojawiło się na wizycie kontrolnej, N=2 utrata z obserwacji, N=3 z powodu naruszenia protokołu badania, N=2 z powodu działań niepożądanych, N=1 na prośbę badacza, N=1 z powodu zgonu).</p>		

Tabela 270. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar 13[®] (PCV13) w porównaniu do szczepionki Prevenar[®] (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [150]-[152].

Parametr (szczepienie pierwotne)		Grupa badana PCV13 N=354	Grupa kontrolna PCV7 N=355
Płeć, n (%)	chłopcy	184 (52,0%)*	186 (52,4%)*
	dziewczynki	169 (47,7%)*	169 (47,6%)*
	nieznana	1 (0,3%)*	0 (0%)*
Wiek, średnia \pm SD (miesiące)		1,6 \pm 0,3	1,6 \pm 0,2

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 271. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar 13[®] (PCV13), w porównaniu do szczepionki Prevenar[®] (PCV7), w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji ogólnej.

[153] Weckx L.Y., et al. 2012, [154]-[155] NCT00676091

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.

Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloosrodkowe, podtyp IIA, <i>non-inferiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 4 ośrodki w Brazylii</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>Dzieci w wieku 1. miesiąca życia (w 28-54. dniu życia), szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowano:</i> N=354</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® N=177, <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=177.</p> <p><i>Populacja PPA:</i> N=96</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® N=157, <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=159.</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> Prevenar 13® - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.), podawana domięśniowo, w 2., 4., 6. miesiącu życia (3 dawki) i dawka uzupełniająca w 12. miesiącu życia, <u>Grupa kontrolna:</u> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo, w 2., 4., 6. miesiącu życia (3 dawki) i dawka uzupełniająca w 12. miesiącu życia.</p> <p>Dodatkowe szczepionki: H8V - podana domięśniowo w 2. i 6. miesiącu życia, DTwP-Hib - podana domięśniowo w 2., 4., 6. i 12. miesiącu życia, OPV - podana doustnie w 2., 4., 6., i 12. miesiącu życia, szczepionka przeciw rotawirusom podana doustnie w 2. i 4. miesiącu życia.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki.</p> <p>Okres obserwacji: około 1 miesiąc (27-56 dni).</p>
	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$), • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • profil bezpieczeństwa. 	
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • N=38 dzieci: grupa badana N=20, grupa kontrolna N=18. 	
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdrowe dzieci w wieku około 1. miesiąca życia (28-54 dni), • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 		<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze szczepienie szczepionką przeciw pneumokokową (zarejestrowaną lub eksperymentalną), przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi lub wirusowi grypy typu b, • występujące wcześniej reakcje anafilaktyczne na szczepionki lub składniki obecne w szczepionkach, • przeciwwskazania do szczepienia, • przeciwwskazania do szczepienia domięśniowego, • istnienie lub podejrzenie istnienia niedoborów odporności, • wcześniejsze potwierdzone zachorowanie na inwazyjną chorobę pneumokokową, • ciężkie wady wrodzone lub ciężkich, przewlekłe schorzenie, • klinicznie istotne zaburzenia neurologiczne lub napady padaczkowe, • przyjmowanie produktów krwiopochodnych lub zawierających gamma-globuliny.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowanie (brak opisu metody zamaskowania); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 38 dzieci wycofało się z udziału w badaniu: grupa badana N=20 (N=10 na prośbę rodziców, N=6 z powodu naruszenia protokołu badania, N=2 z powodu działań niepożądanych, N=1 z powodu opuszczenia wizyty, N=1 z powodu utraty z obserwacji), grupa kontrolna N=18 (N=8 na prośbę rodziców, N=3 z powodu naruszenia protokołu badania, N=3 z powodu działań niepożądanych, N=3 z powodu opuszczenia wizyty, N=1 z powodu zgonu).</p>		

Tabela 272. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar 13® (PCV13), w porównaniu do szczepionki Prevenar® (PCV7), w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji ogólnej [153]-[155].

Parametr	Grupa badana PCV13 N=163	Grupa kontrolna PCV7 N=162
Płeć, n (%)	chłopcy	74 (45,4)
	dziewczynki	89 (54,6)
Rasa, n (%)	Biała	142 (87,1)
	Inna	12 (7,4)
	Czarna	8 (4,9)
	Azjatycka	1 (0,6)
Wiek (miesiące), średnia \pm SD		2,2 \pm 0,2
Masa ciała (kg), średnia \pm SD		4,2 \pm 0,6

Tabela 273. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar 13® (PCV13), w porównaniu do szczepionki Prevenar® (PCV7), w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji ogólnej.

[156] Kim D.S., et al. 2013, [157]-[158] NCT00689351

18.5. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, podtyp IIA, brak danych jakiego typu (<i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>).</p> <p>Ośrodki: 6 ośrodków w Indiach</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>Dzieci w wieku 1. miesiąca życia, szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowano:</i> N=180</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® N=91, <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=89.</p> <p><i>Populacja PPA:</i> N=96</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® N=85, <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=88.</p> <p>Schemat podania:</p> <p><u>Grupa badana:</u> Prevenar 13® - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A.), podawana domięśniowo, w 2., 4., 6. miesiącu życia (3 dawki) i dawka uzupełniająca w 12. miesiącu życia,</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo, w 2., 4., 6. miesiącu życia (3 dawki) i dawka uzupełniająca w 12. miesiącu życia.</p> <p>Dodatkowe szczepionki: DTaP - podana w 2., 4., 6. miesiącu życia, IPV - podana w 2. miesiącu życia, Hib - podana w 2., 4., 6. miesiącu życia, HBV - podana w 1., 6. miesiącu życia.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki.</p> <p>Okres obserwacji: około 1 miesiąc (28-42 dni).</p>
	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne (≥0,35 µg/mL) stężenie ochronne przeciwciał, • aktywność opsonofagocytna (1:18, 1:12, 1:21, 1:29, 1:37, 1:43, 1:210, 1:345, 1:35, 1:31, 1:48, 1:13) przeciwciał, • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • średnia geometryczna miana opsonofagocytnego przeciwciał (GMT), • profil bezpieczeństwa. 	
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • N=7 dzieci: grupa badana N=6, grupa kontrolna N=1. 	
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdrowe dzieci w wieku około 1. miesiąca życia, • zaszczepione przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B przy urodzeniu i w 1. miesiącu życia, • zaszczepione przeciw gruźlicy w 1. miesiącu życia, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 		<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze szczepienie którąkolwiek ze szczepionek uwzględnionych w badaniu, • przeciwwskazania do zastosowania szczepionek lub ich składników, • skaza krwotoczna lub inne zaburzenia związane ze spowolnionym krzepnięciem krwi, które stanowią przeciwwskazania do szczepienia domięśniowego, • występowanie niedoborów odporności, • wcześniejsze potwierdzone zachorowanie na inwazyjną chorobę pneumokokową, • ciężkie wady wrodzone lub ciężkich, przewlekłe schorzenie, • przyjmowanie produktów krwiopochodnych lub zawierających gamma-globuliny, • uczestniczenie w innym badaniu klinicznym.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie RCT (randomizacja blokowa), podwójnie zamaskowanie (brak opisu metody zamaskowania); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 7 dzieci wycofało się z udziału w badaniu: grupa badana N=6 (N=5 na prośbę rodziców, N=1 z powodu działań niepożądanych), grupa kontrolna N=1 (N=1 z powodu opuszczenia wizyty).</p>		

Tabela 274. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar 13® (PCV13), w porównaniu do szczepionki Prevenar® (PCV7), w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji ogólnej [156]-[158].

Parametr	Grupa badana PCV13 N=91	Grupa kontrolna PCV7 N=89
Płeć, n (%)	chłopcy	46 (50,5)
	dziewczynki	45 (49,5)
Rasa, n (%)	Azjatycka	89 (100)
Wiek (miesiące), mediana (zakres)	2,1 (1,7 - 3,1)	2,1 (1,5 - 2,9)
Masa ciała (kg), mediana (zakres)	6,0 (4,6 - 8,7)	5,8 (3,9 - 7,3)

Tabela 275. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar 13® (PCV13) w porównaniu do szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[159] Diez-Domingo J., et al. 2009, [160]-[161] NCT00368966		
Typ badania	Populacja	Okres badania i

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.

<p>RCT, III faza, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, międzynarodowe, brak danych jakiego typu (<i>non-inferiority</i> czy <i>superiority</i>), podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 41 ośrodków w Hiszpanii.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 42-98 dni życia, wcześniej nieszczone przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani:</i> N=619</p> <p>Grupa badana: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® N=315 Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=304. <i>Badanie ukończyło:</i> N=593</p> <p>Grupa badana: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® N=299 Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=294.</p> <p>Schemat podania: Grupa badana: Prevenar 13® - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.), w trzech dawkach w schemacie 3+1, podawana domięśniowo w 2., 4., 6. i 12. miesiącu życia. Grupa kontrolna: 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. i 12. miesiącu życia.</p> <p>Dodatkowe szczepionki: podawane domięśniowo w 2., 4., 6., 12. miesiącu życia: Infanrix hexa® - toksoid błonicy, tężcowy, antygeny krztuścowe, wirusowego zapalenia wątroby typu B, inaktywowany wirus polio, antygen wirusa grypy typu b, podawana domięśniowo w 2., 4. miesiącu życia: Meningitec® - szczepionka przeciw meningokokom podawana domięśniowo w 12. miesiącu życia: MMR II – szczepionka przeciw odrze, śwince, różyczce podawana domięśniowo w 15. miesiącu życia: Infanrix® IPV Hib - toksoid błonicy, tężcowy, antygeny krztuścowe, inaktywowany wirus polio, antygen wirusa grypy typu b.</p> <p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 26 osób; grupa badana N=16, grupa kontrolna N=10. 	<p>obserwacji</p> <p>Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: 31 dni po podaniu szczepionki.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$), • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • profil bezpieczeństwa.
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdrowe dzieci w wieku 2 miesięcy życia, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów, • dzieci, które w opinii badacza ukończą udział w badaniu. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze szczepienie jakąkolwiek szczepionką, • znane przeciwwskazania do szczepienia.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie III fazy, randomizowane (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (brak opisu metody); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 26 osób wycofało się z udziału w badaniu: grupa badana N=16; wycofanie zgody na udział w badaniu N=11, naruszenie wymagań protokołu badania N=2, utrata z obserwacji N=2, utrata z badania N=1, grupa kontrolna N=10; wycofanie zgody na udział w badaniu N=6, naruszenie wymagań protokołu badania N=1, z powodu błędu w randomizacji N=1, niespełnienie kryteriów włączenia do badania N=1, z powodu wystąpienia działań niepożądanych.</p>		

Tabela 276. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar 13® (PCV13) w porównaniu do szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [159]-[161].

Parametr		Grupa badana PCV13 N=315	Grupa kontrolna PCV7 N=304
Płeć, n (%)	chłopcy	167 (53,0%)*	152 (50,0%)*
	dziewczynki	148 (47,0%)*	152 (50,0%)*
Wiek, średnia \pm SD (miesiące)		2,1 \pm 0,5	2,1 \pm 0,5
Rasa, n (%)	Biała-kaukaska	171 (97,7%)	170 (96,6%)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 277. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV), w porównaniu do szczepionki Prevenar 13® (PCV13), w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[166] Badanie 113994, [167] NCT01204658

18.5. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, faza II, pojedynczo zamaskowane (ang. <i>observer-blind</i>), w układzie równoległym, wieloośrodkowe, nie podano jakiego typu (<i>superiority czy non-inferiority</i>), podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 24 ośrodki w Czechach, Niemczech, Polsce, Szwecji.</p> <p>Ocena w skali <i>Jadad</i>: 2/5.</p> <p>Ocena w skali <i>GRADE</i>: średnia.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 6-14 tygodni (42-104 dni), wcześniej nieszczone przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani</i>: N=287</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+0 N=145 <u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® w schemacie 3+0 N=142.</p> <p><i>Badanie ukończyli</i>: N=292</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+0 N=144 <u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką + Prevenar 13® w schemacie 3+0 N=142.</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana</u>: Synflorix® - 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 0., 1., 2. miesiącu (dawka uzupełniająca w 10. miesiącu). <u>Grupa kontrolna</u>: Prevenar 13® - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 6A., 19A), w trzech dawkach w schemacie 3+0, podawana domięśniowo w 0., 1., 2. miesiącu (dawka uzupełniająca w 10. miesiącu).</p> <p>Dodatkowe szczepionki: podawane domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu życia: Infanrix hexa® (DTPa-HBV-IPV/Hib) – szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowi zapalenia wątroby typu B, wirusowi polio, wirusowi grypy typu b.</p> <p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <p>1 osoba w fazie szczepień podstawowych w grupie badanej N=1 (0,7%).</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: 31 dni po podaniu szczepionki.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,2$ µg/mL), • aktywność opsonofagocytarna przeciwciał (miano ≥ 8), • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT), • profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • wiek 6-14 tygodni życia przy pierwszym szczepieniu, • urodzone po 36-42 tygodniach ciąży, • w opinii badacza dziecko i opiekunowie wypełniają wymagania protokołu badania, • brak stwierdzenia jakichkolwiek chorób przed włączeniem do badania, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 	<ul style="list-style-type: none"> • dzieci objęte opieką społeczną, • stosowanie jakichkolwiek badanych lub niezarejestrowanych leków lub szczepionek w ciągu 30 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki szczepionki, bądź planowanie ich stosowania w czasie badania, • przewlekłe stosowanie od urodzenia immunosupresantów lub innych leków modyfikujących funkcjonowanie układu odpornościowego, • stosowanie lub zamiar zastosowania szczepionki nieprzewidzianej w protokole badania w ciągu 30 dni przed i 30 dni po przyjęciu szczepionki, z wyjątkiem zarejestrowanej szczepionki przeciw wirusowi grypy, • uczestniczenie w innym badaniu klinicznym, w którym dziecko stosuje lub będzie stosowało produkt leczniczy (eksperymentalny lub nie), • wcześniejsze szczepienie przeciw <i>Streptococcus pneumoniae</i>, • występowanie w historii chorób alergicznych lub reakcji nadwrażliwości na którykolwiek składnik szczepionki, • potwierdzone lub podejrzane zaburzenia odporności w oparciu o badanie lekarskie lub historię medyczną, • wrodzone lub dziedziczne zaburzenia odporności w wywiadzie rodzinnym, • poważne wady wrodzone lub poważna, przewlekła choroba, • występowanie w historii choroby zaburzeń neurologicznych lub napadowych, • występowanie choroby o ostrym przebiegu i/lub gorączki w chwili rekrutacji do badania, • gorączkę zdefiniowano jako temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ mierzona rektalnie lub $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ mierzona w ustach lub pod pachą, • dzieci z łżejszym przebiegiem choroby, bez gorączki mogły być włączone do badania za zgodą badacza, • przyjmowanie przeciwciał i/lub produktów krwiopochodnych od urodzenia lub planowanie ich stosowania w trakcie szczepień podstawowych oraz w okresie 3 miesięcy przed przyjęciem dawki uzupełniającej oraz 1 miesiąc po jej przyjęciu. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie II fazy, randomizowane (nie podano metody randomizacji), pojedynczo zamaskowane (dla obserwatora, nie opisano metody zamaskowania); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 1 osoba wycofała się z udziału w badaniu w fazie podstawowych szczepień: grupa badana N=1 (0,7%) z powodu działań niepożądanych, grupa kontrolna N=0 (0%).</p>		

Tabela 278. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV), w porównaniu do szczepionki Prevenar 13® (PCV13), w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [166]-[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.

Parametr (szczepienie pierwotne)		Grupa badana PHiD-CV N=145	Grupa kontrolna PCV13 N=142
Płeć, n (%)	chłopcy	75 (51,7%)*	76 (63,5%)*
	dziewczynki	70 (48,3%)*	66 (46,5%)*
Wiek, średnia ± SD (tygodnie)		10,1 ± 2,61	10,2 ± 2,64
Rasa, n (%)	biała	144 (99,3%)	141 (99,3%)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 279. Charakterystyka badania o niższej wiarygodności dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[168] Badanie 113171		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie RCT, fazy II, pojedynczo zamaskowane, wieloośrodkowe, z grupami równoległymi, (nie podano jakiego typu), podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 10 ośrodków w Czechach.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 12-23 miesięcy życia.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zarejestrowano:</i> N=51 <i>Grupa badana:</i> dzieci immunizowane szczepionką PHiD-CV N=51. <i>Ukończyli badanie:</i> N=50</p> <p>Schemat podania: <i>Grupa badana:</i> PHiD-CV - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo u dzieci w wieku 12-23 miesięcy życia w schemacie 2+1, 2. dawka w 2 miesiące po 1. szczepieniu, dawka uzupełniająca 6 miesięcy po pierwszym szczepieniu.</p> <p>Dodatkowe szczepionki: Nie podano.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki.</p> <p>Okres obserwacji: 31 dni od podania szczepionki.</p>
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 osoba (2%). 	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał (≥0,2 µg/mL), • aktywność opsonofagocytarna przeciwciał (miano ≥8), • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT), • profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • zdrowe dzieci, • dzieci w wieku 12-23 miesięcy życia przy pierwszym szczepieniu, • niestosujące przewlekle leków wpływających na układ odpornościowy w ciągu 6 miesięcy przed otrzymaniem pierwszej szczepionki, • wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 		<ul style="list-style-type: none"> • nie podano.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie RCT (nie podano opisu metody randomizacji – randomizacja dotyczyła 4 innych grup dzieci stosujących szczepionkę eksperymentalną, dla których wyników nie podano w protokole); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych; 1 osobę utracono z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych.</p>		

Tabela 280. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [168].

Parametr		Grupa badana PHiD-CV N=51
Płeć, n (%)	chłopcy	23 (45%)*
	dziewczynki	28 (55%)*
Wiek, mediana ± SD (miesiące)		16 ± 4,18
Rasa, n (%)	Biała - kaukaska	49 (96,1%)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 281. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[180] 10PN-PD-DIT-029, [181] Ruiz-Palacios G., et al. 2011, [182]-[183] NCT00489554 i jego kontynuacja [188]
--

18.5. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

NCT00758264, [189] Ruiz-Palacios G.M., et al. 2013		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Faza III, badanie otwarte, wieloośrodkowe, podtyp IIC, bez grupy kontrolnej.</p> <p>Ośrodki: 2 ośrodki w Meksyku.</p> <p>Ocena w skali <i>Jadad</i>: -</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p> <p>Sponsor: GSK. Rok badania: 2007-2008.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 6-12 tygodni (42-90 dni), wcześniej nieszczone przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zarejestrowani</i>: N=230 <i>Badanie ukończyło</i>: N=226 <i>Populacja ATP</i>: N=219</p> <p>Grupa badana: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix®.</p> <p>Schemat podania: Grupa badana: Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia.</p> <p>Dodatkowe szczepionki: podawane domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia: szczepionka Infanrix hexa® (DTPa-HBV-IPV-Hib) przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowi grypy typu b, zapaleniu wątroby typu B, polio oraz 2., 4. miesiącu życia: szczepionka Rotarix® (HRV) przeciw rotawirusom.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: 1 miesiąc po szczepieniu.</p>
	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$), • aktywność opsonofagocytarna przeciwciał (miano ≥ 8), • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT), • profil bezpieczeństwa. 	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 11 osób.
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdrowe dzieci w wieku 6-12 tygodni życia, • urodzone o czasie po 36.-42. tygodniu ciąży, • w ocenia badacza rodzice/opiekunowie wypełnią wymagania protokołu badania, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie jakichkolwiek badanych lub niezarejestrowanych leków lub szczepionek w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania lub planowanie ich stosowania w czasie badania, • stosowanie lub planowanie zastosowania szczepionek nieuwzględnionych w protokole badania 1 miesiąc przed szczepieniem i 7 dni po 1., 2., dawce oraz 1 miesiąc po 3. dawce badanej szczepionki, • uczestniczenie w innym badaniu klinicznym, • długotrwałe stosowanie (dłuższe niż 14 dni) immunosupresantów lub innych leków modyfikujących funkcjonowanie układu odpornościowego, • w wywiadzie wrodzone lub dziedziczne zaburzenia odporności, • potwierdzone lub podejrzewane zaburzenia odporności w oparciu o badanie lekarskie lub historię medyczną, • przyjmowanie przeciwciał i/lub produktów krwiopochodnych od urodzenia lub planowanie ich stosowania w trakcie badania (z wyjątkiem przeciwciał przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby przy urodzeniu), • wcześniejsze szczepienie przeciwko: błonicy, tężcowi, krztuścowi, paraliżowi dziecięcemu, <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, rotawirusom i/lub <i>Streptococcus pneumoniae</i> (z wyjątkiem szczepionek, których pierwszą dawkę podano w pierwszych 2 tygodniach życia np. szczepionka przeciw zapaleniu wątroby typu B lub szczepionka przeciw gruźlicy), • wcześniejsze przebycie lub aktualna choroba – błonica, tężec, krztusiec, zapalenie wątroby typu B, paraliż dziecięcy, zakażenie rotawirusem lub <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, • zapalenie żołądka i jelit w ciągu 7 dni przed szczepieniem, • klinicznie istotna przewlekła choroba układu pokarmowego, w tym wady wrodzone układu pokarmowego lub inne uznane za poważne, • występowanie w historii chorób alergicznych lub reakcji alergicznych na którykolwiek składnik szczepionki, • występowanie w historii choroby zaburzeń neurologicznych lub napadów, • poważne wady wrodzone lub poważna, przewlekła choroba, • występowanie choroby o ostrym przebiegu w chwili rekrutacji do badania.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie otwarte; grupy jednolite grup pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 11 osób wycofało się z badania: N=1 z powodu naruszenia protokołu badania, N=1 z powodu nieprzestrzegania schematu szczepień, N=3 z powodu przyjęcia szczepionek nieuwzględnionych w protokole badania, N=3 z powodu nieprzestrzegania schematu pobierania krwi, N=3 z powodu braku istotnych danych serologicznych.</p>		

Tabela 282. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [180]-[183].

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.

Parametr (szczepienie pierwotne)		Grupa badana PHiD-CV N=230
Płeć, n (%)	chłopcy	107 (46,5%)*
	dziewczynki	123 (53,5%)*
Wiek, średnia ± SD (tygodnie)		8,2 ± 1,63
Rasa, hiszpańska, n (%)		230 (100%)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 283. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[184] 10PN-PD-DIT-031, [185]-[186] NCT00533507 i jego kontynuacja [188] NCT00758264, [189] Ruiz-Palacios G.M., et al. 2013		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Faza III, badanie otwarte, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, podtyp IIC, bez grupy kontrolnej.	Dzieci zdrowe w wieku 6-8 tygodni życia (42-62) dni, wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom. Liczebność grup: <i>Zarejestrowani:</i> N=230 <i>Badanie ukończyło:</i> N=229 Grupa badana: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix®. Schemat podania: Grupa badana: Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 1,5., 3., 6. miesiącu życia. Dodatkowe szczepionki: podawane domięśniowo w 1,5., 3., 6. miesiącu życia: szczepionka Infanrix® (DTPa-HBV-IPV-Hib) przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowi grypy typu b, zapaleniu wątroby typu B, polio oraz w 1,5., 3. miesiącu życia: szczepionka Rotarix® (HRV) przeciw rotawirusom.	Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: 1 miesiąc po szczepieniu.
Ośrodki: 3 ośrodki na Tajwanie.		Oceniane punkty końcowe
Ocena w skali Jadad: -		<ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$), • aktywność opsonofagocyтарna przeciwciał (miano ≥ 8), • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • średnia geometryczna miana opsonofagocyтарnego przeciwciała (GMT), • profil bezpieczeństwa.
Ocena w skali GRADE: niska.	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
Sponsor: GSK. Rok badania: 2007-2008.	• 1 osoba.	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • zdrowe dzieci w wieku 42-62 dni życia, • urodzone o czasie w 36.-42. tygodniu ciąży, • w ocenie badacza rodzice/opiekunowie wypełnią wymagania protokołu badania, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 		<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie jakichkolwiek badanych lub niezarejestrowanych leków lub szczepionek w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania lub planowanie ich stosowania w czasie badania, • stosowanie lub planowanie zastosowania szczepionek nieuwzględnionych w protokole badania 1 miesiąc przed szczepieniem i 7 dni po 1., 2., dawce oraz 1 miesiąc po 3. dawce badanej szczepionki, • uczestniczenie w innym badaniu klinicznym, • długotrwałe stosowanie (dłuższe niż 14 dni) immunosupresantów lub innych leków modyfikujących funkcjonowanie układu odpornościowego, • w wywiadzie wrodzone lub dziedziczne zaburzenia odporności, • potwierdzone lub podejrzewane zaburzenia odporności w oparciu o badanie lekarskie lub historię medyczną, • przyjmowanie przeciwciał i/lub produktów krwiopochodnych od urodzenia lub planowanie ich stosowania w trakcie badania (z wyjątkiem przeciwciał przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby przy urodzeniu), • wcześniejsze szczepienie przeciwko: błonicy, tężcowi, krztuścowi, paraliżowi dziecięcemu, <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, rotawirusom i/lub <i>Streptococcus pneumoniae</i> (z wyjątkiem szczepionek, których pierwszą dawkę podano w pierwszych 2 tygodniach życia np. szczepionka przeciw zapaleniu wątroby typu B lub szczepionka przeciw gruźlicy), • wcześniejsze przebycie lub aktualna choroba – błonica, tężec, krztusiec, zapalenie wątroby typu B, paraliż dziecięcy, zakażenie rotawirusem lub <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, • zapalenie żołądka i jelit w ciągu 7 dni przed szczepieniem, • klinicznie istotna przewlekła choroba układu pokarmowego, w tym wady wrodzone układu pokarmowego lub inne uznane za poważne, • występowanie w historii chorób alergicznych lub reakcji alergicznych na którykolwiek składnik szczepionki, • występowanie w historii choroby zaburzeń neurologicznych lub napadów, • poważne wady wrodzone lub poważna, przewlekła choroba, • występowanie choroby o ostrym przebiegu w chwili rekrutacji do badania.
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie otwarte; grupy jednolite grup pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 1 (0,4%) osoba wycofała się z badania (z innych przyczyn, nie podano jakich).		

18.5. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Tabela 284. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [184]-[186].

Parametr (szczepienie pierwotne)		Grupa badana PHiD-CV N=230
Płeć, n (%)	chłopcy	115 (50,0%)*
	dziewczynki	115 (50,0%)*
Wiek, średnia ± SD (tygodnie)		6,4 ± 0,6
Rasa, azjatycka, n (%)		230 (100%)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 285. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[190] 10PN-PD-DIT-013, [191] Vesikari T., et al. 2011, [192] NCT00345358			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, faza III, otwarte, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe, podtyp IIA, nie podano jakiego typu.</p> <p>Ośrodki: 10 ośrodków w Finlandii.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p> <p>Sponsor: GSK. Rok badania: 2006-2007.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 9-12 tygodni (63-90 dni), wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani:</i> N=600 <i>Populacja ITT:</i> N=600</p> <p><u>Grupa badana 1:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=150, <u>Grupa badana 2:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=150, <u>Grupa badana 3:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=150, <u>Grupa badana 4:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=150, <i>Badanie ukończyło:</i> N=581</p> <p><u>Grupa badana 1:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=145, <u>Grupa badana 2:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=146, <u>Grupa badana 3:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=142, <u>Grupa badana 4:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=148, <i>Populacja ATP:</i> N=528</p> <p><u>Grupa badana 1:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=141, <u>Grupa badana 2:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=114, <u>Grupa badana 3:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=133, <u>Grupa badana 4:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=140.</p> <p>Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w schemacie 3+1 w 3., 4., 5. i w 12.-15. miesiącu życia w grupie dzieci w wieku poniżej 6. miesiąca, w schemacie 2+1 w 7., 11. i w 12.-15. miesiącu życia w grupie dzieci w wieku 7-11 miesięcy, w schemacie 2+0 w 12. i w 23. miesiącu życia w grupie dzieci w wieku 12-23 miesięcy, w schemacie 1+0 w grupie dzieci w wieku co najmniej 24 miesięcy.</p> <p>Dodatkowe szczepionki: podawana domięśniowo w szczepionka Infanrix® IPV/Hib (DTPa-IPV-Hib) przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowi grypy typu b, polio.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: 1 miesiąc po szczepieniu.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$), • aktywność opsonofagocytna przeciwciał (miano ≥ 8), • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • średnia geometryczna miana opsonofagocytnego przeciwciał (GMT), • profil bezpieczeństwa. 	
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 19 osób: N=5 (3,3%) z grupy badanej 1, N=4 (2,7%) z grupy badanej 2, N=8 (5,3%) z grupy badanej 3, N=2 (1,3%) z grupy badanej 4. 	
		<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdrowe dzieci w wieku 9-12 tygodni (63-90 dni) życia lub 7-11 miesięcy lub 12-23 miesięcy lub 24 miesięcy do 5 lat, • urodzone o czasie w 36.-42. tygodniu ciąży, • w ocenie badacza rodzice/opiekunowie wypełnią wymagania protokołu badania, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie jakichkolwiek badanych lub niezarejestrowanych leków lub szczepionek w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania lub planowanie ich stosowania w czasie badania, • długotrwałe stosowanie (dłużej niż 14 dni) immunosupresantów lub innych leków modyfikujących funkcjonowanie układu odpornościowego, • stosowanie lub planowanie zastosowania szczepionek nieuwzględnionych w protokole badania 1 miesiąc przed oraz 1 miesiąc po każdej dawce badanej szczepionki, • wcześniejsze szczepienie przeciw <i>Streptococcus pneumoniae</i>, • wcześniejsze reakcje alergiczne, które mogłyby wystąpić po podaniu szczepionki, • występowanie w historii choroby zaburzeń neurologicznych lub napadowych, • występowanie choroby o ostrym przebiegu w chwili rekrutacji do

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.

	<ul style="list-style-type: none"> badania potwierdzone lub podejrzewane zaburzenia odporności w oparciu o badanie lekarskie lub historię medyczną, wrodzone lub odziedziczone zaburzenia odporności, poważne wady wrodzone lub poważna, przewlekła choroba, przyjmowanie przeciwciał i/lub produktów krwiopochodnych od urodzenia lub planowanie ich stosowania w trakcie badania.
Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie RCT (brak opisu metody randomizacji), otwarte; grupy jednolite grup pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 19 osób wycofało się z badania: N=5 (3,3%) z grupy badanej 1, N=4 (2,7%) z grupy badanej 2, N=8 (5,3%) z grupy badanej 3, N=2 (1,3%) z grupy badanej 4.	

Tabela 286. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [190]-[192].

Parametr (szczepienie pierwotne)		Grupa badana 1 PHiD-CV N=150	Grupa badana 2 PHiD-CV N=150	Grupa badana 3 PHiD-CV N=150	Grupa badana 4 PHiD-CV N=150
Płeć, n (%)	chłopcy	84 (56,0%)*	82 (54,7%)*	74 (50,7%)*	78 (52,0%)*
	dziewczynki	66 (44,0%)*	68 (45,3%)*	76 (49,3%)*	72 (48,0%)*
Wiek, średnia ± SD (miesiące)		10,8 ± 1,09	8,3 ± 1,20	17,9 ± 3,19	36,6 ± 11,87
Rasa, biała, n (%)		149 (99,3%)	148 (98,7%)	149 (99,3%)	149 (99,3%)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 287. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[193] Rinta-Kokko H. et al., 2013		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne z historyczną grupą kontrolną.</p> <p>Ośrodki: Ośrodki kliniczne w Finlandii.</p> <p>Podtyp badania: III B.</p> <p>Ocena w skali <i>Jadad</i>: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: wiarygodne. Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Populacja zdrowych dzieci urodzonych w okresie pomiędzy czerwcem 2010 roku, a wrześniem 2012 roku, kwalifikujących się do szczepienia za pomocą szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1, względem grup kontrolnych obejmujących dzieci urodzone w latach 2004-2008 i niezaszczone w okresie przed wprowadzeniem szczepionki do programu szczepień ochronnych.</p> <p>Liczebność grupy (kohorty) badanej: N=142 206. Liczebność grup (kohort) kontrolnych: łącznie, N=274 476.</p> <p>Schemat podania: Grupa badana: Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w schemacie 2+1 (w 3., 5. oraz 12. miesiącu życia).</p> <p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> nie dotyczy. 	<p><u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki PHiD-CV.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> lata 2010-2012 tj. od momentu wprowadzenia szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1 do narodowego programu szczepień ochronnych (wrzesień 2010 rok).</p> <p style="text-align: center;">Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej w kohorcie dzieci kwalifikujących się do podania szczepionki przeciw pneumokokowej.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
• Brak danych.		• Brak danych.
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie o niższej wiarygodności, wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne z historyczną grupą kontrolną. Brak charakterystyki populacji.		

Tabela 288. Charakterystyka retrospektywnego badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[194] Jokinen J. et al., 2013		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne z historyczną grupą kontrolną.</p>	<p>Populacja zdrowych dzieci urodzonych w okresie pomiędzy styczniem 2008 roku, a majem 2010 roku, które nie zostały poddane szczepieniu za pomocą szczepionki PHiD-CV</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> nie dotyczy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p>

18.5. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

<p>Ośrodki: Ośrodki kliniczne w Finlandii.</p> <p>Podtyp badania: III B.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>względem grup kontrolnych obejmujących dzieci niezaszczepione, urodzone w latach 2002-2004 lub 2004-2006.</p> <p>Liczebność grupy (kohorty) badanej: N=116 672.</p> <p>Liczebność grup (kohort) kontrolnych: N=140 555 oraz N=143 424.</p> <p>Schemat podania: w grupie badanej, ani w historycznych grupach kontrolnych nie podawano szczepionki przeciw pneumokokowej.</p>	<p>lata 2011-2012 tj. 2 lata od momentu wprowadzenia szczepionki PHiD-CV do narodowego programu szczepień ochronnych (maj 2010 rok).</p>
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> nie dotyczy. 	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej w kohorcie dzieci niepoddanych szczepieniu, wystąpienie odporności zbiorowej.
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Brak danych. 		<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Brak danych.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie o niższej wiarygodności, wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne z historyczną grupą kontrolną. W żadnej z analizowanych/porównywanych kohort nie podawano szczepionki PHiD-CV. Brak charakterystyki populacji.</p>		

Tabela 289. Charakterystyka badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania szczepionki PHiD-CV w porównaniu do braku szczepienia w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[195] Domingues C.M., 2013		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie wieloośrodkowe, obserwacyjne, prospektywne z równoczesną grupą kontrolną.</p> <p>Ośrodki: Ośrodki kliniczne w Brazylii (brak danych ile ośrodków).</p> <p>Podtyp badania: IIIA.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p>	<p>Populacja zdrowych dzieci poddanych szczepieniu za pomocą szczepionki przeciw pneumokokowej PHiD-CV po roku 2010 tj. po wprowadzeniu ww. szczepionki do kalendarza szczepień ochronnych (vs. dzieci niekwalifikujące się do szczepienia ww. szczepionką).</p> <p>Liczebność grupy (kohorty) badanej: brak danych.</p> <p>Liczebność grupy (kohorty) kontrolnej: brak danych.</p> <p>Schemat podania: 3 dawki podawane dzieciom w 2., 4. oraz 6. miesiącu życia oraz 1 dawka uzupełniająca w 12. miesiącu życia.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki PHiD-CV w latach 2010-2011.</p> <p>Okres obserwacji: 2 lata od wprowadzenia szczepionki do kalendarza szczepień ochronnych.</p>
<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> nie dotyczy. 		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej.
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Brak danych. 		<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Brak danych.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Wieloośrodkowe badanie o niższej wiarygodności, obserwacyjne, prospektywne z równoczesną grupą kontrolną. Badanie nieopublikowane w postaci pełnego tekstu (forma abstraktu konferencyjnego). Brak charakterystyki analizowanej populacji.</p>		

Tabela 290. Charakterystyka badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania szczepionki PHiD-CV lub/i szczepionki PCV7 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[196] De Wals P. et al., 2012, [197] De Wals P., 2013		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie wieloośrodkowe, obserwacyjne, prospektywne z historyczną grupą kontrolną.</p> <p>Ośrodki: Ośrodki kliniczne w Kanadzie (prowincja Quebec).</p> <p>Podtyp badania: IIIB.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p>	<p>Populacja zdrowych niemowląt urodzonych w latach 2007-2010 i poddanych szczepieniu za pomocą szczepionki PCV7 lub/i szczepionki PHiD-CV</p> <p>Liczebność grupy (kohorty) badanej: N=349 218.</p> <p>Schemat podania: szczepionki przeciw pneumokokowe podawano w ramach szczepienia pierwotnego (do 3 dawek przed ukończeniem 12. miesiąca życia) oraz dawka uzupełniająca (3. (lub 4.) dawka w wieku ≥ 12. miesiąca życia).</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki PCV7 lub/i PHiD-CV w latach 2007-2010.</p> <p>Okres obserwacji: do 31 grudnia 2010 roku.</p>
<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> nie dotyczy (badanie retrospektywne oparte na danych z rejestru <i>Quebec City Immunization Registry</i>). 		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej.
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Brak danych. 		<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Brak danych.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie o niższej wiarygodności, wieloośrodkowe, obserwacyjne, prospektywne z historyczną grupą kontrolną. Brak charakterystyki populacji.</p>		

Tabela 291. Charakterystyka badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania szczepionki PCV13 w porównaniu do szczepionki PCV7 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[198] Picazo J. et al., 2012, [199] Picazo J. et al., 2013		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji

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.

<p>Badanie wielośrodkowe, obserwacyjne, prospektywne, z historyczną grupą kontrolną.</p> <p>Ośrodki: 27 ośrodków klinicznych w Madrycie (Hiszpania)</p> <p>Podtyp badania: IIIB.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p>	<p>Populacja dzieci w wieku <15 lat hospitalizowanych w latach 2007-2012 (dzieci hospitalizowane od maja 2010 roku [okres stosowania szczepionki PCV13] vs. dzieci hospitalizowane od maja 2007 do kwietnia 2010 roku [okres stosowania szczepionki PCV7]).</p> <p>Liczebność grupy (kohorty) badanej: brak danych.</p> <p>Liczebność grupy (kohorty) kontrolnej: brak danych.</p> <p>Schemat podania: 2 dawki podawane dzieciom w 2. i 4. miesiącu życia oraz 1 dawka uzupełniająca w 15. miesiącu życia.</p>	<p>Okres leczenia: nie dotyczy.</p> <p>Okres obserwacji: 3 lata przed wprowadzeniem do kalendarza szczepień ochronnych szczepionki PCV13 tj. od maja 2007 roku do kwietnia 2010 roku (okres podawania szczepionki PCV7) oraz 2-letni okres po rozpoczęciu standardowego podawania szczepionki PCV13 (od połowy 2010 roku).</p>
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> nie dotyczy. 	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej, zgodność serotypowa.
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Brak danych. 		<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Brak danych.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Wielośrodkowe badanie obserwacyjne, prospektywne z historyczną grupą kontrolną. Badanie opublikowane w postaci pełnego tekstu oraz w postaci 2 abstraktów konferencyjnych. Brak szczegółowej charakterystyki analizowanej populacji.</p>		

Tabela 292. Charakterystyka badania opisowego dotyczącego zastosowania szczepionki PCV13 lub/i szczepionki PCV7 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[200] Martinelli D. et al., 2013		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie wielośrodkowe, opisowe.</p> <p>Ośrodki: Ośrodki kliniczne w 10 regionach Włoch (brak danych ile ośrodków).</p> <p>Podtyp badania: IVC.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali NOS: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p>	<p>Populacja dzieci w wieku <5 lat hospitalizowanych we włoskich szpitalach w regionie Apulia, poddawanych szczepieniu za pomocą szczepionki przeciw pneumokokowej PCV7 i/lub PCV13 w latach 2006-2011 lub brak szczepienia, lata 2001-2005.</p> <p>Liczebność grupy (kohorty) badanej: 159 dzieci z podejrzeniem IPD (dotyczy okresu od maja 2010 do stycznia 2013 roku).</p> <p>Schemat podania: PCV7 – według ówczesnych rekomendacji; PCV13 – schemat 2+1.</p> <p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> nie dotyczy. 	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki PCV7 w latach 2006-2010 lub podanie szczepionki PCV13 w latach 2010-2011.</p> <p>Okres obserwacji: 2006-kwiecień 2010 (PCV7) oraz maj 2010-styczeń 2013 (PCV13).</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania inwazyjnej oraz nieinwazyjnej choroby pneumokokowej, ryzyko zgonu z powodu wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej, hospitalizacja z powodu wystąpienia inwazyjnej lub nieinwazyjnej choroby pneumokokowej.
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Brak danych. 		<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Brak danych.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Wielośrodkowe, opisowe badanie o niższej wiarygodności o charakterze retrospektywnym. W publikacji przedstawiono charakterystykę grupy dzieci, poddanych analizie ze względu na podejrzenie rozwoju inwazyjnej choroby pneumokokowej w latach: maj 2010-styczeń 2013.</p>		

Tabela 293. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar 13® (PCV13) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [200].

Parametr	Otrzymanie pełnego cyklu szczepień PCV7, N=73	Otrzymanie pełnego cyklu szczepień PCV13, N=51	Otrzymanie części dawek szczepionki PCV7 i PCV13, N=12	Brak szczepienia, N=23	
Płeć męska	36 (49,32%)	25 (49,02%)	7 (58,33%)	15 (65,22%)	
Wiek (≤24 miesiące życia)	21 (28,77%)	34 (66,67%)	4 (33,33%)	18 (78,43%)	
Obraz kliniczny	sepsa	29 (39,73%)	21 (41,18%)	2 (16,67%)	10 (43,48%)
	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	2 (2,74%)	1 (1,96%)	1 (8,33%)	1 (4,35%)
	zapalenie płuc	37 (50,68%)	21 (41,18%)	9 (75,00%)	8 (34,78%)
Czynniki ryzyka	inne choroby współistniejące	8 (10,96%)	6 (11,76%)	3 (25,00%)	1 (4,35%)
	kontakt z innymi przypadkami choroby inwazyjnej	15 (20,55%)	5 (9,80%)	0 (0,00%)	3 (13,04%)
	podróże w ostatnim czasie	4 (5,48%)	1 (1,96%)	1 (8,33%)	2 (8,70%)
	przebywanie w zbiorowiskach ludzi (np. w przedszkolu)	43 (58,90%)	12 (23,59%)	6 (50,00%)	5 (21,74%)

18.6. Badania nieopublikowane

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych na stronach rejestrów badań klinicznych (szczegółowa lista patrz Aneks) zidentyfikowano 16 nieopublikowanych badań klinicznych, dotyczących zastosowania szczepionki PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [201]-[216]. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej szczepionki PHiD-CV w analizowanym wskazaniu w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały opisane poniżej.

Tabela 294. Charakterystyka badań nieopublikowanych [201]-[216].

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[201]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01248988 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Safety of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' 10-valent Pneumococcal-protein D-diphtheria Toxoid-tetanus Toxoid Conjugate (10PN-PD-DiT) Vaccine, Synflorix When Administered According to the Approved Prescribing Information in Korea. <u>Sponsor badania:</u> GlaxoSmithKline	Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne.	Rekrutacja uczestników.	Dzieci w wieku od 6 tygodni do 23 miesięcy.	N=600	Szczepionka Synflorix®	Grudzień 2010 – marzec 2016.
[202]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01046097 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Post-marketing Surveillance Study of GSK Biologicals' Pneumococcal Conjugate Vaccine, Synflorix, When Administered According to the Local Prescribing Information in Philippines. <u>Sponsor badania:</u> GlaxoSmithKline	Badanie interwencyjne, otwarte, z jednym ramieniem badawczym, fazy IV.	Rekrutacja uczestników.	Dzieci w wieku co najmniej 6 tygodni.	N=3000	Szczepionka Synflorix® w schemacie 3+1.	Maj 2010 – kwiecień 2015.
[203]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01694329 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Impact of introduction of PHiD-CV for Nunavik children, Quebec, Canada (Nunavik2). <u>Sponsor badania:</u> Centre Hospitalier Universitaire de Quebec.	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne.	Rekrutacja jeszcze nierozpoczęta.	Dzieci urodzone między 2006-2010 rokiem i mieszkające w Nunavik.	N=1 420	Szczepionka przeciw pneumokokowa Synflorix® (PHiD-CV) stosowana w ramach programu szczepień.	Wrzesień 2012 – wrzesień 2012.
[204]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01803425 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Post-marketing surveillance (PMS) of GalaxoSmithKline biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (Synflorix®) when administered to healthy infants and children according to the prescribing information in Sri Lanka. <u>Sponsor badania:</u> GSK	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne.	Rekrutacja jeszcze nierozpoczęta.	Dzieci w wieku 5 tygodni – 5 lat.	N=200	Szczepionka przeciw pneumokokowa Synflorix® (PHiD-CV).	Kwiecień 2013 – kwiecień 2014

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.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[205]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01746108 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Immunogenicity, safety and reactogenicity study of GSK biologicals' pneumococcal vaccine (Synflorix [®]) when administered to children who are at an increased risk of pneumococcal infection. <u>Sponsor badania:</u> GSK	Interwencyjne, RCT, otwarte badanie, w układzie równoległym, fazy III.	Rekrutacja w trakcie.	Dzieci i młodzież w wieku 2-17 lat, zdrowe lub z grupy ryzyka zakażenia pneumokokowego: z asplenią, zaburzeniami w funkcjonowaniu śledziony lub zaburzeniami układu dopełniacza.	N=100	Szczepionka Synflorix [®] w 1 lub 2 dawkach; porównanie dzieci zdrowych z dziećmi z grupy ryzyka.	Czerwiec 2013 – sierpień 2014
[206]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01028326 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Immunogenicity and Reactogenicity of 10-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV10) in Children Aged 12-59 Months. <u>Sponsor badania:</u> KEMRI-Wellcome Trust Collaborative Research Program.	Badanie interwencyjne, RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, fazy IV.	Badanie w trakcie, zakończona rekrutacja uczestników (status badania nieznan, ostatnia aktualizacja nastąpiła w sierpniu 2010 roku).	Dzieci w wieku od 12 do 59 miesięcy.	N=600	Szczepionka Synflorix [®] w 2 dawkach w grupie A oraz w 1 dawce w grupie B vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w grupie C.	Styczeń 2010 – marzec 2011.
[207]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01235949 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Impact of Immediate or Delayed Prophylactic Antipyretic Treatment on the Immunogenicity, Reactogenicity and Safety of GlaxoSmithKline Biologicals' Pneumococcal Vaccine 1024850A and the Co-administered DTPa-combined Vaccines. <u>Sponsor badania:</u> GlaxoSmithKline	Badanie interwencyjne, RCT, w układzie równoległym, otwarte, fazy IV.	Badanie w trakcie, zakończona rekrutacja uczestników.	Dzieci w wieku od 12 do 16 tygodni.	N=840	Szczepionka Synflorix [®] w schemacie 3+0 z równoczesnym lub opóźnionym podaniem leków przeciwgorączkowych.	Listopad 2010 – styczeń 2013
[208]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01175083 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Immunogenicity, Safety and Reactogenicity of GSK Biologicals' Pneumococcal Vaccine 1024850A When Administered to Children Between 8 Weeks and 2 Years of Age. <u>Sponsor badania:</u> GlaxoSmithKline	Badanie interwencyjne, nie-RCT, w układzie równoległym, otwarte, fazy III.	Rekrutacja uczestników.	Dzieci w wieku od 8 tygodni do 23 miesięcy z niedokrwistością sierpowatokrwiową vs zdrowe dzieci.	N=300	Szczepionka Synflorix [®] w schemacie 3+0.	Czerwiec 2011 – czerwiec 2013
[209]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00169481 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Study to Evaluate Safety & Immunogenicity of Different Formulations of GSK Biologicals' 11-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, When Administered Intramuscularly as a 3-dose Primary Immunization (2-3-4 Month Schedule) Before 6 Mths of Age. <u>Sponsor badania:</u> GlaxoSmithKline	Badanie interwencyjne, RCT, w układzie równoległym, pojedynczo zamaskowane, fazy II.	Zakończone (brak wyników badania).	Dzieci w wieku od 8 do 16 tygodni.	N=689	Szczepionka Synflorix [®] w schemacie 3+0 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych.	Październik 2004 – maj 2005.

18.6. Badania nieopublikowane

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[210]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00307567 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Evaluate Booster Vaccination With GSK Biologicals' 10-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine or to Evaluate the Immune Memory Following a Single Dose of 23-valent Plain Polysaccharide Vaccine in Healthy Children, Previously Vaccinated in Infancy in the Primary Study 103488. <u>Sponsor badania:</u> GlaxoSmithKline	Badanie interwencyjne, nie-RCT, w układzie równoległym, otwarte, fazy II.	Zakończone (brak wyników badania).	Dzieci w wieku od 11 do 18 miesięcy.	N=689	Kontynuacja badania NCT00169481. Szczepionka Synflorix® w schemacie 3+1 (dawka uzupełniająca) vs szczepionka PPV23.	Listopad 2005.
[211]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01174849 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Randomised Controlled Trial of Pneumococcal Conjugate Vaccines Synflorix and Prevenar13 in Sequence or Alone in High-risk Indigenous Infants (PREV-IX_COMBO): Immunogenicity, Carriage and Otitis Media Outcomes. <u>Sponsor badania:</u> Menzies School of Health Research.	Badanie interwencyjne, RCT, w układzie równoległym, otwarte, fazy IV.	Rekrutacja uczestników.	Dzieci w wieku do 38 dni.	N=425	Szczepionka Synflorix® w schemacie 3+0 oraz dawka uzupełniająca szczepionki PCV13 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 3+0 vs szczepionka PCV13 w schemacie 3+0.	Sierpień 2011 – czerwiec 2015
[212]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01443416 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Phase III Randomised, Open Label Clinical Trial Evaluating the Immunogenicity of a 10-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Booster Compared to the Standard 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Booster Given at 12 Months of Age to Healthy Children Who Have Received the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine at 2 and 4 Months of Age.. <u>Sponsor badania:</u> University of Oxford	Badanie interwencyjne, RCT, w układzie równoległym, otwarte, fazy III.	Rekrutacja uczestników nierozpoczęta.	Dzieci w wieku od 12 do 13 miesięcy.	N=168	Szczepionka Synflorix® jako dawka uzupełniająca po 2 dawkach szczepionki PCV7 vs szczepionka PCV13 jako dawka uzupełniająca po 2 dawkach szczepionki PCV7.	Brak danych
[213]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01641133 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Primary vaccination with either Synflorix® or Prevenar 13® or both vaccines and booster vaccination with Synflorix®. <u>Sponsor badania:</u> GSK.	Interwencyjne, randomizowane, w układzie równoległym, podwójnie zamaskowane.	Rekrutacja w toku.	Dzieci w wieku 6-12 tygodni.	N=450	Grupa I: szczepionka Synflorix® w 0., 2., 10. miesiącu, Grupa II: szczepionka Prevenar 13® w 0. miesiącu, szczepionka Synflorix® w 2., 10. miesiącu, Grupa III: szczepionka Prevenar 13® w 0., 2. miesiącu, szczepionka Synflorix® w 10. miesiącu.	Wrzesień 2012 – marzec 2014.

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.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[214]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01619462 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Safet and immunogenicity of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Papua New Guinean children. <u>Sponsor badania:</u> Papua New Guinea Institute of Medical Research.	Interwencyjne, RCT, w układzie równoległym, otwarte.	Rekrutacja w toku.	Dzieci w wieku 28-35 dni.	N=200	Grupa I: szczepionka Synflorix® w 1., 2., 3. miesiącu, Grupa II: szczepionka Prevenar 13® w 1., 2., 3. miesiącu.	Listopad 2011 – listopad 2014.
[215]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01735084 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Pneumococcal conjugate vaccine (PCV) schedules for the northern territory (NT): randomised controlled trial of booster vaccines to broaden and strengthen protection from invasive and mucosal infections. <u>Sponsor badania:</u> Menzies School of Health Research.	Interwencyjne, RCT, pojedynczo zamaskowane, w układzie równoległym, fazy IV.	Rekrutacja w toku (tylko na zaproszenie).	Dzieci w wieku 9 miesięcy – 3 lat.	N=270	Grupa I: szczepionka Synflorix®, Grupa II: szczepionka Prevenar 13® jako dawki przypominające	Grudzień 2012 – grudzień 2017.
[216]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01616459 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Immunogenicity and safety of two formulations of GalaxoSmithKline (GSK) biologicals' pneumococcal vaccine (2830929A and 2830930A) when administered in healthy infants. <u>Sponsor badania:</u> GSK.	Interwencyjne, RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, fazy II.	Badanie w toku (rekrutacja zakończona).	Dzieci w wieku 6-12 tygodni.	N=940	Grupa I: szczepionka Synflorix®, Grupa II: szczepionka Prevenar 13®, Grupa II: szczepionka GSK2830929A, Grupa III: szczepionka GSK2830930A, w 4 dawkach.	Lipiec 2012 – styczeń 2014.

18.7. Analiza wyników i wniosków z badań klinicznych o niższej wiarygodności

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 1 badanie bez grupy kontrolnej w schemacie szczepień 2+1 [168] i 2 badania bez grupy kontrolnej w schemacie szczepień 3+1 [180]-[183], [184]-[187] oraz ich kontynuacji [188]-[189] z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV w populacji ogólnej,
- 4 kontynuacji badań włączonych do analizy [4] i [169]-[171], [172]-[176] i [177], [178]-[179] z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV w populacji ogólnej,
- 1 badanie bez komparatora (technologii opcjonalnej) [190]-[192] z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV w populacji ogólnej,
- 2 badania obserwacyjne, retrospektywne: badanie [193] w schemacie szczepień 2+1 w populacji ogólnej oraz badanie [194] oceniające korzyści pośrednie ze szczepień przeciw pneumokokowych (odporność populacyjną) – brak szczepienia.

Charakterystyki populacji, metody przeprowadzenia oraz wyniki i wnioski uzyskane w poszczególnych badaniach o niższej wiarygodności zostały zaprezentowane w tabelach poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 9 niniejszego opracowania.

18.7.1. Charakterystyka badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy

18.7.1.1. PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych (potencjalna możliwość przeprowadzenia meta-analizy)

Tabela 295. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania szczepionki PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych – kontynuacje badań.

Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schema t szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadał
[169] badanie 10PN-PD-DIT-009 BST 005, [4] Lagos R., et al. 2011 (publikacja zawiera wyniki dotyczące badań 10PN-PD-DIT-005 i 10PN-PD-DIT-009 BST 005), [170]-[171] NCT00513409 - kontynuacja badania 10PN-PD-DIT-005	RCT, II faza, pojedynczo zamaskowane (w odniesieniu do obserwatora), w układzie równoległym, wieloośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA.	Zdrowe dzieci w wieku 18–21 miesięcy życia podczas szczepienia uzupełniającego, które przyjęły komplet 3 dawek pierwotnych szczepionki PHiD-CV (uczestnicy badania 10PN-PD-DIT-005, należący do grupy badanej) oraz dzieci wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom (uczestnicy badania 10PN-PD-DIT-005, należący do grupy kontrolnej). <i>Liczba dzieci zarejestrowanych:</i> N=163 <i>Grupa badana:</i> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w ramach szczepienia uzupełniającego N=84 <i>Grupa kontrolna:</i> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w ramach szczepień wyrównujących N=79. Analiza ATP.	<i>Grupa badana:</i> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 20.-23. miesiącu życia w ramach szczepienia uzupełniającego. <i>Grupa kontrolna:</i> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 18.-21. oraz w 20.-23. miesiącu życia w ramach szczepień wyrównujących.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy ($\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$). Aktywność opsonofagocytna przeciwciał (miano ≥ 8). Profil bezpieczeństwa.	<i>Okres leczenia:</i> podanie szczepionki. <i>Okres obserwacji:</i> 31 dni.	2
[172] badanie 10PN-PD-DIT-068 BST 032, [173] Dicko A., et al. 2011, [174]-[175] NCT01153893 [176]	RCT, III faza, otwarte, w układzie równoległym, jednoośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA.	Zdrowe dzieci w wieku 15–21 miesięcy życia podczas szczepienia uzupełniającego, które przyjęły komplet 3 dawek pierwotnych szczepionki PHiD-CV (uczestnicy badania 10PN-PD-DIT-032, należący do grupy badanej) oraz dzieci wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom (uczestnicy badania 10PN-	<i>Grupa badana:</i> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 15.-21. miesiącu życia w ramach szczepienia uzupełniającego. <i>Grupa kontrolna:</i> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4.,	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy ($\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$). Aktywność opsonofagocytna przeciwciał (miano ≥ 8). Profil bezpieczeństwa.	<i>Okres leczenia:</i> podanie szczepionki. <i>Okres obserwacji:</i> 31 dni.	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.

Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schema t szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jada d
NCT00985465 - kontynuacja badania 10PN-PD-DIT-032		PD-DIT-032, należący do grupy kontrolnej). <i>Liczba dzieci zarejestrowanych:</i> N=105 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w ramach szczepienia uzupełniającego N=69 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w ramach szczepień wyrównujących N=36. Analiza ATP.	5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 15.-21. oraz w 17.-23. miesiącu życia w ramach szczepień wyrównujących.			
[177] badanie 10PN-PD-DIT-069 BST 032 - kontynuacja badania 10PN-PD-DIT-032	RCT, III faza, otwarte, w układzie równoległym, jednośrodkowe, superiority, podtyp IIA.	Zdrowe dzieci w wieku 15-21 miesięcy życia podczas szczepienia uzupełniającego, które przyjęły komplet 3 dawek pierwotnych szczepionki PHiD-CV (uczestnicy badania 10PN-PD-DIT-032, należący do grupy badanej) oraz dzieci wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom (uczestnicy badania 10PN-PD-DIT-032, należący do grupy kontrolnej). <i>Liczba dzieci zarejestrowanych:</i> N=210 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w ramach szczepienia uzupełniającego N=141 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w ramach szczepień wyrównujących N=69. Analiza ATP.	<u>Grupa badana:</u> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 15.-21. miesiącu życia w ramach szczepienia uzupełniającego. <u>Grupa kontrolna:</u> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 15.-21. oraz w 17.-23. miesiącu życia w ramach szczepień wyrównujących.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy (≥0,2 µg/mL). Aktywność opsonofagocyta przeciwciał (miano ≥8). Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.	3
[178] badanie 10PN-PD-DIT-062 BST 037 [179] NCT01030822 - kontynuacja badania 10PN-PD-DIT-037	RCT, III faza, otwarte, w układzie równoległym, wielośrodkowe, superiority, podtyp IIA.	Zdrowe dzieci w wieku 9-18 miesięcy życia podczas szczepienia uzupełniającego lub wyrównującego, które przyjęły komplet 3 dawek pierwotnych szczepionki PHiD-CV (uczestnicy badania 10PN-PD-DIT-037, należący do grupy badanej) oraz dzieci wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom (uczestnicy badania 10PN-PD-DIT-037, należący do grupy kontrolnej). <i>Liczba dzieci zarejestrowanych:</i> N=282 <u>Grupa badana I:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w ramach szczepienia uzupełniającego w 9.-12.	<u>Grupa badana:</u> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 9.-18. miesiącu życia w ramach szczepienia uzupełniającego. <u>Grupa kontrolna:</u> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 9.-18. miesiącu życia w ramach szczepień wyrównujących.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy (≥0,2 µg/mL). Aktywność opsonofagocyta przeciwciał (miano ≥8). Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.	2

18.7. Analiza wyników i wniosków z badań klinicznych o niższej wiarygodności

Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Ocena punktów końcowych	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadał
		<p>miesiącu życia N=100 Grupa badana II: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w ramach szczepienia uzupełniającego w 15.-18. miesiącu życia N=95 Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w ramach szczepień wyrównujących w schemacie 2+1 w 2. roku życia N=87.</p> <p>Analiza ATP.</p>				
Komentarz i podsumowanie badań, dla których przeprowadzono meta-analizę						
<p>Meta-analiza wyników badań: [4], [169]-[171]; [172]-[176]; [177]; [178]-[179].</p>	<p>Wszystkie badania były RCT, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Badanie [4], [169]-[171] było badanie II fazy, a pozostałe badania: [172]-[176], [177], [178]-[179], badaniami III fazy.</p> <p>Badanie [4], [169]-[171] było pojedynczo zamaskowane, pozostałe badania były otwarte: [172]-[176], [177], [178]-[179].</p> <p>Badania [4], [169]-[171], [178]-[179], były wielośrodkowe, pozostałe badania były jednośrodkowe: [172]-[176], [177].</p>	<p>W badaniach uczestniczyły zdrowe dzieci, które przyjęły komplet 3 dawek pierwotnych szczepionki PHiD-CV lub szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.</p> <p>Różnice dotyczyły wieku dzieci: w badaniu [4], [169]-[171] uczestniczyły dzieci w wieku 18–21 miesięcy życia, w badaniach [172]-[176] i [177] uczestniczyły dzieci w wieku 15–21 miesięcy życia, a w badaniu [178]-[179] uczestniczyły dzieci w wieku 9–18 miesięcy życia.</p> <p>Badanie 10PN-PD-DIT-009 BST 005 [4], [169]-[171] jest kontynuacją badania 10PN-PD-DIT-005.</p> <p>Badanie 10PN-PD-DIT-068 BST 032 [172]-[176] jest kontynuacją badania 10PN-PD-DIT-032.</p> <p>Badanie 10PN-PD-DIT-069 BST 032 [177] jest kontynuacją badania 10PN-PD-DIT-032.</p> <p>Badanie 10PN-PD-DIT-062 BST 037 [178]-[179] jest kontynuacją badania 10PN-PD-DIT-037.</p> <p>We wszystkich badaniach analizowano populację ATP.</p>	<p>Grupa badana: Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 20.-23. miesiącu życia w ramach szczepienia uzupełniającego w badaniu [4], [169]-[171] lub w 15.-21. miesiącu życia w badaniach [172]-[176] i [177], w 9.-12. lub 15.-18. miesiącu życia w badaniu [178]-[179].</p> <p>Grupa kontrolna: Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 18.-21. oraz w 20.-23. miesiącu życia w ramach szczepień wyrównujących w badaniu [4], [169]-[171] lub w 15.-21. oraz w 17.-23. miesiącu życia w badaniach [172]-[176] i [177], lub w 9.-12. lub 15.-18. miesiącu życia w badaniu [178]-[179].</p>	<p>Minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy ($\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$).</p> <p>Aktywność opsonofagocytna przeciwciał (miano ≥ 8).</p> <p>Profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki.</p> <p>Okres obserwacji: 31 dni.</p>	<p>Badania [4], [169]-[171]; [178]-[179] oceniono na 2 punkty, badania [172]-[176] i [177] na 3 punkty.</p>
<p>Podsumowując, ze względu na duże podobieństwa badań: [4], [169]-[171]; [172]-[176]; [177], dotyczące metodyki, populacji, okresu obserwacji oraz analizowanych punktów końcowych, możliwa jest meta-analiza wyników w zakresie oceny: minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał ($\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$) oraz aktywności opsonofagocytnarnej przeciwciał w mianie ≥ 8 i profilu bezpieczeństwa. Wyniki badania [178]-[179] przedstawiono oddzielnie, ponieważ porównywano w nim immunogenność i profil bezpieczeństwa dawki uzupełniającej szczepionki PHiD-CV w dwóch grupach szczepionych w różnym wieku: 9-12 lub 15-18 miesięcy życia.</p> <p>Uwzględniono jedynie wyniki dzieci otrzymujących dawkę uzupełniającą szczepionki PHiD-CV, natomiast nie przedstawiono wyników dla dzieci szczepionych w ramach szczepień wyrównujących, ponieważ ta grupa dzieci oraz ten schemat szczepień nie były przedmiotem analizy.</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.

18.7.1.2. PHiD-CV bez grupy kontrolnej lub komparatora/ technologii opcjonalnej (potencjalna możliwość przeprowadzenia meta-analizy)

Tabela 296. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania szczepionki PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych – badania bez grupy kontrolnej lub bez komparatora (technologii opcjonalnej).

Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schema t szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena <i>Jadad</i>
[180] Badanie 10PN-PD-DIT-029, [181] Ruiz-Palacios G., et al. 2011, [182]-[183] NCT00489554	III faza, otwarte, bez grupy kontrolnej, wieloośrodkowe, podtyp IIC.	Zdrowe dzieci urodzone między 36.-42. tygodniem ciąży, w wieku 6–12 tygodni (42–90 dni) życia w trakcie pierwszego szczepienia. <i>Liczba dzieci zarejestrowanych:</i> N=230 <i>grupa badana:</i> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+0, N=230. Analiza ATP.	<i>Grupa badana:</i> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w schemacie 3 dawek szczepień pierwotnych w 2., 4. i 6. miesiącu życia.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy (≥0,2 µg/mL). Aktywność opsonofagocyta przeciwciał (miano ≥8). Profil bezpieczeństwa.	<i>Okres leczenia:</i> podanie szczepionki. <i>Okres obserwacji:</i> 31 dni.	Nie dotyczy
[184] Badanie 10PN-PD-DIT-031, [185]-[186] NCT00533507, [187] Lin T.Y., et al. 2012	III faza, otwarte, bez grupy kontrolnej, wieloośrodkowe, podtyp IIC.	Zdrowe dzieci w wieku 6–8 tygodni (42–62 dni) życia w trakcie pierwszego szczepienia. <i>Liczba dzieci zarejestrowanych:</i> N=230 <i>grupa badana:</i> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+0, N=230. Analiza ATP.	<i>Grupa badana:</i> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w schemacie 3 dawek szczepień pierwotnych w 1,5., 3. i 6. miesiącu życia.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy (≥0,2 µg/mL). Aktywność opsonofagocyta przeciwciał (miano ≥8). Profil bezpieczeństwa.	<i>Okres leczenia:</i> podanie szczepionki. <i>Okres obserwacji:</i> 31 dni.	Nie dotyczy
[190] 10PN-PD-DIT-013, [191] Vesikari T., et al. 2011, [192] NCT00345358	III faza, otwarte, bez grupy kontrolnej, wieloośrodkowe, nie podano jakiego typu, podtyp IIA.	Zdrowe dzieci w wieku 9–12 tygodni (63-93 dni) w grupie 1., 7-11 miesięcy w grupie 2., 12-23 miesięcy w grupie 3., co najmniej 24 miesięcy życia w grupie 4. w trakcie pierwszego szczepienia. <i>Liczba dzieci zrandomizowanych:</i> N=600 grupa 1: N=150, grupa 2: N=150, grupa 3: N=150, grupa 4: N=150. Analiza ATP.	<i>Grupa 1:</i> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w schemacie 3 dawek szczepień pierwotnych w 3., 4. i 5. miesiącu życia oraz dawka uzupełniająca w 12.-15. miesiącu życia w grupie dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy. <i>Grupa 2:</i> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w schemacie 2 dawek szczepień pierwotnych w 7. i 11. miesiącu życia oraz dawka uzupełniająca w 12.-15. miesiącu życia w grupie dzieci w wieku 7-11 miesięcy. <i>Grupa 3:</i> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w schemacie 2 dawek szczepień pierwotnych w 12. i	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy (≥0,2 µg/mL). Aktywność opsonofagocyta przeciwciał (miano ≥8). Profil bezpieczeństwa.	<i>Okres leczenia:</i> podanie szczepionki. <i>Okres obserwacji:</i> 31 dni.	2

18.7. Analiza wyników i wniosków z badań klinicznych o niższej wiarygodności

Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schema t szczepienia	Oceniene punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
			23. miesiącu życia w grupie dzieci w wieku 12-23 miesięcy. Grupa 4: Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w schemacie 1 szczepienia w grupie dzieci w wieku co najmniej 24 miesięcy.			
Komentarz i podsumowanie badań, dla których przeprowadzono meta-analizę						
Meta-analiza wyników badań: [180]-[183], [184]-[187], [190]-[192].	Wszystkie badania były III fazy, otwarte, wieloośrodkowe. Badania [180]-[183], [184]-[187] były badaniami bez grupy kontrolnej, podtyp IIC, a badanie: [190]-[192] było RCT, nie podano jakiego było typu, podtyp IIA.	W badaniach uczestniczyły zdrowe dzieci, wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom. Różnice dotyczyły wieku dzieci: w badaniu [180]-[183] uczestniczyły dzieci w wieku 6-12 tygodni życia, w badaniu [184]-[187] uczestniczyły dzieci w wieku 6-8 tygodni życia, w badaniu [190]-[192] uczestniczyły dzieci w wieku 9-12 tygodni, 7-11 miesięcy, 12-23 miesięcy i co najmniej 24 miesięcy życia. We wszystkich badaniach analizowano populację ATP.	Różnice dotyczyły czasu szczepień: w badaniu [180]-[183] szczepionka PHiD-CV podawana domięśniowo w schemacie 3 dawek szczepień pierwotnych w 2., 4. i 6. miesiącu życia, w badaniu [184]-[187] szczepionka PHiD-CV podawana domięśniowo w schemacie 3 dawek szczepień pierwotnych w 1,5., 3. i 6. miesiącu życia, w badaniu [190]-[192] szczepionka PHiD-CV podawana domięśniowo w schemacie 3 dawek szczepień pierwotnych w 3., 4. i 5. miesiącu życia oraz dawka uzupełniająca w 12.-15. miesiącu życia w grupie dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy, w schemacie 2 dawek szczepień pierwotnych w 7. i 11. miesiącu życia oraz dawka uzupełniająca w 12.-15. miesiącu życia w grupie dzieci w wieku 7-11 miesięcy, w schemacie 2 dawek szczepień pierwotnych w 12. i 23. miesiącu życia w grupie dzieci w wieku 12-23 miesięcy, w schemacie 1 szczepienia w grupie dzieci w wieku co najmniej 24 miesięcy.	We wszystkich badaniach analizowano: minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$), aktywność opsonofagocytarnej przeciwciał (miano ≥ 8), profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.	Badan [180]-[183], [184]-[187] nie oceniono w skali Jadad, badanie [190]-[192] oceniono na 2 punkty.
Podsumowując, ze względu na duże podobieństwa w metodyce badań, charakterystyce populacji, schemacie szczepień, okresie obserwacji oraz analizowanych punktach końcowych, możliwa była meta-analiza wyników badań [180]-[183], [184]-[187] dotycząca: minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) oraz aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie ≥ 8 i profilu bezpieczeństwa. Badania [190]-[192] nie uwzględniono w meta-analizie, ponieważ było randomizowane i uwzględniono w nim populacje dzieci w różnym wieku, które w związku z tym szczepiono w różnych schematach.						

18.7.2. Analiza wyników badań klinicznych o niższej wiarygodności

18.7.2.1. PHiD-CV (schemat 2+1)

Tabela 297. Charakterystyka badania o niższej wiarygodności dotyczącego 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) – badanie bez grupy

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.

kontrolnej.

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
Szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 2+1 – badanie bez grupy kontrolnej			
[168] Badanie 113171			
<p>Prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, pojedynczo zamaskowane (ang. <i>observer-blind</i>) badanie fazy II, przeprowadzone bez grupy kontrolnej na terenie 10 ośrodków klinicznych w Czechach oceniające bezpieczeństwo stosowania oraz immunogenność 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) w populacji dzieci w wieku 12–23 miesięcy życia.</p> <p>Podtyp badania: IIC.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Sponsor: GSK.</p>	<p>Populacja zdrowych dzieci w wieku 12–23 miesięcy życia w trakcie pierwszego szczepienia: N= 60.</p> <p>Liczba dzieci zrandomizowanych: N= 51/60 (85,0%)*</p> <p>Liczba dzieci, które ukończyły 3. miesiąc badania: N= 50/51 (98,0%).</p> <p>Liczba dzieci, które ukończyły 7. miesiąc badania: N= 50/51 (98,0%).</p>	<p>Grupa badana: 10-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) podawana w schemacie 2 dawek szczepień pierwotnych w 0. i 2. miesiącu badania + dawka uzupełniająca w 6. miesiącu badania.</p> <p>Oceny immunogenności dokonano na podstawie laboratoryjnego badania próbek krwi pobranych przed wykonaniem pierwszej iniekcji, 1 miesiąc po przyjęciu 2. dawki pierwotnej oraz przed przyjęciem dawki uzupełniającej i 1 miesiąc po jej przyjęciu.</p> <p>Działania niepożądane związane z miejscem iniekcji oceniono w trakcie 7 dni po wykonaniu każdego ze szczepień, pozostałe działania niepożądane zgłaszano w ciągu 31 dni po przyjęciu szczepionek.</p>	<p style="text-align: center;">IMMUNOGENNOŚĆ</p> <p style="text-align: center;"><u>Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ [n/N (%)]</u></p> <p>Anty-1: 3. miesiąc (po dawkach pierwotnych), 40/41 (97,6%), 7. miesiąc (po dawce uzupełniającej), 41/41 (100%), Anty-4: 3. miesiąc (po dawkach pierwotnych), 41/41 (100%), 7. miesiąc (po dawce uzupełniającej), 41/41 (100%), Anty-5: 3. miesiąc (po dawkach pierwotnych), 41/41 (100%), 7. miesiąc (po dawce uzupełniającej), 41/41 (100%), Anty-6B: 3. miesiąc (po dawkach pierwotnych), 35/41 (95,4%), 7. miesiąc (po dawce uzupełniającej), 38/40 (95,0%), Anty-7F: 3. miesiąc (po dawkach pierwotnych), 41/41 (100%), 7. miesiąc (po dawce uzupełniającej), 41/41 (100%), Anty-9V: 3. miesiąc (po dawkach pierwotnych), 41/41 (100%), 7. miesiąc (po dawce uzupełniającej), 40/40 (100%), Anty-14: 3. miesiąc (po dawkach pierwotnych), 41/41 (100%), 7. miesiąc (po dawce uzupełniającej), 41/41 (100%), Anty-18C: 3. miesiąc (po dawkach pierwotnych), 41/41 (100%), 7. miesiąc (po dawce uzupełniającej), 40/40 (100%), Anty-19F: 3. miesiąc (po dawkach pierwotnych), 40/41 (97,6%), 7. miesiąc (po dawce uzupełniającej), 41/41 (100%), Anty-23F: 3. miesiąc (po dawkach pierwotnych), 38/41 (92,7%), 7. miesiąc (po dawce uzupełniającej), 39/40 (97,5%), Anty-6A: 3. miesiąc (po dawkach pierwotnych), 27/41 (65,9%), 7. miesiąc (po dawce uzupełniającej), 33/40 (82,5%), Anty-19A: 3. miesiąc (po dawkach pierwotnych), 34/41 (82,9%), 7. miesiąc (po dawce uzupełniającej), 37/41 (90,2%),</p> <p style="text-align: center;"><u>Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 przeciwciał:</u></p> <p>Opsono-1: 3. miesiąc (po dawkach pierwotnych), 27/30 (90,0%), 7. miesiąc (po dawce uzupełniającej), 35/37 (94,6%), Opsono-4: 3. miesiąc (po dawkach pierwotnych), 29/29 (100%), 7. miesiąc (po dawce uzupełniającej), 34/34 (100%), Opsono-5: 3. miesiąc (po dawkach pierwotnych), 27/31 (87,1%), 7. miesiąc (po dawce uzupełniającej), 36/36 (100%), Opsono-6B: 3. miesiąc (po dawkach pierwotnych), 27/28 (96,4%), 7. miesiąc (po dawce uzupełniającej), 34/35 (97,1%), Opsono-7F: 3. miesiąc (po dawkach pierwotnych), 30/30 (100%), 7. miesiąc (po dawce uzupełniającej), 36/36 (100%), Opsono-9V: 3. miesiąc (po dawkach pierwotnych), 30/30 (100%), 7. miesiąc (po dawce uzupełniającej), 36/36 (100%), Opsono-14: 3. miesiąc (po dawkach pierwotnych), 31/31 (100%), 7. miesiąc (po dawce uzupełniającej), 37/37 (100%), Opsono-18C: 3. miesiąc (po dawkach pierwotnych), 27/27 (100%), 7. miesiąc (po dawce uzupełniającej), 33/33 (100%), Opsono-19F: 3. miesiąc (po dawkach pierwotnych), 25/27 (92,6%), 7. miesiąc (po dawce uzupełniającej), 34/34 (100%), Opsono-23F: 3. miesiąc (po dawkach pierwotnych), 29/29 (100%), 7. miesiąc (po dawce uzupełniającej), 36/36 (100%), Opsono-6A: 3. miesiąc (po dawkach pierwotnych), 23/27 (85,2%), 7. miesiąc (po dawce uzupełniającej), 28/32 (87,5%), Opsono-19A: 3. miesiąc (po dawkach pierwotnych), 27/29 (93,1%), 7. miesiąc (po dawce uzupełniającej), 32/34 (94,1%).</p> <p style="text-align: center;">BEZPIECZEŃSTWO</p> <p>Rezygnacje z badania: ogółem: 1/51 (2,0%), z powodu działań niepożądanych: 1/51 (2,0%). U żadnego z dzieci nie odnotowano gorączki $>40^{\circ}\text{C}$.</p> <p style="text-align: center;">Działania niepożądane w miejscu iniekcji:</p> <p>ból: po 2 dawkach pierwotnych: 34/51 (66,7%), po dawce uzupełniającej: 25/50 (50,0%), zaczerwienienie: po 2 dawkach pierwotnych: 30/51 (58,8%), po dawce uzupełniającej: 21/50 (42,0%), obrzęk: po 2 dawkach pierwotnych: 26/51 (51,0%), po dawce uzupełniającej: 13/50 (26,0%).</p> <p style="text-align: center;">Ogólne działania niepożądane:</p> <p>senność: po 2 dawkach pierwotnych: 35/51 (68,6%), po dawce uzupełniającej: 17/50 (34,0%), drażliwość: po 2 dawkach pierwotnych: 35/51 (68,6%), po dawce uzupełniającej: 19/50 (38,0%), utrata apetytu: po 2 dawkach pierwotnych: 23/51 (45,1%), po dawce uzupełniającej: 8/50 (16,0%), gorączka $>38^{\circ}\text{C}$: po 2 dawkach pierwotnych: 17/51 (33,3%), po dawce uzupełniającej: 7/50 (14,0%), gorączka: $>40^{\circ}\text{C}$: po 2 dawkach pierwotnych: 0/51 (0%), po dawce uzupełniającej: 0/50 (0%).</p> <p>5 najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych po przyjęciu 2 dawek pierwotnych: ogółem: 22/51 (43,1%), zapalenie jamy nosowo-gardłowej: 7/51 (13,7%), zapalenie oskrzeli: 3/51 (5,9%), kaszel: 4/51 (7,8%), zapalenie krtani: 2/51 (3,9%), ospa wietrzna: 2/51 (3,9%).</p> <p style="text-align: center;">Działania niepożądane zgłaszane po przyjęciu dawki uzupełniającej: ogółem: 9/50 (18,0%), zapalenie jamy nosowo-gardłowej: 2/50 (4,0%), zapalenie migdałków: 2/50 (4,0%), kaszel: 1/50 (2,0%), niezbyt</p>

18.7. Analiza wyników i wniosków z badań klinicznych o niższej wiarygodności

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
			<p>żołądka i jelit: 1/50 (2,0%), infekcje górnych dróg oddechowych: 1/50 (2,0%), biegunka: 1/50 (2,0%), infekcje układu oddechowego: 1/50 (2,0%), ostre zapalenie migdałków: 1/50 (2,0%), nadreaktywność oskrzeli: 1/50 (2,0%), zranienie: 1/50 (2,0%), zapalenie ucha środkowego: 1/50 (2,0%).</p> <p>Ciężkie działania niepożądane: ogółem: 4/51 (7,8%), wstrząs: 1/51 (2,0%), salmonella żołądka i jelit: 1/51 (2,0%), drgawki gorączkowe: 1/51 (2,0%), niezbyt żołądka i jelit: 1/51 (2,0%), otwarta rana: 1/51 (2,0%), gorączka: 1/51 (2,0%).</p> <p>Żadne z ciężkich działań niepożądanych nie zostały zakwalifikowane do grupy działań związanych z zastosowaną szczepionką oraz żadne nie doprowadziły do zgonu pacjenta.</p>
Wnioski	Na podstawie danych przedstawionych powyżej można stwierdzić, iż 10-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa jest immunogenna oraz bezpieczna i dobrze tolerowana.		

18.7.2.2. PHiD-CV (schemat 3+1) vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych (szczepienia wyrównujące szczepionką PHiD-CV - kontynuacje badań włączonych do analizy) - meta-analiza

Tabela 298. Charakterystyka i meta-analiza wyników badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczących 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) - kontynuacja badań włączonych do analizy klinicznej.

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
[169] Badanie 10PN-PD-DIT-009 B5T 005, [4] Lagos R., et al. 2011, [170]-[171] NCT00513409	[169]-[171] NCT00513409		Meta-analiza wyników badań [169], [172], [177]
<p>Pojedynczo zamaskowane (<i>observer-blind</i>) badanie fazy II, przeprowadzone na terenie 11 ośrodków klinicznych w Chile, oceniające immunogenność oraz profil bezpieczeństwa 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) podawanej, jako dawka uzupełniająca (w 20.-23. miesiącu życia) po 3 dawkach pierwotnych lub podawana w schemacie 2 dawek wyrównujących (w 18.-21. oraz w 20.-23. miesiącu życia).</p> <p>Sponsor: GSK Podtyp badania: IIA</p>	<p>Populacja zdrowych dzieci w wieku 18-21 miesięcy życia podczas szczepienia, które przyjęły komplet 3 dawek pierwotnych szczepionki PHiD-CV (uczestnicy badania 10PN-PD-DIT-005, należący do grupy badanej): N=119 lub szczepionych wcześniej szczepionką HAV (uczestnicy badania 10PN-PD-DIT-005, należący do grupy kontrolnej HAV): N=121. Liczba dzieci zarejestrowanych: grupa badana: N=84, grupa kontrolna: N=79. Liczba dzieci, które ukończyły badanie: grupa badana: 82/84 (97,6%), grupa kontrolna: 73/79 (92,4%).</p>	<p>Grupa badana: dawka 1. - szczepionki HAV i DTPa-H8V-IPV/Hib, dawka 2. - dawka uzupełniająca 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV), podawane w wieku 20-23 miesięcy życia, po wcześniejszym przyjęciu kompletu 3 dawek pierwotnych w 2., 4. i 6. miesiącu życia, N=84.</p> <p>Grupa kontrolna: 10-walentna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa podawana w schemacie 2 dawek wyrównujących w 18.-21. miesiącu życia + dawka szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib oraz w 20-23 miesiącu życia, w populacji dzieci szczepionych wcześniej szczepionkami HAV i DTPa-HBV-IPV/Hib N=79.</p> <p>Oceny immunogenności dokonano na podstawie badania laboratoryjnego próbek krwi pobranych przed wykonaniem iniekcji 1 miesiąc po przyjęciu szczepionek.</p> <p>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>IMMUNOGENNOŚĆ grupa badana (dawka uzupełniająca szczepionki PHiD-CV) vs grupa kontrolna (2. dawka wyrównująca) [n/N (%)] <u>(meta-analizę przeprowadzono tylko dla danych z grupy badanej, ponieważ ocena szczytów wyrównujących nie jest tematem niniejszej analizy)</u> <i>Minimalne stężenie przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}^*$ [n/N (%)]:</i></p> <p>Anty-1 [169] 78/78 (100%) vs 70/70 (100%), [172] 68/68 (100%) vs 35/35 (100%), [177] 139/139 (100%) vs 57/57 (100%), suma: 285/285 (100%) vs 162/162 (100%) meta-analiza: [Cochran Q=0,08 (df=2) p=0,96; model fixed]; proporcja: 1,00 [95% CI: 0,99; 0,999] #</p> <p>Anty-4 [169] 77/77 (100%) vs 70/70 (100%), [172] 68/68 (100%) vs 35/35 (100%), [177] 139/139 (100%) vs 57/57 (100%), suma: 284/284 (100%) vs 162/162 (100%) meta-analiza: [Cochran Q=0,08 (df=2) p=0,96; model fixed]; proporcja: 1,00 [95% CI: 0,99; 0,999] #</p> <p>Anty-5 [169] 77/78 (98,7%) vs 70/70 (100%), [172] 68/68 (100%) vs 35/35 (100%), [177] 139/139 (100%) vs 57/57 (100%), suma: 284/285 (99,6%) vs 162/162 (100%) meta-analiza: [Cochran Q=1,84 (df=2) p=0,40; model fixed]; proporcja: 0,99 [95% CI: 0,98; 0,999] #</p> <p>Anty-6B [169] 76/78 (97,4%) vs 59/70 (84,3%), [172] 67/68 (98,5%) vs 29/35 (82,9%), [177] 136/139 (97,8%) vs 47/57 (82,5%), suma: 279/285 (97,9%) vs 135/162 (83,3%) meta-analiza: [Cochran Q=0,16 (df=2) p=0,95; model fixed]; proporcja: 0,97 [95% CI:</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.

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
[172] Badanie 10PN-PD-DIT-068 BST 032, [173] Dicko A., et al. 2011, [174]-[175] NCT01153893, [176] NCT00985465			
Badanie bez zamaskowania (ang. <i>open label</i>) fazy III, przeprowadzone na terenie 1 ośrodka klinicznego w Nigerii oceniające immunogenność oraz profil bezpieczeństwa 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) podawanej, jako dawka uzupełniająca (w 15.–21. miesiącu życia) po 3 dawkach pierwotnych lub podawana w schemacie 2 dawek wyrównujących (w 15.–21. oraz 17.–23. miesiącu życia) w populacji dzieci wcześniej nieszczepionych przeciw pneumokokom. Sponsor: GSK Podtyp badania: IIA	Populacja zdrowych dzieci w wieku 15–21 miesięcy życia, które przyjęły komplet 3 dawek pierwotnych szczepionki PHiD-CV (uczestnicy badania 10PN-PD-DIT-032, należący do grupy badanej szczepionej PHiD-CV): N=77 lub dzieci nieszczepione wcześniej szczepionką PHiD-CV (uczestnicy badania 10PN-PD-DIT-032, należący do grupy kontrolnej szczepionej DTPa): N=38. Liczba dzieci zarejestrowanych: grupa badana: 69, grupa kontrolna: 36. Liczba dzieci, które ukończyły badanie po 1 miesiącu: grupa badana: 68/69 (98,6%), grupa kontrolna: nie analizowano. Liczba dzieci, które ukończyły badanie po 3 miesiącach: grupa badana: nie analizowano, grupa kontrolna: 36/36 (100%).	Grupa badana: dawka uzupełniająca 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) + szczepionka DTPa, podawane w wieku 15–21 miesięcy życia, po wcześniejszym przyjęciu kompletu 3 dawek pierwotnych, N=69. Grupa kontrolna: 10-walentna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa podawana w schemacie 2 dawek wyrównujących w 15.–21. miesiącu życia (+ uzupełniająca dawka szczepionki DTPa) oraz w 17.–23. miesiącu życia w populacji dzieci wcześniej nieszczepionych, N=36. 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 4 dni po wykonaniu każdego ze szczepień, pozostałe działania niepożądane zgłaszano w ciągu 31 dni po przyjęciu szczepionek.	0,95; 0,99 # Anty-7F [169] 77/78 (98,7%) vs 70/70 (100%), [172] 68/68 (100%) vs 35/35 (100%), [177] 139/139 (100%) vs 57/57 (100%), suma: 284/285 (99,6%) vs 162/162 (100%) meta-analiza: [Cochran Q=1,84 (df=2) p=0,40; model fixed]; proporcja: 0,99 [95% CI: 0,98; 0,999] # Anty-9V [169] 79/79 (100%) vs 69/70 (98,6%), [172] 67/68 (98,5%) vs 35/35 (100%), [177] 139/139 (100%) vs 56/57 (98,2%), suma: 285/286 (99,7%) vs 160/162 (98,8%) meta-analiza: [Cochran Q=2,08 (df=2) p=0,35; model fixed]; proporcja: 0,99 [95% CI: 0,98; 0,999] # Anty-14 [169] 79/79 (100%) vs 70/70 (100%), [172] 68/68 (100%) vs 35/35 (100%), [177] 138/139 (99,3%) vs 57/57 (100%), suma: 285/286 (99,7%) vs 162/162 (100%) meta-analiza: [Cochran Q=0,57 (df=2) p=0,75; model fixed]; proporcja: 0,99 [95% CI: 0,98; 0,999] # Anty-18C [169] 78/78 (100%) vs 70/70 (100%), [172] 68/68 (100%) vs 35/35 (100%), [177] 139/139 (100%) vs 57/57 (100%), suma: 285/285 (100%) vs 162/162 (100%) meta-analiza: [Cochran Q=0,08 (df=2) p=0,96; model fixed]; proporcja: 1,00 [95% CI: 0,99; 0,999] # Anty-19F [169] 78/78 (100%) vs 70/70 (100%), [172] 68/68 (100%) vs 34/35 (97,1%), [177] 139/139 (100%) vs 54/57 (94,7%), suma: 285/285 (100%) vs 158/162 (97,5%) meta-analiza: [Cochran Q=0,08 (df=2) p=0,96; model fixed]; proporcja: 1,00 [95% CI: 0,99; 0,999] # Anty-23F [169] 78/78 (100%) vs 66/70 (94,3%), [172] 67/68 (98,5%) vs 31/35 (88,6%), [177] 138/139 (99,3%) vs 50/57 (87,7%), suma: 283/285 (99,3%) vs 147/162 (90,7%) meta-analiza: [Cochran Q=1,19 (df=2) p=0,55; model fixed]; proporcja: 0,99 [95% CI: 0,98; 0,998] # Anty-6A [169] 58/77 (85,3%) vs 38/70 (54,3%), [172] 54/68 (79,4%) vs 18/35 (51,4%), [177] 100/139 (71,9%) vs 11/57 (19,3%), suma: 212/284 (74,6%) vs 67/162 (41,4%) meta-analiza: [Cochran Q=1,32 (df=2) p=0,52; model fixed]; proporcja: 0,74 [95% CI: 0,69; 0,79] # Anty-19A [169] 71/78 (91,0%) vs 65/70 (92,9%), [172] 58/68 (85,3%) vs 31/35 (88,6%), [177] 115/139 (82,7%) vs 49/57 (86,0%), suma: 244/285 (85,6%) vs 145/162 (89,5%) meta-analiza: [Cochran Q=2,13 (df=2) p=0,24; model fixed]; proporcja: 0,85 [95% CI: 0,81; 0,89] # <i>Aktywność opsonofagocytarn przeciwciela w mianie ≥8 [n/N (%)]:</i> Opsono-1 [169] 25/25 (100%) vs 13/25 (52,0%), [172] 66/67 (98,5%) vs 33/35 (94,3%), [177] 135/139 (97,1%) vs 55/57 (96,5%), suma: 226/231 (97,8%) vs 111/117 (94,9%) meta-analiza: [Cochran Q=0,66 (df=2) p=0,72; model fixed]; proporcja: 0,97 [95% CI: 0,95; 0,99] # Opsono-4
[177] Badanie 10PN-PD-DIT-069 BST 032			
Badanie bez zamaskowania (<i>open label</i>) fazy III, przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym na Mali, oceniające immunogenność oraz profil bezpieczeństwa 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) podawanej jako dawka uzupełniająca (w 15.–21. miesiącu życia) po 3 dawkach pierwotnych h lub podawana w schemacie 2 dawek wyrównujących (w 15.–21. oraz 17.–23. miesiącu życia) w populacji dzieci wcześniej nieszczepionych przeciw pneumokokom. Sponsor: GSK Podtyp badania: IIA	Populacja zdrowych dzieci w wieku 15–21 miesięcy życia, które przyjęły komplet 3 dawek pierwotnych szczepionki PHiD-CV (uczestnicy badania 10PN-PD-DIT-032, należący do grupy badanej szczepionej PHiD-CV): N=160 lub dzieci nieszczepione wcześniej szczepionką PHiD-CV (uczestnicy badania 10PN-PD-DIT-032, należący do grupy kontrolnej DTPw): N=78. Liczba dzieci zarejestrowanych: grupa badana: N=141, grupa kontrolna: N=69. Liczba dzieci, które ukończyły badanie po 1. miesiącu: grupa badana: 140/141 (99,3%), grupa kontrolna: nie analizowano. Liczba dzieci, które ukończyły badanie po 3. miesiącu:	Grupa badana: dawka uzupełniająca 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) podanej w wieku 15–21 miesięcy życia, po wcześniejszym przyjęciu kompletu 3 dawek pierwotnych, N=141. Grupa kontrolna: 10-walentna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa podawana w schemacie 2 dawek wyrównujących w 15.–21. miesiącu życia oraz w 17.–23. miesiącu życia w populacji dzieci wcześniej nieszczepionych, N=69. 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 4 dni po wykonaniu każdego ze szczepień, pozostałe działania niepożądane zgłaszano w ciągu 31 dni po przyjęciu szczepionek.	0,95; 0,99 # Anty-7F [169] 77/78 (98,7%) vs 70/70 (100%), [172] 68/68 (100%) vs 35/35 (100%), [177] 139/139 (100%) vs 57/57 (100%), suma: 284/285 (99,6%) vs 162/162 (100%) meta-analiza: [Cochran Q=1,84 (df=2) p=0,40; model fixed]; proporcja: 0,99 [95% CI: 0,98; 0,999] # Anty-9V [169] 79/79 (100%) vs 69/70 (98,6%), [172] 67/68 (98,5%) vs 35/35 (100%), [177] 139/139 (100%) vs 56/57 (98,2%), suma: 285/286 (99,7%) vs 160/162 (98,8%) meta-analiza: [Cochran Q=2,08 (df=2) p=0,35; model fixed]; proporcja: 0,99 [95% CI: 0,98; 0,999] # Anty-14 [169] 79/79 (100%) vs 70/70 (100%), [172] 68/68 (100%) vs 35/35 (100%), [177] 138/139 (99,3%) vs 57/57 (100%), suma: 285/286 (99,7%) vs 162/162 (100%) meta-analiza: [Cochran Q=0,57 (df=2) p=0,75; model fixed]; proporcja: 0,99 [95% CI: 0,98; 0,999] # Anty-18C [169] 78/78 (100%) vs 70/70 (100%), [172] 68/68 (100%) vs 35/35 (100%), [177] 139/139 (100%) vs 57/57 (100%), suma: 285/285 (100%) vs 162/162 (100%) meta-analiza: [Cochran Q=0,08 (df=2) p=0,96; model fixed]; proporcja: 1,00 [95% CI: 0,99; 0,999] # Anty-19F [169] 78/78 (100%) vs 70/70 (100%), [172] 68/68 (100%) vs 34/35 (97,1%), [177] 139/139 (100%) vs 54/57 (94,7%), suma: 285/285 (100%) vs 158/162 (97,5%) meta-analiza: [Cochran Q=0,08 (df=2) p=0,96; model fixed]; proporcja: 1,00 [95% CI: 0,99; 0,999] # Anty-23F [169] 78/78 (100%) vs 66/70 (94,3%), [172] 67/68 (98,5%) vs 31/35 (88,6%), [177] 138/139 (99,3%) vs 50/57 (87,7%), suma: 283/285 (99,3%) vs 147/162 (90,7%) meta-analiza: [Cochran Q=1,19 (df=2) p=0,55; model fixed]; proporcja: 0,99 [95% CI: 0,98; 0,998] # Anty-6A [169] 58/77 (85,3%) vs 38/70 (54,3%), [172] 54/68 (79,4%) vs 18/35 (51,4%), [177] 100/139 (71,9%) vs 11/57 (19,3%), suma: 212/284 (74,6%) vs 67/162 (41,4%) meta-analiza: [Cochran Q=1,32 (df=2) p=0,52; model fixed]; proporcja: 0,74 [95% CI: 0,69; 0,79] # Anty-19A [169] 71/78 (91,0%) vs 65/70 (92,9%), [172] 58/68 (85,3%) vs 31/35 (88,6%), [177] 115/139 (82,7%) vs 49/57 (86,0%), suma: 244/285 (85,6%) vs 145/162 (89,5%) meta-analiza: [Cochran Q=2,13 (df=2) p=0,24; model fixed]; proporcja: 0,85 [95% CI: 0,81; 0,89] # <i>Aktywność opsonofagocytarn przeciwciela w mianie ≥8 [n/N (%)]:</i> Opsono-1 [169] 25/25 (100%) vs 13/25 (52,0%), [172] 66/67 (98,5%) vs 33/35 (94,3%), [177] 135/139 (97,1%) vs 55/57 (96,5%), suma: 226/231 (97,8%) vs 111/117 (94,9%) meta-analiza: [Cochran Q=0,66 (df=2) p=0,72; model fixed]; proporcja: 0,97 [95% CI: 0,95; 0,99] # Opsono-4

18.7. Analiza wyników i wniosków z badań klinicznych o niższej wiarygodności

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
	grupa badana: nie analizowano, grupa kontrolna: 66/69 (95,7%).		<p>[169] 24/24 (100%) vs 18/18 (100%), [172] 66/66 (100%) vs 35/35 (100%), [177] 139/139 (100%) vs 55/55 (100%), suma: 229/229 (100%) vs 108/108 (100%) meta-analiza: [Cochran Q=0,31 (df=2) p=0,86; model fixed]; proporcja: 1,00 [95% CI: 0,99; 0,999] # Opsono-5</p> <p>[169] 20/20 (100%) vs 21/25 (94,0%), [172] 68/68 (100%) vs 32/35 (91,4%), [177] 139/139 (100%) vs 54/57 (94,7%), suma: 227/227 (100%) vs 107/117 (91,5%) meta-analiza: [Cochran Q=0,35 (df=2) p=0,84; model fixed]; proporcja: 1,00 [95% CI: 0,99; 0,999] # Opsono-6B</p> <p>[169] 22/24 (91,7%) vs 13/27 (48,1%), [172] 65/67 (97,0%) vs 24/31 (87,4%), [177] 132/134 (98,5%) vs 47/50 (94,0%), suma: 219/225 (97,3%) vs 84/108 (77,8%) meta-analiza: [Cochran Q=3,01 (df=2) p=0,22; model fixed]; proporcja: 0,97 [95% CI: 0,94; 0,99] # Opsono-7F</p> <p>[169] 25/25 (100%) vs 26/26 (100%), [172] 68/68 (100%) vs 35/35 (100%), [177] 136/136 (100%) vs 57/57 (100%), suma: 229/229 (100%) vs 118/118 (100%) meta-analiza: [Cochran Q=0,29 (df=2) p=0,87; model fixed]; proporcja: 1,00 [95% CI: 0,99; 0,999] # Opsono-9V</p> <p>[169] 23/23 (100%) vs 22/23 (95,7%), [172] 67/67 (100%) vs 35/35 (100%), [177] 111/111 (100%) vs 43/43 (100%), suma: 201/201 (100%) vs 100/101 (99,0%) meta-analiza: [Cochran Q=0,25 (df=2) p=0,88; model fixed]; proporcja: 1,00 [95% CI: 0,98; 0,999] # Opsono-14</p> <p>[169] 21/21 (100%) vs 25/25 (100%), [172] 67/67 (100%) vs 35/35 (100%), [177] 108/109 (99,1%) vs 41/41 (100%), suma: 196/197 (99,5%) vs 101/101 (100%) meta-analiza: [Cochran Q=0,51 (df=2) p=0,77; model fixed]; proporcja: 0,99 [95% CI: 0,97; 0,999] # Opsono-18C</p> <p>[169] 25/26 (96,2%) vs 27/27 (100%), [172] 64/68 (94,1%) vs 35/35 (100%), [177] 106/106 (100%) vs 37/38 (97,4%), suma: 195/200 (97,5%) vs 99/100 (99,0%) meta-analiza: [Cochran Q=8,38 (df=2) p=0,02; model random]; proporcja: 0,97 [95% CI: 0,90; 0,999] # Opsono-19F</p> <p>[169] 20/20 (100%) vs 20/21 (95,2%), [172] 63/66 (95,5%) vs 29/34 (85,3%), [177] 125/127 (98,4%) vs 42/47 (89,4%), suma: 208/213 (97,7%) vs 91/102 (89,2%) meta-analiza: [Cochran Q=1,72 (df=2) p=0,42; model fixed]; proporcja: 0,97 [95% CI: 0,95; 0,99] # Opsono-23F</p> <p>[169] 25/25 (100%) vs 25/25 (100%), [172] 67/68 (98,5%) vs 33/35 (91,4%), [177] 135/137 (98,5%) vs 57/57 (100%), suma: 227/230 (98,7%) vs 114/117 (97,4%) meta-analiza: [Cochran Q=0,17 (df=2) p=0,92; model fixed]; proporcja: 0,98 [95% CI: 0,96; 0,995] # Opsono-6A</p> <p>[169] 14/19 (73,3%) vs 12/19 (73,2%), [172] 50/61 (72,0%) vs 28/34 (82,4%), [177] 74/126 (58,7%) vs 28/48 (58,3%), suma: 138/206 (67,0%) vs 68/101 (67,3%) meta-analiza: [Cochran Q=10,98 (df=2) p=0,004; model random]; proporcja: 0,71 [95% CI: 0,53; 0,86] #</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.

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
			<p>Opsono-19A [169] 14/23 (60,9%) vs 5/19 (26,3%), [172] 52/67 (77,6%) vs 30/35 (85,7%), [177] 96/134 (71,6%) vs 45/54 (83,3%), suma: 162/224 (72,3%) vs 80/108 (74,1%) meta-analiza: [Cochran Q=2,44 (df=2) p=0,30; model fixed]; proporcja: 0,72 [95% CI: 0,66; 0,78] #</p> <p>BEZPIECZEŃSTWO grupa badana (dawka uzupełniająca szczepionki PHiD-CV) vs grupa kontrolna (2. dawka wyrównująca) [n/N (%)] Rezygnacje z badania: ogółem: [169] 2/84 (2,4%) vs 6/79 (7,6%), [172] 1/69 (1,4%) vs 0/36 (0%), [177] 1/141 (0,7%) vs 3/69 (4,3%), suma: 5/294 (1,7%) vs 9/184 (4,9%) meta-analiza: [Cochran Q=3,64 (df=2) p=0,16; model fixed]; proporcja: 0,04 [95% CI: 0,02; 0,07] # z powodu działań niepożądanych: [169] 0/84 (0%) vs 1/79 (1,3%), [172] 1/69 (1,4%) vs 0/36 (0%), [177] 0/141 (0%) vs 0/69 (0%), suma: 1/294 (0,3%) vs 1/184 (0,5%) meta-analiza: [Cochran Q=1,60 (df=2) p=0,45; model fixed]; proporcja: 0,01 [95% CI: 0,00; 0,03] # z innych powodów niż działania niepożądane czy brak skuteczności klinicznej: [169] 2/84 (2,4%) vs 5/79 (6,3%), [172] 0/69 (0%) vs 0/36 (0%), [177] 1/141 (0,7%) vs 3/69 (4,3%), suma: 3/294 (1,0%) vs 8/184 (4,3%) meta-analiza: [Cochran Q=6,29 (df=2) p=0,04; model random]; proporcja: 0,03 [95% CI: 0,00; 0,08] #</p> <p><i>Działania niepożądane:</i> ogółem: [169] 32/84 (38,1%) vs 36/78 (46,2%), [172] 3/69 (4,3%) vs brak danych, [177] 3/141 (2,1%) vs brak danych, suma: 38/294 (12,9%) vs 36/78 (46,2%) meta-analiza: [Cochran Q=46,39 (df=2) p<0,0001; model random]; proporcja: 0,27 [95% CI: 0,56; 0,57] #</p> <p>ogólnoustrojowe działania niepożądane: [169] 6/84 (7,1%) vs 14/78 (17,9%), [172] 1/69 (1,4%) vs brak danych, [177] 1/141 (0,7%) vs brak danych, suma: 8/294 (2,7%) vs 14/78 (17,9%) meta-analiza: [Cochran Q=13,28 (df=2) p=0,001; model random]; proporcja: 0,08 [95% CI: 0,02; 0,19] #</p> <p>działania niepożądane związane z miejscem iniekcji: [169] 30/84 (35,7%) vs 32/78 (41,0%), [172] 2/69 (2,9%) vs brak danych, [177] 2/141 (1,4%) vs brak danych, suma: 34/294 (11,6%) vs 32/78 (41,0%) meta-analiza: [Cochran Q=45,52 (df=2) p<0,0001; model random]; proporcja: 0,24 [95% CI: 0,04; 0,53] #</p> <p><i>Działania niepożądane związane z miejscem iniekcji:</i> Ból w miejscu iniekcji: [169] 57/84 (67,9%) vs 63/78 (80,8%), [172] 27/69 (39,1%) vs 13/36 (36,1%), [177] 40/141 (28,4%) vs 25/69 (36,2%), suma: 124/294 (42,2%) vs 101/183 (55,2%) meta-analiza: [Cochran Q=28,76 (df=2) p<0,0001; model random]; proporcja: 0,63 [95% CI: 0,39; 0,84] #</p> <p>Zaczerwienienie w miejscu iniekcji: [169] 49/84 (58,3%) vs 52/78 (66,7%), [172] 1/69 (1,4%) vs 1/36 (2,8%), [177] 17/141</p>

18.7. Analiza wyników i wniosków z badań klinicznych o niższej wiarygodności

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
			<p>(12,1%) vs 8/69 (11,6%), suma: 67/294 (22,8%) vs 61/183 (33,3%) meta-analiza: [Cochran Q=115,80 (df=2) p<0,0001; model random]; proporcja: 0,37 [95% CI: 0,03; 0,83] #</p> <p>Obrzek w miejscu iniekcji: [169] 44/84 (52,4%) vs 47/78 (60,3%), [172] 4/69 (5,8%) vs 2/36 (5,6%), [177] 67/141 (47,5%) vs 55/69 (79,7%), suma: 49/294 (16,7%) vs 104/183 (56,8%) meta-analiza: [Cochran Q=69,49 (df=2) p<0,0001; model random]; proporcja: 0,37 [95% CI: 0,07; 0,73] #</p> <p><i>Ogólnoustrojowe działania niepożądane:</i> Ospalność: [169] 33/84 (39,3%) vs 36/78 (46,2%), [172] 2/69 (2,9%) vs 0/36 (0%), [177] 0/141 (0%) vs 1/69 (1,4%), suma: 35/294 (11,9%) vs 37/183 (20,2%) meta-analiza: [Cochran Q=54,37 (df=2) p<0,0001; model random]; proporcja: 0,26 [95% CI: 0,04; 0,59] #</p> <p>Gorączka ≥38°C: [169] 30/84 (35,7%) vs 40/78 (51,3%), [172] 8/69 (11,6%) vs 3/36 (8,3%), [177] 34/141 (24,1%) vs 34/69 (49,3%), suma: 72/294 (24,5%) vs 77/183 (42,1%) meta-analiza: [Cochran Q=29,62 (df=2) p<0,0001; model random]; proporcja: 0,32 [95% CI: 0,12; 0,56] #</p> <p>Drażliwość: [169] 56/84 (66,7%) vs 55/78 (70,5%), [172] 2/69 (2,9%) vs 0/36 (0%), [177] 8/141 (5,7%) vs 6/69 (8,7%), suma: 66/294 (22,4%) vs 61/183 (33,3%) meta-analiza: [Cochran Q=120,79 (df=2) p<0,0001; model random]; proporcja: 0,43 [95% CI: 0,05; 0,88] #</p> <p>Utrata apetytu: [169] 35/84 (41,7%) vs 37/78 (47,4%), [172] 1/69 (1,4%) vs 1/36 (2,8%), [177] 1/141 (0,7%) vs 2/69 (2,9%), suma: 37/294 (0%) vs 40/183 (21,9%) meta-analiza: [Cochran Q=67,81 (df=2) p<0,0001; model random]; proporcja: 0,26 [95% CI: 0,03; 0,62] #</p> <p><i>Ciężkie działania niepożądane:</i> Ogółem: [169] 1/84 (1,2%) vs 0/79 (0%), [172] 1/69 (1,4%) vs 0/36 (0%), [177] 0/141 (0%) vs 0/69 (0%), suma: 2/294 (0,7%) vs 0/184 (0%) meta-analiza: [Cochran Q=1,63 (df=2) p=0,49; model fixed]; proporcja: 0,01 [95% CI: 0,00; 0,03] #</p> <p># meta-analiza obliczona metodą odwróconych wariacji z transformacją arcsin-pierwiastek kwadratowy (transformacja Freeman-Tukey) przez autorów analizy w programie StatsDirect®.</p>
Wnioski	<p>Szczepionka PHiD-CV okazała się immunogenna, zarówno podawana jako dawka uzupełniająca w schemacie 3+1, jak i podawana w formie 2 dawek wyrównujących. Wszystkie dzieci osiągnęły zakładane minimalne (≥0,2 µg/mL) stężenie ochronne przeciwciał: anty-1, anty-4, anty-18C, anty-19F, oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥8 przeciwciał: anty-4, anty-5, anty-7F, anty-9V, po dawce uzupełniającej. Jedynie nieliczne dzieci nie osiągnęły zakładanego minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał: anty-5 (0,4%), anty-6B (2,1%), anty-7F (0,4%), anty-9V (0,3%), anty-14 (0,3%), anty-23F (0,7%), anty-6A (25,4%), anty-19A (14,4%), oraz aktywności opsonofagocytarną w mianie ≥8 przeciwciał: anty-1 (2,2%), anty-6B (2,7%), anty-14 (0,5%), anty-18C (2,5%), anty-19F (2,3%), anty-23F (1,3%), anty-6A (33,0%), anty-19A (27,7%). Ponadto, szczepionka PHiD-CV była bezpieczna i dobrze tolerowana przez dzieci, wywołując działania niepożądane typowe dla szczepionek. Podsumowując, przeprowadzona meta-analiza potwierdziła immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki PHiD-CV podawanej w schemacie szczepień 3+1.</p>		
[178] Badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-062 BST: 037, [179] NCT01030822			
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy III, przeprowadzone na terenie 4	Populacja zdrowych dzieci w wieku 9–18 miesięcy życia w trakcie szczepienia uzupełniającego lub wyrównującego:	Grupa badana I: 10-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (PHiD-CV) podawana w schemacie 3 szczepień pierwotnych w 6., 10. i	<p style="text-align: center;">IMMUNOGENNOŚĆ</p> <p style="text-align: center;"><i>Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,20 µg/mL [n/N (%)]:</i></p> <p>Anty-1: grupa I: 79/80 (98,8%), grupa II: 60/61 (98,4%), R8=1,00 [95% CI: 0,95; 1,08], p>0,05,</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.

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
<p>ośrodków klinicznych w Indiach oceniające bezpieczeństwo stosowania oraz immunogenność 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) w populacji dzieci w wieku 9-18 miesięcy życia.</p> <p>Podtyp badania: IIC.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Sponsor: GSK.</p>	<p>N= 282.</p> <p>Liczba dzieci, które ukończyły badanie: N= 201 (71,3%)*.</p>	<p>14. tygodniu życia + dawka uzupełniająca w 9.-12. miesiącu życia,</p> <p>Grupa badana II: 10-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (PHiD-CV) podawana w schemacie 3 szczepień pierwotnych w 6., 10. i 14. tygodniu życia + dawka uzupełniająca w 15.-18. miesiącu życia,</p> <p>Grupa kontrolna: 10-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (PHiD-CV) podawana w schemacie 2 szczepień pierwotnych + dawka uzupełniająca w 2. roku życia.</p> <p>Oceny immunogenności dokonano na podstawie laboratoryjnego badania próbek krwi pobranych przed wykonaniem pierwszej iniekcji, 1 miesiąc po przyjęciu 2. dawki pierwotnej oraz przed przyjęciem dawki uzupełniającej i 1 miesiąc po jej przyjęciu.</p> <p>Działania niepożądane związane z miejscem iniekcji oceniono w trakcie 7 dni po wykonaniu każdego ze szczepień, pozostałe działania niepożądane zgłaszano w ciągu 31 dni po przyjęciu szczepionki.</p>	<p>Anty-4: grupa I: 79/81 (97,5%), grupa II: 63/63 (100%), RB=0,98 [95% CI: 0,92; 1,05], p>0,05,</p> <p>Anty-5: grupa I: 80/81 (98,8%), grupa II: 61/62 (98,4%), RB=1,00 [95% CI: 0,95; 1,08], p>0,05,</p> <p>Anty-6B: grupa I: 78/81 (96,3%), grupa II: 61/64 (93,8%), RB=1,01 [95% CI: 0,93; 1,11], p>0,05,</p> <p>Anty-7F: grupa I: 79/81 (97,5%), grupa II: 63/63 (100%), RB=0,98 [95% CI: 0,92; 1,05], p>0,05,</p> <p>Anty-9V: grupa I: 79/81 (97,5%), grupa II: 63/64 (98,4%), RB=0,99 [95% CI: 0,93; 1,07], p>0,05,</p> <p>Anty-14: grupa I: 80/81 (98,8%), grupa II: 63/64 (98,4%), RB=1,00 [95% CI: 0,95; 1,08], p>0,05,</p> <p>Anty-18C: grupa I: 79/81 (97,5%), grupa II: 63/63 (100%), RB=0,98 [95% CI: 0,92; 1,05], p>0,05,</p> <p>Anty-19F: grupa I: 79/81 (97,5%), grupa II: 63/64 (98,4%), RB=0,99 [95% CI: 0,93; 1,07], p>0,05,</p> <p>Anty-23F: grupa I: 78/81 (94,3%), grupa II: 62/63 (98,4%), RB=0,98 [95% CI: 0,91; 1,06], p>0,05,</p> <p>Anty-6A: grupa I: 67/81 (82,7%), grupa II: 51/62 (82,3%), RB=1,01 [95% CI: 0,86; 1,19], p>0,05,</p> <p>Anty-19A: grupa I: 67/81 (82,7%), grupa II: 56/64 (87,5%), RB=0,95 [95% CI: 0,82; 1,10], p>0,05.</p> <p><i>Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 przeciwciał [n/N (%)]:</i></p> <p>Opsono-1: grupa I: 77/79 (97,5%), grupa II: 57/58 (98,3%), RB=0,99 [95% CI: 0,93; 1,08], p>0,05,</p> <p>Opsono-4: grupa I: 79/79 (100%), grupa II: 58/58 (100%), RB=1,00 [95% CI: 0,95; 1,07]^, p>0,05,</p> <p>Opsono-5: grupa I: 78/79 (98,7%), grupa II: 57/58 (98,3%), RB=1,00 [95% CI: 0,95; 1,09], p>0,05,</p> <p>Opsono-6B: grupa I: 77/79 (97,5%), grupa II: 53/57 (93,0%), RB=1,05 [95% CI: 0,97; 1,17], p>0,05,</p> <p>Opsono-7F: grupa I: 79/79 (100%), grupa II: 57/57 (100%), RB=1,00 [95% CI: 0,95; 1,07]^, p>0,05,</p> <p>Opsono-9V: grupa I: 79/79 (100%), grupa II: 58/58 (100%), RB=1,00 [95% CI: 0,95; 1,07]^, p>0,05,</p> <p>Opsono-14: grupa I: 78/79 (98,7%), grupa II: 57/57 (100%), RB=0,99 [95% CI: 0,94; 1,07], p>0,05,</p> <p>Opsono-18C: grupa I: 78/79 (98,7%), grupa II: 57/58 (98,3%), RB=1,00 [95% CI: 0,95; 1,09], p>0,05,</p> <p>Opsono-19F: grupa I: 76/78 (97,4%), grupa II: 57/58 (98,3%), RB=0,99 [95% CI: 0,93; 1,07], p>0,05,</p> <p>Opsono-23F: grupa I: 77/79 (97,5%), grupa II: 56/58 (96,6%), RB=1,01 [95% CI: 0,94; 1,11], p>0,05,</p> <p>Opsono-6A: grupa I: 58/79 (73,4%), grupa II: 44/57 (77,2%), RB=0,95 [95% CI: 0,78; 1,17], p>0,05,</p> <p>Opsono-19A: grupa I: 60/78 (76,9%), grupa II: 50/57 (87,7%), RB=0,88 [95% CI: 0,74; 1,03], p>0,05.</p> <p>BEZPIECZEŃSTWO</p>

18.7. Analiza wyników i wniosków z badań klinicznych o niższej wiarygodności

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
			<p><i>Rezygnacje z badania [n/N (%)]:</i> ogółem: grupa I: 31/100 (31,0), grupa II: 24/95 (25,3), RR=1,23 [95% CI: 0,78; 1,93], p>0,05</p> <p>z powodu działań niepożądanych: grupa I: 0/100 (0), grupa II: 0/95 (0), RR=0,95 [95% CI: 0,06; 16,37], p>0,05^.</p> <p>Działania niepożądane w miejscu iniekcji [n/N (%)]: <i>ból:</i> grupa I: 31/93 (33,3), grupa II: 25/85 (29,4), RR=1,13 [95% CI: 0,74; 1,76], p>0,05, <i>zaczerwienienie:</i> grupa I: 16/93 (17,2), grupa II: 12/85 (14,1%), RR=1,22 [95% CI: 0,62; 2,41], p>0,05, <i>obrzęk:</i> grupa I: 14/93 (15,1), grupa II: 14/85 (16,5), RR=0,91 [95% CI: 0,47; 1,78], p>0,05.</p> <p>Ogólne działania niepożądane: <i>senność:</i> grupa I: 5/92 (5,4), grupa II: 4/85 (4,7), RR=1,15 [95% CI: 0,35; 3,87], p>0,05, <i>drażliwość:</i> grupa I: 19/92 (20,7), grupa II: 9/85 (10,6), RR=1,95 [95% CI: 0,96; 4,04], p>0,05, <i>utrata apetytu:</i> grupa I: 14/92 (8,6), grupa II: 9/85 (10,6), RR=1,44 [95% CI: 0,67; 3,11], p>0,05, <i>gorączka ≥37,5°C:</i> grupa I: 20/92 (21,7), grupa II: 13/85 (15,3), RR=1,42 [95% CI: 0,77; 2,67], p>0,05.</p> <p>Działania niepożądane zgłaszane po przyjęciu dawki uzupełniającej: <i>ogółem:</i> grupa I: 7/100 (7,0), grupa II: 1/95 (1,1), RR=6,65 [95% CI: 1,10; 41,09], p<0,05, NNH=17 [95% CI: 8; 210].</p> <p>Ciężkie działania niepożądane: <i>ogółem:</i> grupa I: 2/100 (2,0), grupa II: 0/95 (0), Peto OR=7,10 [95% CI: 0,60; 11,80], p>0,05.</p>
Wnioski	Na podstawie danych przedstawionych powyżej można stwierdzić, że 10-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa jest immunogenna oraz bezpieczna i dobrze tolerowana przez dzieci, zarówno gdy dawka uzupełniająca jest podawana między 9.-12., jak i 15.-18. miesiącem życia dzieci.		

RB/Peto OR – parametry obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych.

18.7.2.3. PHiD-CV bez grupy kontrolnej (schemat 3+0) - meta-analiza

Tabela 299. Charakterystyka i meta-analiza wyników badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczących 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) – badania bez grupy kontrolnej lub komparatora (technologii opcjonalnej).

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
[180] Badanie 10PN-PD-DIT-029, [181] Ruiz-Palacios G., et al. 2011, [182]-[183] NCT00489554			Meta-analiza wyników badań [180], [184]

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.

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
<p>Badanie bez zamaskowania (<i>open label</i>) fazy III, przeprowadzone bez grupy kontrolnej na terenie 2 ośrodków klinicznych w Meksyku, oceniające immunogenność oraz bezpieczeństwo 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) podawanej wraz ze szczepionkami Infanrix® hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib) oraz Rotarix®.</p> <p>Sponsor: GSK Podtyp badania: IIC Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p>	<p>Populacja zdrowych dzieci urodzonych między 36. a 42. tygodniem ciąży w wieku 6–12 tygodni (42–90 dni) życia w trakcie pierwszego szczepienia: N= 230.</p> <p>Liczba dzieci zarejestrowanych: N=230.</p> <p>Liczba dzieci, które ukończyły badanie: N=226/230 (98,3%).</p>	<p>Grupa badana: 10-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (PHiD-CV) podawana wraz ze szczepionką DTPa-HBV-IPV/Hib i szczepionką Infanrix® w schemacie 3 szczepień pierwotnych w 2., 4. i 6. miesiącu życia oraz szczepionka Rotarix® podana w 2. i 4. miesiącu życia.</p> <p>Oceny immunogenności dokonano na podstawie badania laboratoryjnego próbek krwi pobranych przed wykonaniem iniekcji miesiąc po przyjęciu dawek pierwotnych.</p> <p>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>IMMUNOGENNOŚĆ grupa badana (szczepionka PHiD-CV) [n/N (%)] <i>Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,20 µg/mL*:</i></p> <p>Anty-1 [180] 219/219 (100%), [184] 219/219 (100%); suma: 438/438 (100%) meta-analiza [Cochran Q=8,68E-29 (df=1) p>0,9999; model fixed]; proporcja: 1,00 [95% CI: 0,99; 0,999] #</p> <p>Anty-4 [180] 218/218 (100%), [184] 218/219 (99,5%); suma: 436/437 (99,5%) meta-analiza: [Cochran Q=0,998 (df=1) p=0,32; model fixed]; proporcja: 1,00 [95% CI: 0,99; 0,999] #</p> <p>Anty-5 [180] 218/218 (100%), [184] 219/219 (100%); suma: 437/437 (100%) meta-analiza: [Cochran Q=0,000003 (df=1) p=0,999; model fixed]; proporcja: 1,00 [95% CI: 0,99; 0,999] #</p> <p>Anty-6B [180] 203/218 (88,9%), [184] 209/219 (95,4%); suma: 412/437 (94,3%) meta-analiza: [Cochran Q=1,06 (df=1) p=0,30; model fixed]; proporcja: 0,94 [95% CI: 0,92; 0,96] #</p> <p>Anty-7F [180] 218/218 (100%), [184] 219/219 (100%); suma: 437/437 (100%) meta-analiza: [Cochran Q=0,000003 (df=1) p=0,999; model fixed]; proporcja: 1,00 [95% CI: 0,99; 0,999] #</p> <p>Anty-9V [180] 218/218 (100%), [184] 219/219 (100%); suma: 437/437 (100%) meta-analiza: [Cochran Q=0,000003 (df=1) p=0,999; model fixed]; proporcja: 1,00 [95% CI: 0,99; 0,999] #</p> <p>Anty-14 [180] 216/218 (99,1%), [184] 218/219 (99,5%); suma: 434/437 (99,3%) meta-analiza: [Cochran Q=0,28 (df=1) p=0,60; model fixed]; proporcja: 0,99 [95% CI: 0,98; 0,998] #</p> <p>Anty-18C [180] 218/219 (99,5%), [184] 219/219 (100%); suma: 437/438 (99,8%) meta-analiza: [Cochran Q=1,00 (df=1) p=0,32; model fixed]; proporcja: 1,00 [95% CI: 0,99; 0,999] #</p> <p>Anty-19F [180] 217/219 (99,1%), [184] 219/219 (100%); suma: 436/438 (99,5%) meta-analiza: [Cochran Q=2,31 (df=1) p=0,13; model fixed]; proporcja: 1,00 [95% CI: 0,99; 0,999] #</p> <p>Anty-23F [180] 207/218 (95,0%), [184] 212/218 (97,2%); suma: 419/436 (96,1%) meta-analiza: [Cochran Q=1,48 (df=1) p=0,22; model fixed]; proporcja: 0,96 [95% CI: 0,94; 0,98] #</p> <p>Anty-6A [180] 129/219 (38,9%), [184] 172/219 (78,5%); suma: 301/438 (68,7%) meta-analiza: [Cochran Q=19,97 (df=1) p<0,0001; model random]; proporcja: 0,69 [95% CI: 0,49; 0,86] #</p> <p>Anty-19A [180] 121/219 (55,3%), [184] 141/218 (66,7%); suma: 262/437 (60,0%) meta-analiza: [Cochran Q=4,04 (df=1) p=0,04; model random]; proporcja: 0,60 [95% CI: 0,51; 0,69] #</p> <p><i>Aktywność opsonofagocytna przeciwciał ≥8 (przeciwko antygenom pneumokokowym):</i> Opsono-1 [180] 83/97 (85,6%), [184] 98/102 (96,1%); suma: 181/199 (91,0%)</p>
<p>[184] Badanie 10PN-PD-DIT-031, [185]-[186] NCT00533507, [187] Lin T.Y., et al. 2012</p>			

18.7. Analiza wyników i wniosków z badań klinicznych o niższej wiarygodności

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
<p>Badanie bez zamaskowania (<i>open label</i>) fazy III, przeprowadzone bez grupy kontrolnej na terenie 3 ośrodków klinicznych na Tajwanie, oceniające immunogenność oraz bezpieczeństwo 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) podawanej wraz ze szczepionkami Infanrix® hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib) oraz Rotarix®.</p> <p>Sponsor: GSK Podtyp badania: IIC Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p>	<p>Populacja zdrowych dzieci w wieku 6–8 tygodni (42–62 dni) życia w trakcie pierwszego szczepienia: N=230.</p> <p>Liczba dzieci zarejestrowanych: N=230.</p> <p>Liczba dzieci, które ukończyły badanie: N=229/230 (99,6%).</p>	<p><u>Grupa badana:</u> 10-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (PHiD-CV) podawana wraz z szczepionką DTPa-HBV-IPV/Hib i szczepionką Infanrix® hexa w schemacie 3 szczepień pierwotnych w 1,5., 3. i 6. miesiącu życia oraz szczepionka Rotarix® w 1,5. i 3. miesiącu życia.</p> <p>Oceny immunogenności dokonano na podstawie badania laboratoryjnego próbek krwi pobranych przed wykonaniem iniekcji miesiąc po przyjęciu dawek pierwotnych.</p> <p>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>meta-analiza: Cochran Q=6,84 (df=1) p=0,09; model random; proporcja: 0,91 [95% CI: 0,78; 0,99] #</p> <p>Opsono-4 [180] 93/97 (95,9%), [184] 103/103 (100%); suma: 196/200 (98,0%)</p> <p>meta-analiza: Cochran Q=5,60 (df=1) p=0,02; model random; proporcja: 0,98 [95% CI: 0,92; 0,999] #</p> <p>Opsono-5 [180] 93/94 (98,9%), [184] 101/102 (99,0%); suma: 194/196 (99,0%)</p> <p>meta-analiza: [Cochran Q=0,005 (df=1) p=0,94; model fixed]; proporcja: 0,99 [95% CI: 0,96; 0,997] #</p> <p>Opsono-6B [180] 76/96 (79,2%), [184] 89/102 (87,3%); suma: 165/198 (85,3%)</p> <p>meta-analiza: [Cochran Q=2,30 (df=1) p=0,13; model fixed]; proporcja: 0,83 [95% CI: 0,78; 0,88] #</p> <p>Opsono-7F [180] 96/96 (100%), [184] 103/103 (100%); suma: 199/199 (100%)</p> <p>meta-analiza: [Cochran Q=0,001 (df=1) p=0,98; model fixed]; proporcja: 1,00 [95% CI: 0,99; 0,999] #</p> <p>Opsono-9V [180] 96/96 (100%), [184] 98/98 (100%); suma: 194/194 (100%)</p> <p>meta-analiza: [Cochran Q=0,0001 (df=1) p=0,99; model fixed]; proporcja: 1,00 [95% CI: 0,99; 0,999] #</p> <p>Opsono-14 [180] 93/94 (98,9%), [184] 101/102 (99,0%); suma: 194/196 (99,0%)</p> <p>meta-analiza: [Cochran Q=0,005 (df=1) p=0,94; model fixed]; proporcja: 0,99 [95% CI: 0,96; 0,997] #</p> <p>Opsono-18C [180] 91/94 (96,8%), [184] 99/101 (98,0%); suma: 190/195 (97,4%)</p> <p>meta-analiza: [Cochran Q=0,26 (df=1) p=0,61; model fixed]; proporcja: 0,97 [95% CI: 0,94; 0,99] #</p> <p>Opsono-19F [180] 90/92 (97,8%), [184] 101/103 (98,1%); suma: 191/195 (97,9%)</p> <p>meta-analiza: [Cochran Q=0,02 (df=1) p=0,90; model fixed]; proporcja: 0,97 [95% CI: 0,95; 0,99] #</p> <p>Opsono-23F [180] 90/95 (94,7%), [184] 98/102 (96,1%); suma: 188/197 (95,4%)</p> <p>meta-analiza: [Cochran Q=0,19 (df=1) p=0,66; model fixed]; proporcja: 0,95 [95% CI: 0,92; 0,98] #</p> <p>Opsono-6A [180] 69/91 (75,8%), [184] 87/97 (89,7%); suma: 156/188 (83,0%)</p> <p>meta-analiza: [Cochran Q=6,42 (df=1) p=0,01; model random]; proporcja: 0,83 [95% CI: 0,68; 0,94] #</p> <p>Opsono-19A [180] 19/81 (33,5%), [184] 48/97 (29,2%); suma: 67/178 (36,6%)</p> <p>meta-analiza: [Cochran Q=13,11 (df=1) p=0,0003; model random]; proporcja: 0,36 [95% CI: 0,14; 0,62] #</p> <p>BEZPIECZEŃSTWO grupa badana (szczepionka PHiD-CV) [n/N (%)] <i>Rezygnacje z badania:</i></p> <p>ogółem: [180] 4/230 (1,7%), [184] 1/230 (0,4%); suma: 5/460 (1,1%)</p> <p>meta-analiza: [Cochran Q=1,68 (df=1) p=0,19; model fixed]; proporcja: 0,01 [95% CI: 0,00; 0,02] #</p> <p>z powodu działań niepożądanych: [180] 2/230 (0,9%), [184] 0/230 (0%); suma: 2/460 (0,4%)</p> <p>meta-analiza: [Cochran Q=2,31 (df=1) p=0,13; model fixed]; proporcja: 0,005 [95% CI: 0,001; 0,013] #</p> <p>z innych powodów niż działania niepożądane czy brak skuteczności klinicznej: [180] 2/230 (0,9%), [184] 1/230 (0,4%); suma: 3/460 (0,7%)</p> <p>meta-analiza: [Cochran Q=0,27 (df=1) p=0,60; model fixed]; proporcja: 0,01 [95% CI: 0,00; 0,02] #</p>
<p>[189] Ruiz-Palacios G., et al. 2013; [190] NCT00758264</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.

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
<p>Randomizowane badanie, bez zamaskowania, w którym uczestniczyły dzieci z badań [180]-[183] i [184]-[187]. Celem badania była ocena immunogenności bezpieczeństwa ko-administracji szczepionki PHiD-CV, jako dawki uzupełniającej, z nową szczepionką przeciw meningokokom. Sponsor: GSK Podtyp badania: IIA</p>	<p>Populacja zdrowych dzieci w wieku 12-23 miesięcy życia: N=363. Liczba dzieci zarejestrowanych: N=363. Liczba dzieci, które ukończyły badanie: N=357/363 (98,3).</p>	<p><u>Grupa badana I:</u> 10-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (PHiD-CV) podawana jako dawka uzupełniająca między 12-23 miesiącem życia wraz ze szczepionką przeciw meningokokom.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> 10-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (PHiD-CV) podawana jako dawka uzupełniająca między 12-23 miesiącem życia, 1 miesiąc przed zaszczepieniem szczepionką przeciw meningokokom.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> 10-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (PHiD-CV) podawana jako dawka uzupełniająca między 12-23 miesiącem życia, 1 miesiąc przed zaszczepieniem szczepionką przeciw meningokokom.</p> <p>Oceny immunogenności szczepionek dokonano na podstawie badania laboratoryjnego próbek krwi pobranych przed wykonaniem iniekcji miesiąc po przyjęciu dawek pierwotnych. 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>Ze względu na inny cel badania jego wyników nie uwzględniono w niniejszej analizie.</p>	<p><i>Działania niepożądane:</i></p> <p><i>Działania niepożądane związane z miejscem iniekcji:</i></p> <p>Ból w miejscu iniekcji: [180] 196/230 (85,2%), [184] 146/230 (63,5%); suma: 342/460 (74,3%) meta-analiza: [Cochran Q=29,51 (df=1) p<0,0001; model random]; proporcja: 0,75 [95% CI: 0,51; 0,93] #</p> <p>Zaczerwienienie w miejscu iniekcji: [180] 91/230 (39,6%), [184] 144/230 (62,6%); suma: 235/460 (51,1%) meta-analiza: [Cochran Q=24,77 (df=1) p<0,0001; model random]; proporcja: 0,51 [95% CI: 0,29; 0,73] #</p> <p>Obrzęk w miejscu iniekcji: [180] 178/230 (77,4%), [184] 139/230 (60,4%); suma: 317/460 (68,9%) meta-analiza: [Cochran Q=15,61 (df=1) p<0,0001; model random]; proporcja: 0,69 [95% CI: 0,52; 0,84] #</p> <p><i>Ogólnoustrojowe działania niepożądane:</i></p> <p>Ospałość: [180] 156/230 (67,8%), [184] 190/230 (82,6%); suma: 346/460 (75,2%) meta-analiza: [Cochran Q=13,66 (df=1) p=0,0002; model random]; proporcja: 0,75 [95% CI: 0,60; 0,88] #</p> <p>Gorączka ≥37,5°C: [180] 147/230 (63,9%), [184] 153/230 (66,5%); suma: 300/460 (65,2%) meta-analiza: [Cochran Q=0,34 (df=1) p=0,56; model fixed]; proporcja: 0,65 [95% CI: 0,61; 0,69] #</p> <p>Drażliwość: [180] 198/230 (86,1%), [184] 203/230 (88,3%); suma: 401/460 (87,2%) meta-analiza: [Cochran Q=0,48 (df=1) p=0,49; model fixed]; proporcja: 0,87 [95% CI: 0,84; 0,90] #</p> <p>Utrata apetytu: [180] 113/230 (49,1%), [184] 159/230 (69,1%); suma: 272/460 (59,1%) meta-analiza: [Cochran Q=19,24 (df=1) p<0,0001; model random]; proporcja: 0,59 [95% CI: 0,39; 0,78] #</p> <p>Biegunka: [180] 55/230 (23,9%), [184] 7/230 (3,0%); suma: 62/460 (13,5%) meta-analiza: [Cochran Q=50,68 (df=1) p<0,0001; model random]; proporcja: 0,12 [95% CI: 0,00; 0,39] #</p> <p>Wymioty: [180] 56/230 (24,3%), [184] 55/230 (23,9%); suma: 111/460 (24,1%) meta-analiza: [Cochran Q=0,01 (df=1) p=0,91; model fixed]; proporcja: 0,24 [95% CI: 0,20; 0,29] #</p> <p><i>Ciężkie działania niepożądane:</i></p> <p>Ogółem: [180] 15/230 (6,5%), [184] 15/230 (6,5%); suma: 30/460 (6,5%) meta-analiza: [Cochran Q=0,0 (df=1) p>0,9999; model fixed]; proporcja: 0,07 [95% CI: 0,05; 0,09] #</p> <p>zakończone zgonem: [180] 1/230 (0,4%), [184] 0/230 (0%); suma: 1/460 (0,2%) meta-analiza: [Cochran Q=1,00 (df=1) p=0,32; model fixed]; proporcja: 0,003 [95% CI: 0,000; 0,010] #</p>
Wnioski	<p>Szczepionka PHiD-CV okazała się immunogenna w schemacie 3+0, wszystkie dzieci osiągnęły zakładane minimalne (≥0,2 µg/mL) stężenie ochronne przeciwciał: anty-1, anty-5, anty-7F, anty-9V, oraz aktywność opsonofagocyтарną w mianie ≥8 przeciwciał: anty-7F, anty-9V. Jedyne nieliczne dzieci nie osiągnęły zakładanego minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał: anty-4 (0,5%), anty-6B (5,7%), anty-14 (0,7%), anty-18C (0,2%), anty-19F (0,5%), anty-23F (3,9%), anty-6A (31,3%), anty-19A (40,0%), oraz aktywności opsonofagocyтарnej w mianie ≥8 przeciwciał: anty-1 (9,0%), anty-4 (2,0%), anty-5 (1,0%), anty-6B (16,7%), anty-14 (1,0%), anty-18C (2,6%), anty-19F (2,1%), anty-23F (4,6%), anty-6A (17,0%), anty-19A (63,4%). Ponadto, szczepionka PHiD-CV była bezpieczna i dobrze tolerowana przez dzieci, wywołując działania niepożądane typowe dla szczepionek.</p> <p>Podsumowując, szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 okazała się immunogenna i bezpieczna.</p>		

meta-analiza obliczona metodą odwróconych wariancji z transformacją arcsin-pierwiastek kwadratowy (transformacją Freeman-Tukey) przez autorów analizy w programie StatsDirect®.

18.7.1.3. PHiD-CV bez komparatora/ technologii opcjonalnej (różne schematy szczepień)

Tabela 300. Charakterystyka i wyniki badania klinicznego o niższej wiarygodności dotyczącego 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) – badanie kliniczne bez komparatora.

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
[190] 10PN-PD-DIT-013, [191] Vesikari T., et al. 2011, [192] NCT00345358			
<p>Randomizowane badanie bez zamaskowania (<i>open label</i>), fazy III, przeprowadzone na terenie 10 ośrodków klinicznych w Finlandii, oceniające immunogenność oraz bezpieczeństwo 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) podawanej w różnych schematach szczepień w różnych grupach wiekowych dzieci.</p> <p>Sponsor: GSK Podtyp badania: IIA</p>	<p>Populacja zdrowych dzieci w wieku 9–12 tygodni (63–93 dni) w grupie 1., 7–11 miesięcy w grupie 2., 12–23 miesięcy w grupie 3., co najmniej 24 miesięcy życia w grupie 4. w trakcie pierwszego szczepienia.</p> <p>Liczba dzieci zrandomizowanych: grupa 1: N=150, grupa 2: N=150, grupa 3: N=150, grupa 4: N=150.</p> <p>Liczba dzieci, które ukończyły badanie: grupa 1: N=145/150 (96,7%), grupa 2: N=146/150 (97,3%), grupa 3: N=142/150 (94,7%), grupa 4: N=148/150 (98,7%).</p> <p>Dawka uzupełniająca Liczba dzieci zrandomizowanych: grupa 1: N=145, grupa 2: N=145.</p> <p>Liczba dzieci, które ukończyły badanie: grupa 1: N=141/145 (97,2%), grupa 2: N=145/145 (100%).</p>	<p><u>Grupa badana:</u> 10-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (PHiD-CV) podawana w schemacie: grupa 1: 3 dawek szczepień pierwotnych w 3., 4. i 5. miesiącu życia oraz dawka uzupełniająca w 12.-15. miesiącu życia w grupie dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy, grupa 2: 2 dawek szczepień pierwotnych w 7. i 11. miesiącu życia oraz dawka uzupełniająca w 12.-15. miesiącu życia w grupie dzieci w wieku 7-11 miesięcy, grupa 3: 2 dawek szczepień pierwotnych w 12. i 23. miesiącu życia w grupie dzieci w wieku 12-23 miesięcy, grupa 4: 1 szczepienia w grupie dzieci w wieku co najmniej 24 miesięcy.</p> <p>Oceny immunogenności dokonano na podstawie badania laboratoryjnego próbek krwi pobranych przed wykonaniem iniekcji miesiąc po przyjęciu dawek pierwotnych.</p> <p>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 style="text-align: center;">IMMUNOGENNOŚĆ [n/N (%)] <i>Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ [n/N (%)]</i> <i>szczepienia pierwotne:</i></p> <p>Anty-1: grupa 1: 128/131 (97,7%), grupa 2: 135/135 (100%), grupa 3: 132/133 (99,2%), grupa 4: 135/140 (96,4%), Anty-4: grupa 1: 128/131 (97,7%), grupa 2: 135/135 (100%), grupa 3: 133/133 (100%), grupa 4: 140/140 (100%), Anty-5: grupa 1: 130/131 (99,2%), grupa 2: 134/135 (99,3%), grupa 3: 131/133 (98,5%), grupa 4: 135/138 (97,8%), Anty-6B: grupa 1: 95/131 (72,5%), grupa 2: 69/135 (51,1%), grupa 3: 108/133 (71,2%), grupa 4: 96/140 (68,6%), Anty-7F: grupa 1: 130/131 (99,2%), grupa 2: 135/135 (100%), grupa 3: 133/133 (100%), grupa 4: 140/140 (100%), Anty-9V: grupa 1: 128/131 (97,7%), grupa 2: 129/135 (95,6%), grupa 3: 131/133 (97,7%), grupa 4: 132/140 (94,3%), Anty-14: grupa 1: 130/131 (99,2%), grupa 2: 132/135 (97,8%), grupa 3: 132/133 (99,2%), grupa 4: 127/139 (91,4%), Anty-18C: grupa 1: 127/131 (96,9%), grupa 2: 135/135 (100%), grupa 3: 133/133 (100%), grupa 4: 140/140 (100%), Anty-19F: grupa 1: 122/130 (93,8%), grupa 2: 129/135 (95,6%), grupa 3: 131/133 (98,5%), grupa 4: 140/140 (100%), Anty-23F: grupa 1: 114/131 (87,0%), grupa 2: 95/135 (70,4%), grupa 3: 122/133 (91,7%), grupa 4: 93/139 (66,9%), Anty-6A: grupa 1: 40/132 (30,3%), grupa 2: 22/135 (16,3%), grupa 3: 70/133 (52,6%), grupa 4: 65/138 (47,1%), Anty-19A: grupa 1: 34/131 (26,0%), grupa 2: 41/135 (30,4%), grupa 3: 121/133 (91,0%), grupa 4: 116/138 (84,1%).</p> <p style="text-align: center;"><i>szczepienie uzupełniające:</i></p> <p>Anty-1: grupa 1: 137/137 (100%), grupa 2: 114/114 (100%), Anty-4: grupa 1: 137/137 (100%), grupa 2: 114/114 (100%), Anty-5: grupa 1: 136/137 (99,3%), grupa 2: 114/114 (100%), Anty-6B: grupa 1: 132/137 (96,4%), grupa 2: 110/114 (96,5%), Anty-7F: grupa 1: 137/137 (100%), grupa 2: 114/114 (100%), Anty-9V: grupa 1: 137/137 (100%), grupa 2: 114/114 (100%), Anty-14: grupa 1: 137/137 (100%), grupa 2: 114/114 (100%), Anty-18C: grupa 1: 137/137 (100%), grupa 2: 114/114 (100%), Anty-19F: grupa 1: 134/137 (97,8%), grupa 2: 112/114 (98,2%), Anty-23F: grupa 1: 136/137 (99,3%), grupa 2: 110/114 (96,5%), Anty-6A: grupa 1: 99/137 (72,3%), grupa 2: 81/114 (71,1%), Anty-19A: grupa 1: 101/137 (73,7%), grupa 2: 97/114 (85,1%).</p> <p><i>Aktywność opsonofagocytna przeciwciał ≥ 8 [n/N (%)]</i> <i>szczepienie pierwotne:</i></p> <p>Opsono-1: grupa 1: 24/44 (54,5%), grupa 2: 22/48 (45,8%), grupa 3: 23/51 (45,1%), grupa 4: 19/41</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.

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
			<p>(46,3%), Opsono-4: grupa 1: 40/41 (97,6%), grupa 2: 45/46 (97,8%), grupa 3: 48/50 (96,0%), grupa 4: 36/36 (100%), Opsono-5: grupa 1: 36/42 (85,7%), grupa 2: 35/46 (76,1%), grupa 3: 42/50 (84,0%), grupa 4: 22/39 (56,4%), Opsono-6B: grupa 1: 29/38 (76,3%), grupa 2: 15/45 (33,3%), grupa 3: 37/49 (75,5%), grupa 4: 22/34 (74,7%), Opsono-7F: grupa 1: 41/43 (95,3%), grupa 2: 45/46 (97,8%), grupa 3: 47/48 (97,9%), grupa 4: 37/38 (97,4%), Opsono-9V: grupa 1: 41/41 (100%), grupa 2: 44/44 (100%), grupa 3: 50/50 (100%), grupa 4: 37/37 (100%), Opsono-14: grupa 1: 41/42 (97,6%), grupa 2: 48/48 (100%), grupa 3: 51/51 (100%), grupa 4: 40/40 (100%), Opsono-18C: grupa 1: 38/41 (92,7%), grupa 2: 46/46 (100%), grupa 3: 51/51 (100%), grupa 4: 38/38 (100%), Opsono-19F: grupa 1: 37/42 (88,1%), grupa 2: 38/43 (88,4%), grupa 3: 47/50 (94,0%), grupa 4: 39/41 (95,1%), Opsono-23F: grupa 1: 35/41 (85,4%), grupa 2: 38/45 (84,4%), grupa 3: 47/49 (95,9%), grupa 4: 37/41 (90,2%), Opsono-6A: grupa 1: 12/41 (29,3%), grupa 2: 41/44 (93,2%), grupa 3: 38/50 (76,0%), grupa 4: 28/35 (80,0%), Opsono-19A: grupa 1: 4/43 (9,3%), grupa 2: 7/45 (15,6%), grupa 3: 25/49 (51,0%), grupa 4: 20/38 (52,6%).</p> <p><i>szczepienie uzupełniające:</i> Opsono-1: grupa 1: 40/48 (83,3%), grupa 2: 36/40 (90,0%), Opsono-4: grupa 1: 48/48 (100%), grupa 2: 38/38 (100%), Opsono-5: grupa 1: 44/47 (95,6%), grupa 2: 39/39 (100%), Opsono-6B: grupa 1: 38/45 (84,4%), grupa 2: 37/40 (92,5%), Opsono-7F: grupa 1: 48/48 (100%), grupa 2: 40/40 (100%), Opsono-9V: grupa 1: 48/48 (100%), grupa 2: 38/38 (100%), Opsono-14: grupa 1: 48/48 (100%), grupa 2: 40/40 (100%), Opsono-18C: grupa 1: 47/48 (97,9%), grupa 2: 38/38 (100%), Opsono-19F: grupa 1: 43/47 (91,5%), grupa 2: 35/38 (92,1%), Opsono-23F: grupa 1: 48/48 (100%), grupa 2: 39/40 (97,5%), Opsono-6A: grupa 1: 34/43 (79,1%), grupa 2: 32/36 (88,9%), Opsono-19A: grupa 1: 15/44 (34,1%), grupa 2: 20/37 (34,1%).</p> <p>BEZPIECZEŃSTWO <i>Rezygnacje z badania:</i> ogółem: grupa 1: 5/150 (3,3%), grupa 2: 4/150 (2,7%), grupa 3: 8/150 (5,3%), grupa 4: 2/150 (1,3%), z powodu działań niepożądanych: grupa 1: 3/150 (3,0%), grupa 2: 1/150 (0,7%), grupa 3: 1/150 (0,7%), grupa 4: 0/150 (0%), z innego powodu niż działania niepożądane czy brak skuteczności klinicznej: grupa 1: 2/150 (1,3%), grupa 2: 3/150 (2,0%), grupa 3: 7/150 (4,7%), grupa 4: 2/150 (1,3%).</p> <p><i>Dawka uzupełniająca:</i> ogółem: grupa 1: 4/145 (2,8%), grupa 2: 0/145 (0%), z powodu działań niepożądanych: grupa 1: 0/145 (0%), grupa 2: 0/145 (0%), z innego powodu niż działania niepożądane czy brak skuteczności klinicznej: grupa 1: 4/145 (2,8%), grupa 2: 0/145 (0,0%).</p>

18.7. Analiza wyników i wniosków z badań klinicznych o niższej wiarygodności

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
			<p>Działania niepożądane w miejscu iniekcji po podaniu dawek podstawowych: <i>ból:</i> grupa 1: 89/149 (59,7%), grupa 2: 63/148 (42,6%), grupa 3: 113/149 (75,8%), grupa 4: 102/148 (68,9%), <i>zaczerwienienie:</i> grupa 1: 90/149 (60,4%), grupa 2: 95/148 (64,2%), grupa 3: 79/149 (53,0%), grupa 4: 65/148 (43,9%), <i>obrzęk:</i> grupa 1: 68/149 (45,6%), grupa 2: 66/148 (44,6%), grupa 3: 59/149 (39,6%), grupa 4: 32/148 (21,6%), Działania niepożądane w miejscu iniekcji po podaniu dawki uzupełniającej: <i>ból:</i> grupa 1: 91/144 (63,2%), grupa 2: 64/145 (44,1%), <i>zaczerwienienie:</i> grupa 1: 80/144 (55,6%), grupa 2: 73/145 (50,3%), <i>obrzęk:</i> grupa 1: 55/144 (38,2%), grupa 2: 45/145 (31,0%), Ogólnoustrojowe działania niepożądane po podaniu 3 dawek podstawowych: <i>senność:</i> grupa 1: 122/149 (81,9%), grupa 2: 92/148 (62,2%), grupa 3: 90/149 (60,4%), grupa 4: 5/148 (3,2%), <i>gorączka $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$:</i> grupa 1: 95/149 (63,8%), grupa 2: 55/148 (37,2%), grupa 3: 47/149 (31,5%), grupa 4: 10/148 (6,8%), <i>drażliwość:</i> grupa 1: 143/149 (96,0%), grupa 2: 112/148 (75,7%), grupa 3: 107/149 (71,8%), grupa 4: 62/148 (41,9%), <i>utrata apetytu:</i> grupa 1: 70/149 (47,0%), grupa 2: 62/148 (41,9%), grupa 3: 62/149 (41,6%), grupa 4: 41/148 (27,7%), Ogólnoustrojowe działania niepożądane po podaniu dawki uzupełniającej: <i>senność:</i> grupa 1: 73/144 (50,7%), grupa 2: 57/145 (39,3%), <i>gorączka $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$:</i> grupa 1: 63/144 (43,8%), grupa 2: 33/145 (22,8%), <i>drażliwość:</i> grupa 1: 109/144 (75,7%), grupa 2: 71/145 (49,0%), <i>utrata apetytu:</i> grupa 1: 57/144 (39,6%), grupa 2: 35/145 (24,1%), Ciężkie działania niepożądane: ogółem: grupa 1: 17/150 (11,3%), grupa 2: 5/150 (3,3%), grupa 3: 2/150 (1,3%), grupa 4: 0/150 (0%). Ciężkie działania niepożądane prowadzące do zgonu: ogółem: grupa 1: 0/150 (0%), grupa 2: 0/150 (0%), grupa 3: 0/150 (0%), grupa 4: 0/150 (0%). Żadne z ciężkich działań niepożądanych nie zostały zakwalifikowane do grupy działań związanych z zastosowaną interwencją oraz żadne nie doprowadziły do zgonu pacjenta.</p>
Wnioski	Wyniki badania wskazują, że szczepionka PHiD-CV jest immunogenna we wszystkich analizowanych grupach, niezależnie od zastosowanego schematu szczepienia oraz grupy wiekowej dzieci. Ponadto, szczepionka PHiD-CV jest dobrze tolerowana, wywołując głównie miejscowe działania niepożądane typowe dla różnych szczepionek.		

* obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

18.7.1.4. PHiD-CV – badania obserwacyjne

Tabela 301. Charakterystyka i wyniki badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczących 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) –

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.

badania obserwacyjne.

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność rzeczywista oraz profil bezpieczeństwa)
Badania obserwacyjne, prospektywne z równoczesną grupą kontrolną; szczepionka PHiD-CV vs brak szczepienia			
[195] Domingues C.M., 2013			
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne z równoczesną grupą kontrolną przeprowadzone w brazylijskich ośrodkach klinicznych, którego celem było oszacowanie częstości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej wśród dzieci szczepionych za pomocą szczepionki przeciw pneumokokowej PHiD-CV, którą w 2010 roku wprowadzono do kalendarza obowiązkowych szczepień ochronnych w Brazylii (abstrakt).</p> <p>Podtyp badania: IIIA.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p>	<p>Populacja zdrowych dzieci poddanych szczepieniu za pomocą szczepionki przeciw pneumokokowej PHiD-CV po 2010 roku.</p>	<p>Grupa badana: 10-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (PHiD-CV/PCV10).</p> <p>Grupa kontrolna: brak szczepienia.</p>	<p>Szczepionkę PHiD-CV podawano w rekomendowanym schemacie, który obejmował 3 dawki pierwotne podawane dzieciom w 2., 4., 6. miesiącu życia i 1 dawkę uzupełniającą w 12. miesiącu życia. Pojedynczą dawkę szczepionki (wyrównującą) oferowano również dzieciom w wieku 12-23 miesięcy, które nie zostały wcześniej zaszczepione. Przypadki występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej (IPD), potwierdzonej laboratoryjnie poprzez izolację szczepów <i>Streptococcus pneumoniae</i> z krwi lub płynu mózgowo-rdzeniowego, były identyfikowane w 10 stanach na obszarze Brazylii. Dane dotyczące szczepień ochronnych uzyskiwano na podstawie kart zdrowia dzieci okazywanych w czasie wizyt domowych. W celu oszacowania skuteczności szczepionki porównywano przypadki dzieci, które kwalifikowały się do podania co najmniej 1 dawki szczepionki PHiD-CV w latach 2010-2011 z populacją dzieci w takim samym wieku jak w przypadku grupy badanej, ale nie poddanych wcześniej szczepieniu. skuteczność szczepionki (VE=1-iloraz szans) analizowano dla wszystkich serotypów pneumokokowych oraz serotypów zawartych w szczepionce PHiD-CV za pomocą regresji logistycznej.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ RZECZYWISTA</p> <p>Do czasu publikacji niniejszych wyników raportowano 135 przypadków wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej wśród dzieci kwalifikujących się do podania szczepionki przeciw pneumokokowej PHiD-CV. Łącznie 66 (49%) przypadków manifestowało się zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, a 82 (61%) przypadków powodowanych było przez szczepionkowe serotypy <i>Streptococcus pneumoniae</i>. Najczęściej izolowanymi serotypami <i>S. pneumoniae</i> były serotypy: 14. (n=41 przypadków), 6B. (n=22) oraz 6A. (n=12). Oszacowana ogólna skuteczność (VE) co najmniej jednej dawki szczepionki PHiD-CV przeciwko wszystkim serotypom pneumokokowym wyniosła 71% (95% CI: 48; 83), natomiast przeciwko serotypom zawartym w szczepionce PHiD-CV – 85% (95% CI: 64; 94).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie oceniano.</p>
Wnioski	<p>Wstępne wyniki niniejszego badania obserwacyjnego wskazują na skuteczność rzeczywistą 10-walentnej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) w zakresie ochrony przed wystąpieniem inwazyjnej choroby pneumokokowej powodowanej przez serotypy <i>S. pneumoniae</i> zawarte w szczepionce PHiD-CV.</p>		
Badania obserwacyjne prospektywne z historyczną grupą kontrolną; szczepionka PHiD-CV vs brak szczepienia			
[194] Jokinen J. et al., 2013			
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne z historyczną grupą kontrolną, przeprowadzone w ośrodkach klinicznych w Finlandii, oceniające częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej w populacji dzieci niepoddanych szczepieniu ochronnemu.</p> <p>Podtyp badania: IIIB.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p>	<p>Populacja zdrowych dzieci urodzonych w okresie pomiędzy styczniem 2008 roku, a majem 2010 roku, które nie zostały poddane szczepieniu za pomocą szczepionki PHiD-CV.</p> <p>Populacja docelowa, N=116 672.</p>	<p>Grupa badana: dzieci niezaszczepione za pomocą szczepionki PHiD-CV w okresie po wprowadzeniu szczepionki do programu szczepień ochronnych. Okres obserwacji wyniósł 2 lata od momentu wprowadzenia szczepionki PHiD-CV do narodowego programu szczepień ochronnych (maj 2010 rok) tj. obejmował lata 2011-2012.</p> <p>Historyczna grupa kontrolna: dzieci niezaszczepione w okresie przed wprowadzeniem szczepionki przeciw pneumokokom do programu szczepień ochronnych (dotyczy dzieci urodzonych w latach 2002-2004 i obserwowanych przez lata 2005-2006; N=140 555) oraz urodzonych</p>	<p>SKUTECZNOŚĆ RZECZYWISTA</p> <p>Częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej potwierdzonej mikrobiologicznie w analizowanej populacji dzieci wyniosła 40,1 na 100 000 osobo-lat (49 przypadków) w roku 2011 oraz 10,7 na 100 000 osobo-lat (13 przypadków) w roku 2012. Redukcja ryzyka względnego wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej w analizowanej populacji dzieci niezaszczepionych wyniosła 17% (95% CI: -14; 41) w roku 2011 względem częstości zachorowań wśród niezaszczepionych dzieci obserwowanych w latach 2005-2007 oraz 51% (95% CI: 15; 74) w 2012 roku względem częstości zachorowań wśród niezaszczepionych dzieci obserwowanych w latach 2006-2008.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie oceniano.</p>

18.7. Analiza wyników i wniosków z badań klinicznych o niższej wiarygodności

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność rzeczywista oraz profil bezpieczeństwa)
		w latach 2004-2006 i obserwowanych przez lata 2007-2008; N=143 424).	
Wnioski	Wyniki niniejszego retrospektywnego badania obserwacyjnego uwzględniającego 3 kohorty dzieci niepoddanych szczepieniu szczepionką przeciw pneumokokową wykazały, że do roku 2012 częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe lub serotypy zbliżone do szczepionkowych była istotnie statystycznie mniejsza wśród dzieci obserwowanych w czasie 2 lat od wprowadzenia szczepionki PHiD-CV do narodowego programu szczepień ochronnych niż w historycznych grupach kontrolnych. Wyniki te sugerują wystąpienie odporności zbiorowej w populacji dzieci niezaszczepionych.		
[193] Rinta-Kokko H. et al., 2013			
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne z historyczną grupą kontrolną, przeprowadzone w ośrodkach klinicznych w Finlandii, oceniające częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej w populacji dzieci kwalifikujących się do szczepienia ochronnego za pomocą szczepionki PHiD-CV w okresie pierwszych 2 lat od wprowadzenia szczepionki do narodowego programu szczepień.</p> <p>Podtyp badania: IIIB. Ocena w skali NOS: wiarygodne. Sponsor: brak danych.</p>	<p>Populacja zdrowych dzieci urodzonych w okresie pomiędzy czerwcem 2010 roku, a wrześniem 2012 roku, kwalifikujących się do szczepienia za pomocą szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1 (w 3., 5. oraz w 12. miesiącu życia).</p> <p>Populacja docelowa, N=142 206.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> dzieci kwalifikujące się do szczepienia ochronnego za pomocą szczepionki PHiD-CV, urodzone w latach 2010-2012 tj. w okresie 2 lat od momentu wprowadzenia szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1 do narodowego programu szczepień ochronnych (wrzesień 2010 rok).</p> <p><u>Historyczna grupa kontrolna:</u> dzieci niezaszczepione w okresie przed wprowadzeniem szczepionki przeciw pneumokokom do programu szczepień ochronnych; obejmuje dzieci w analogicznym wieku jak w grupie badanej (3-29 miesięcy) urodzone w latach 2004-2008 (N=274 476).</p>	<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ RZECZYWISTA</p> <p>Częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej potwierdzonej mikrobiologicznie wynosiła 12,1 na 100 000 osobo-lat (20 przypadków) w grupie dzieci kwalifikujących do podania szczepionki PHiD-CV oraz 61,7 na 100 000 osobo-lat (197 przypadków) w historycznej grupie kontrolnej obejmującej dzieci niezaszczepione. Procentowa redukcja częstości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej potwierdzonej mikrobiologicznie w analizowanej populacji dzieci wyniosła 80% (95% CI: 69; 88) w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej. Redukcja częstości wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej serotypami szczepionkowymi w grupie badanej wyniosła 87% (95% CI: 76%; 93%), natomiast redukcja częstości wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej serotypami zbliżonymi do serotypów szczepionkowych wyniosła 100% (95% CI: 91%; 100%), w tym choroby wywołanej serotypem 19A. (redukcja zachorowalności 100%; 95% CI: 79%; 100%).</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZENSTWA</p> <p>Nie oceniano.</p>
Wnioski	Wyniki niniejszego retrospektywnego badania obserwacyjnego wskazały na istotną statystycznie redukcję częstości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej w grupie dzieci kwalifikujących się do podania szczepionki PHiD-CV w okresie obejmującym 2 lata od momentu jej wprowadzenia do narodowego programu szczepień ochronnych. Ponadto zaobserwowano, że podawanie szczepionki PHiD-CV wydaje się zapewniać krzyżową odporność przed inwazyjną chorobą pneumokokową wywołaną przez serotypy niezaszczepionkowe.		
Badania obserwacyjne prospektywne z historyczną grupą kontrolną; szczepionka PHiD-CV vs. szczepionka PCV7			
[196] De Wals P. et al., 2012, [197] De Wals P., 2013			
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne z historyczną grupą kontrolną, przeprowadzone w ośrodkach klinicznych w Quebec (Kanada), oceniające częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej wśród niemowląt poddanych szczepieniu ochronnemu: tylko za pomocą szczepionki PCV7 lub szczepieniu pierwotnemu z użyciem szczepionki PCV7, a następnie dawki uzupełniającej za pomocą szczepionki PHiD-CV lub też szczepieniu pierwotnemu i dawki uzupełniającej tylko za pomocą szczepionki PHiD-CV (PHiD-CV).</p>	<p>Populacja zdrowych niemowląt oraz dzieci urodzonych w latach 2007-2010 i poddanych obserwacji do końca grudnia 2010 roku.</p> <p>Populacja ogólna, N=349 218 dzieci, co odpowiadało 690 274 osobo-lat w danym okresie obserwacji.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> 10-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (PHiD-CV).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> 7-walentna szczepionka przeciw pneumokokowa skoniugowana z toksoidem błoniczym CRM₁₉₇ (PCV7).</p>	<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ RZECZYWISTA</p> <p>Ogólna częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej u dzieci, które otrzymywały szczepionkę PHiD-CV zarówno w ramach szczepienia pierwotnego, jak i uzupełniającego była istotnie statystycznie niższa niż w historycznej grupie kontrolnej dzieci w tym samym wieku, które otrzymywały szczepionkę PCV7 i obserwowane były przez taki sam okres czasu (35/100 000 osobo-lat vs 64/100 000 osobo-lat; p=0,03). Mniejsze ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej obserwowano także wśród dzieci, które otrzymały szczepionkę PHiD-CV jako dawkę uzupełniającą, po wcześniejszym szczepieniu pierwotnym za pomocą szczepionki PCV7, w porównaniu do populacji dzieci poddanych szczepieniu pierwotnemu, jak i uzupełniającemu za pomocą szczepionki PCV7 (24/100 000 osobo-lat vs 52/100 000 osobo-lat; p=0,02).</p> <p>Adjustowane ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej w przypadku porównania kohorty dzieci otrzymujących PHiD-CV w szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym z kohortą dzieci poddanych szczepieniu pierwotnemu i uzupełniającemu za pomocą PCV7 wynosiło 0,55, a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść podawania szczepionki PHiD-CV (p=0,003).</p> <p>Adjustowane ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej w przypadku porównania kohorty dzieci otrzymujących szczepionkę PCV7 w szczepieniu pierwotnym oraz PHiD-CV w szczepieniu uzupełniającym z kohortą dzieci poddanych szczepieniu pierwotnemu i uzupełniającemu za pomocą PHiD-</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.

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność rzeczywista oraz profil bezpieczeństwa)
<p>Podtyp badania: IIIB.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Sponsor: Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec.</p>			<p>CV również było istotnie statystycznie niższe w przypadku zastosowania PHiD-CV w obu turach szczepienia ($p=0,03$) [196].</p> <p>W zaktualizowanej analizie [197] obejmującej populację niemowląt urodzonych w latach 2007-2011 i okresie obserwacji wydłużonym do końca grudnia 2011 roku ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej było istotnie statystycznie niższe w grupie dzieci poddanych szczepieniu za pomocą PHiD-CV niż w przypadku zastosowania szczepionki PCV7 (31/100 000 osobo-lat vs 56/100 000 osobo-lat; $p=0,02$). Częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej była również niższa u dzieci, które otrzymały szczepionkę PCV7 w ramach szczepienia pierwotnego, a następnie zostały zaszczepione szczepionką PHiD-CV (dawka uzupełniająca) niż w grupie dzieci, które poddane były szczepieniu jedynie za pomocą szczepionki PCV7, jakkolwiek różnica między grupami nie była istotna statystycznie (24/100 000 osobo-lat vs 36/100 000 osobo-lat; $p=0,14$).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Nie oceniano.</p>
Wnioski	<p>Wyniki niniejszego badania obserwacyjnego wskazują, że podanie szczepionki PHiD-CV zapewnia wysoki poziom ochrony przed rozwojem inwazyjnej choroby pneumokokowej powodowanej przez serotypy homologiczne do tych występujących w szczepionce. Jednocześnie udział serotypu 19A. oraz innych nieszczepionkowych serotypów w etiologii inwazyjnej choroby pneumokokowej był niski u dzieci zaszczepionych za pomocą szczepionki PHiD-CV, zarówno w ramach szczepienia pierwotnego, jak i uzupełniającego w porównaniu do grupy dzieci w tym samym wieku ale poddanych szczepieniu ochronnemu za pomocą szczepionki PCV7. Sugeruje to, że po podaniu szczepionki PHiD-CV rozwija się w pewnym stopniu odporność krzyżowa przeciwko serotypom nieszczepionkowym.</p>		

18.7.1.5. PCV13 – badania obserwacyjne / opisowe

Tabela 302. Charakterystyka i wyniki badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczących 13-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PCV13) – badania obserwacyjne / opisowe.

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność rzeczywista oraz profil bezpieczeństwa)
Badania obserwacyjne, prospektywne z historyczną grupą kontrolną; szczepionka PCV13 vs. szczepionka PCV7			
[198] Picazo J. et al., 2013, [199] Picazo J. et al., 2012			
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne z historyczną grupą kontrolną, którego celem była ocena zmian częstości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej w populacji dzieci hospitalizowanych w okresie od maja 2007 roku do kwietnia 2012 roku w 27 szpitalach w Madrycie. Badanie przeprowadzono w związku z wprowadzeniem do kalendarza szczepień ochronnych szczepionki przeciw pneumokokowej PCV13 (w lipcu 2010 roku; schemat 2+1) w miejsce dotychczas stosowanej szczepionki PCV7 (wprowadzonej do stosowania w schemacie 3+1 w listopadzie 2006 roku).</p>	<p>Populacja dzieci w wieku <15 lat hospitalizowanych w latach 2007-2012.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> 13-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (PCV13).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> 7-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (PCV7).</p>	<p>Badanie przeprowadzono w madryckich szpitalach z oddziałem pediatrycznym, okres obserwacji obejmował: 3 lata przed wprowadzeniem do kalendarza szczepień ochronnych szczepionki PCV13 tj. od maja 2007 roku do kwietnia 2010 roku (jednocześnie jest to okres stosowania szczepionki PCV7) oraz 2-letni okres po rozpoczęciu standardowego podawania szczepionki PCV13 (od połowy 2010 roku). W badaniu analizowano zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową (liczba przypadków na każde 100 000 dzieci) po i przed wprowadzeniem do kalendarza szczepień ochronnych szczepionki PCV13 tj. porównywano częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej (IPD) w latach 2010-2011 [199] oraz latach 2011-2012 [198] względem częstości występowania IPD w latach 2007-2010.</p> <p>Przypadki występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej były potwierdzane laboratoryjnie poprzez hodowlę wszystkich inwazyjnych szczepów <i>S. pneumoniae</i> wyizolowanych z płynu opłucnowego lub/i płynu mózgowo-rdzeniowego i/lub za pomocą techniki PCR (w przypadku hodowli negatywnych).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ RZECZYWISTA</p> <p>W okresie od maja 2010 roku do kwietnia 2011 roku tj. tuż po wprowadzeniu do kalendarza szczepień ochronnych szczepionki przeciw pneumokokowej PCV13 zidentyfikowano łącznie 115 przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej w analizowanej grupie dzieci. Z kolei w okresie przed wprowadzeniem szczepionki PCV13 raportowano łącznie 499 przypadków IPD (podawanie szczepionki PCV7; od maja 2007 do kwietnia 2008 roku – 163 przypadki, od maja 2008 roku do kwietnia 2009 roku – 167 przypadków oraz w okresie od maja 2009 roku do kwietnia 2010 roku – 169 przypadków) [199]. W najmłodszej grupie wiekowej dzieci (<2. roku życia) obserwowano zmniejszenie częstości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej o 43,31%, a różnica zmian względem okresu przed wprowadzeniem</p>

18.7. Analiza wyników i wniosków z badań klinicznych o niższej wiarygodności

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność rzeczywista oraz profil bezpieczeństwa)
<p>Podtyp badania: IIIb.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Sponsor: Pfizer S.L.U., Madrid, Spain.</p>			<p>szczepionki PCV13 była statystycznie istotna ($p < 0,01$). W grupach wiekowych dzieci od 2. roku życia do <5 lat oraz od 5 do <15 lat, stopień zmniejszenia zapadalności na IPD wynosił odpowiednio: 21,64% oraz 32,69%, a różnica pomiędzy okresem po wprowadzeniu szczepionki PCV13 do użycia (lata 2010-2011), a okresem, w którym stosowano szczepionkę PCV7 (lata 2007-2010) nie była istotna statystycznie ($p > 0,05$). Analiza częstości występowania IPD u hospitalizowanych dzieci bez względu na wiek (<15 lat) wskazała na istotną statystycznie redukcję zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową od momentu rozpoczęcia podawania szczepionki PCV13 względem okresu przed jej wprowadzeniem do kalendarza szczepień ochronnych (-33,62%; $p < 0,001$) [199].</p> <p>Z kolei, w publikacji [198] opisano porównanie częstości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej w latach przed wprowadzeniem szczepionki PCV13 (podawanie szczepionki PCV7) do częstości występowania choroby w okresie od maja 2011 roku do kwietnia 2012 roku. Jak podano już w publikacji [199] liczba przypadków IPD w okresie od maja 2007 roku do kwietnia 2010 roku wynosiła 499. W okresie od maja 2011 roku do kwietnia 2012 roku raportowano łącznie 79 przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej wśród dzieci hospitalizowanych. Ogólnie, wskaźnik zapadalności na IPD u hospitalizowanych dzieci uległ istotnej statystycznie redukcji z wartości 17,09 (na 100 000 dzieci) do 7,70 (na 100 000 dzieci) we wszystkich grupach wiekowych, zarówno w przypadku występowania bakteryjnego zapalenia płuc (5,51 vs 1,56), ropniaka opłucnej o etiologii pneumokokowej (5,72 vs 3,12) oraz zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (2,16 vs 0,97). Nie obserwowano wzrostu zapadalności na pneumokokową chorobę inwazyjną powodowaną przez serotypy inne niż obecne w szczepionce PCV13 (3,31 vs 3,60). Z kolei, w grupie dzieci, które otrzymały wszystkie 3 dawki szczepionki PCV13 nie stwierdzono żadnego przypadku IPD wywołanego przez serotypy szczepionkowe. Czas trwania hospitalizacji z powodu inwazyjnej choroby pneumokokowej oraz łączne koszty leczenia były istotnie statystycznie niższe ($p < 0,05$) w okresie po wprowadzeniu szczepionki PCV13 do kalendarza szczepień ochronnych.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie oceniano.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Wyniki niniejszego badania obserwacyjnego o akronimie HERACLES przedstawione w publikacji [199] wykazały, że w okresie 11 miesięcy od wprowadzenia szczepionki PCV13 do kalendarza szczepień ochronnych nastąpiło zmniejszenie częstości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej w populacji hospitalizowanych dzieci w wieku <15. roku życia, głównie dzięki redukcji zapadalności na IPD w subpopulacji dzieci w wieku poniżej 2. roku życia. Podobne wyniki, wskazujące na istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania IPD we wszystkich analizowanych grupach wiekowych dzieci, raportowano w przypadku porównania okresu obejmującego lata 2011-2012 tj. do 2 lat po wprowadzeniu szczepionki PCV13 do standardowego użycia, względem okresu, w którym stosowano szczepionkę PCV7 [198].</p>		
<p>Badania opisowe, retrospektywne; szczepionka PCV7 lub/i PCV13 [200] Martinelli D. et al., 2013</p>			
<p>Badanie opisowe (retrospektywne) przeprowadzone we włoskich ośrodkach klinicznych, którego celem była ocena skuteczności rzeczywistej szczepionki przeciw pneumokokowej PCV13 wprowadzonej do stosowania zamiast dotychczas stosowanej szczepionki PCV7. W badaniu analizowano m.in. zmiany częstości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej, nieinwazyjnych zakażeń pneumokokowych oraz ogólną efektywność programu szczepień przeciw pneumokokom za pomocą szczepionek PCV7/PCV13.</p> <p>Podtyp badania: IVC.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p>	<p>Populacja dzieci w wieku <5 lat hospitalizowanych we włoskich szpitalach (region Apulia). Dane dotyczące analizowanej populacji oraz zastosowanego schematu szczepień uzyskano w oparciu o karty zdrowia pacjentów.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> 13-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (PCV13) i/lub 7-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (PCV7).</p>	<p>W latach 2006-2010, w 21 regionach Włoch w ramach programu szczepień ochronnych dzieci stosowano przeciw pneumokokową szczepionkę PCV7, którą w maju 2010 roku zastąpiono szczepionką 13-walentną – PCV13 rekomendowaną do stosowania w schemacie 2+1.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ RZECZYWISTA</p> <p>Ogólna skuteczność programu szczepień przeciw pneumokokom wynosiła 84,3% (95% CI: 84,0-84,6%). W jednym z regionów Włoch (Apulia) w okresie od maja 2010 roku do stycznia 2013 roku obserwowano łącznie 159 dzieci w wieku poniżej 5. roku życia (mediana wieku: 25 miesięcy, zakres: 0-60. miesiąca życia, płeć męska: 52,2%) z podejrzeniem inwazyjnej choroby pneumokokowej, która najczęściej manifestowała się zapaleniem płuc (w 47,2% przypadkach). W grupie tej nie raportowano żadnego przypadku zgonu. W analizowanej populacji, 124 (78%) dzieci zostało zaszczepionych za pomocą pełnego cyklu szczepień szczepionką PCV7 (45,9%) lub szczepionką PCV13 (32,1%), 12 (7,5%) dzieci zostało zaszczepionych za pomocą szczepionki PCV7 i PCV13, a 23 (14,5%) dzieci nie zostało poddanych żadnemu szczepieniu przeciw pneumokokom.</p> <p>Z grupy 159 dzieci z podejrzeniem inwazyjnej choroby pneumokokowej, u 4 z nich (2,5%) potwierdzono wystąpienie IPD (u 153 dzieci nie wyizolowano szczepów <i>S. pneumoniae</i>, a w 2 (1,2%) przypadkach pobrane próbki nie kwalifikowały się do badań laboratoryjnych). Spośród 4 przypadków potwierdzonej inwazyjnej choroby pneumokokowej, 2 z nich wywołane zostały przez serotyp 9V. (dzieci w pełni immunizowanych, jedno za pomocą 3 dawek szczepionki PCV7, a drugie za pomocą 3 dawek szczepionki PCV7 oraz 1 dawki szczepionki PCV13; rozpoznanie - zapalenie płuc). U pozostałych 2 dzieci inwazyjna choroba pneumokokowa wywołana została przez serotyp 3. (dziecko niezaszczepione, rozpoznanie - zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych) oraz serotyp 15B/C. (dziecko zaszczepione za pomocą 2 dawek</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.

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność rzeczywista oraz profil bezpieczeństwa)
Sponsor: brak danych.			<p>szczepionki PCV13, rozpoznanie - zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych). Wskaźnik hospitalizacji (liczba przypadków na każde 100 000 osób) oszacowany w okresie od 2006 do 2011 roku (tj. od wprowadzenia do programu szczepień ochronnych szczepionki przeciw pneumokokowej PCV7, a następnie szczepionki PCV13) uległ redukcji względem analogicznego wskaźnika obserwowanego w latach 2001-2005 (tj. przed zastosowaniem szczepionek przeciw pneumokokowych) w przypadku oceny częstości hospitalizacji z powodu: inwazyjnej choroby pneumokokowej (3,1 vs 2,2; RR=0,72; 95% CI: 0,21; 2,43), pneumokokowego zapalenia płuc (12,3 vs 5,4; RR=0,43; 95% CI: 0,21; 0,90), zapalenia płuc o jakiegokolwiek etiologii (820,8 vs 754,4; RR=0,92; 95% CI: 0,86; 0,99) oraz zapalenia ucha środkowego, ropnego lub nieokreślonego (204,8 vs 154,7; RR=0,75; 95% CI: 0,65; 0,88).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie oceniano.</p>
Wnioski	<p>Wyniki niniejszego populacyjnego badania obserwacyjnego, w którym oceniano ogólną skuteczność rzeczywistą programu szczepień przeciw pneumokokom (z zastosowaniem skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokowych PCV7 oraz PCV13), wskazują jednocześnie na skuteczność rzeczywistą szczepionek PCV7 i PCV13 mierzoną redukcją częstości występowania i hospitalizacji z powodu inwazyjnej choroby pneumokokowej, a także nieinwazyjnych chorób o etiologii pneumokokowej w populacji dzieci w wieku poniżej 5. roku życia.</p>		

18.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 22 opracowania (badania) wtórne (opisane w 23 referencjach) dotyczących zastosowania 10-walentnej szczepionki przeciw pneumokokowej PHiD-CV (PCV10) oraz prototypowej szczepionki 11-PHiD-CV (PCV11) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [222]-[239], [241]-[244], uwzględniono również 1 raport HTA (dokument rejestracyjny opracowany przez FDA) dotyczące szczepionki PCV13 [240]. Odnaleziono:

- 8 przeglądów systematycznych [223], [224], [225], [228], [229], [230], [232], [233],
- 4 przeglądy systematyczne z meta-analizą [222], [231], [234]-[235], [236],
- 1 meta-analizę [227],
- 6 raportów HTA [237], [238], [239], [240], [243], [244],
- 3 analizy zbiorcze [226], [241], [242].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 12 niniejszego opracowania.

Tabela 303. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych [222]-[240].

18.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

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
Przeglądy systematyczne				
<p>[223] Jansen A.G.S.C., et al. 2010</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej zastosowania szczepionek przeciw pneumokokowych (PCVs) w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego u dzieci do 12. roku życia.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dzieci do 12. roku życia.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> skoniugowane szczepionki przeciw pneumokokowe.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> przeszukano następujące bazy danych: <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library 2007 issue 2)</i>, <i>MEDLINE</i> (styczeń 1995 – listopad 2007), <i>EMBASE</i> (styczeń 1995 – listopad 2007), w celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokowych (PCV) w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego u dzieci do 12. roku życia. Do opracowania włączono jedynie badania, w których okres obserwacji po szczepieniu wynosił co najmniej 6 miesięcy.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Black 2000, PCV7 vs MenC-CRM₁₉₇, (n= 37 868) Fireman 2003, PCV7 vs MenC-CRM₁₉₇, (n=37 868) Daqan 2001, PCV9 vs MenC-CRM₁₉₇, (n=264) Eskola 2001, PCV7 vs HVB, (n=1 662) Kilpi 2003, PCV7 vs HVB, (n=1 666) Prymula 2006, PCV11 vs HVA, (n=4 968) Van Kempen 2006, PCV7 vs HVA, (n=74) Veenhoven 2003, PCV7 vs HVA, (n=383)</p>	<p>Autorzy przeglądu zidentyfikowali 6 badań klinicznych (4 badania dotyczące zastosowania 7-walentnej szczepionki przeciw pneumokokowej (opisanych w 6 publikacjach) oraz po 1 badaniu dotyczącym 9-walentnej i 11-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej). Wykazano dużą heterogeniczność dotyczącą populacji włączonych do analizowanych badań, rodzajów stosowanych szczepionek, jak również ocenianych punktów końcowych, dlatego Autorzy opracowania nie zdecydowali się na przeprowadzenie analizy zbiorczej. Analiza wykazała, że stosowanie szczepionki PCV7 z nośnikiem białkowym CMR₁₉₇ w okresie niemowlęcym (2 badania) związana jest z redukcją epizodów ostrego zapalenia ucha środkowego wynoszącą 6% (95% CI: -4; 16) i 7% (95% CI: 4; 9). Gdy szczepionkę PCV7 stosowano z nośnikiem białkowym OMPC nie zaobserwowano redukcji całkowitej liczby przypadków ostrego zapalenia ucha środkowego. W przypadku 11-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej z białkiem D (nośnikiem białkowym) ryzyko względne wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego wyniosło 34% (95% CI: 21; 44). Z kolei podanie szczepionki PCV9 z nośnikiem białkowym CRM₁₉₇ zdrowym dzieciom wiązało się z 17% (95% CI: -2; 33) redukcją ryzyka wystąpienia zapalenia ucha środkowego. Podanie szczepionki PCV7 razem z nośnikiem białkowym CMR₁₉₇, a następnie podanie 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokowej, starszym dzieciom, u których wystąpiło wcześniej ostre zapalenie ucha środkowego, nie wiązało się z redukcją kolejnych epizodów tej choroby.</p> <p>Podsumowując, podanie szczepionek przeciw pneumokokowych w okresie niemowlęcym związane jest z korzyścią w zakresie redukcji ryzyka występowania ostrego zapalenia ucha środkowego, zależną od typu podawanej szczepionki. W oparciu o dotychczasowe dowody w zakresie efektywności klinicznej stosowania skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokowych w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego, szczepionka PCV7 podawana w okresie niemowlęcym charakteryzuje się marginalnie korzystnym wpływem w tym zakresie (6-7%). Jednak ze względu na powszechność występowania ostrego zapalenia ucha środkowego, nawet tak niewielka redukcja ryzyka występowania tej choroby może zmniejszyć obciążenie opieki zdrowotnej. Stosowanie szczepionek przeciw pneumokokowych we wczesnym okresie życia (przed wystąpieniem pierwszego epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego) może przyczynić się również do zapobiegnięcia wystąpienia uszkodzenia śluzówki ucha środkowego.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [223], które dotyczyły zastosowania szczepionek PCV7 Black 2000, Fireman 2003, Eskola 2001, Kilpi 2003 oraz PCV11 Prymula 2006 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci (badania uwzględnione w załączniku do analizy).</p> <p>Wykluczono badania z zastosowaniem szczepionki PCV9, ponieważ nie została uwzględniona w niniejszej analizie jako komparator (technologia opcjonalna) dla szczepionki PHiD-CV lub jej wersji prototypowej PCV11. Nie włączono również badań Van Kempen 2006 [264] oraz Veenhoven 2003 [339], ponieważ po zastosowaniu 2 dawek szczepionki PCV7, jako dawkę przypominającą podawano szczepionkę polisacharydową PPV-23 (inny schemat), ponadto w badaniach uwzględniono dzieci w wieku do 7. roku życia (inna populacja; tabela badań wykluczonych).</p>
<p>[224] Louie J., et al. 2009</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Prospektywne, randomizowane badania kliniczne,</p>	<p>Brak wyników liczbowych oraz wniosków, ponieważ jest to protokół przeglądu, który jest w trakcie opracowywania. Protokół</p>	<p>Opisane na podstawie protokołu przeglądu [224],</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.

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
	<p>szczepionek przeciw pneumokokowych stosowanych u osób zakażonych wirusem HIV.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dzieci w wieku co najmniej 2 lat zakażone wirusem HIV lub chorujące na AIDS.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> szczepionki przeciw pneumokokowe (nieskoniugowane lub skoniugowane).</p>	<p>w których porównywano zastosowanie nieskoniugowanych lub skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokowych względem placebo.</p> <p>Przeszukane zostały następujące bazy danych: <i>MEDLINE</i> (1980 – 1999) za pomocą słów kluczowych: 'human immunodeficiency virus, Streptococcus pneumoniae, vaccine' <i>AIDSLINE</i> (1982 – 1999) za pomocą słów kluczowych: 'human immunodeficiency virus, Streptococcus pneumoniae, vaccine', <i>Cochrane Library</i> (<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>, <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i>, <i>Cochrane Clinical Trials Register</i>), <i>Cochrane Collaborative Review Group on HIV Infection and AIDS</i>, <i>NIH databases</i> (<i>Clinical Trials</i>, <i>AIDSTRIALS</i>, <i>AIDSDRUGS</i>), przeszukano także referencje odnalezionych badań.</p> <p><u>Badania włączone:</u> brak danych (protokół przeglądu).</p>	<p>ten ma na celu przybliżenie treści przeglądu.</p>	<p>będącego w fazie opracowywania (brak badań).</p>
<p>[225] Croxtall J. D., et al. 2009</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania szczepionki przeciw pneumokokowej PHiD-CV w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej lub ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanych przez <i>Streptococcus pneumoniae</i>.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dzieci (nie podano szczegółowych informacji na temat analizowanej populacji).</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> szczepionka przeciw pneumokokowa PHiD-CV.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> przeszukano następujące bazy danych: <i>MEDLINE</i>, <i>EMBASE</i>, <i>AdisBase</i> oraz referencje odnalezionych publikacji, w celu zidentyfikowania badań dotyczących aktywnej immunizacji szczepionką PHiD-CV, stosowaną w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej lub ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanych przez <i>Streptococcus pneumoniae</i>.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Prymula, 2006 PCV11 vs HVA, (n=4 968) Vesikari, 2009 <i>Schemat 3 dawek:</i> PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV/Hib-TT (n=1 235) vs 7vCRM + DTPa-HBV-IPV/Hib-TT (n=415)[105] Wysocki, 2009 (dotyczy wyników dla dawki uzupełniającej do badania Vesikari, 2009) <i>Dawka uzupełniająca:</i> PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV/Hib (n=737) vs 7vCRM + DTPa-HBV-IPV/Hib (n=92) vs PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV/Hib (n=283; 3 podstawowe dawki szczepionki PCV7) Bermal, 2009 <i>Schemat 3 dawek:</i> populacja polska: PHiD-CV + DTPw-HBV/Hib + IPV (n=303) vs 7vCRM + DTPw-HBV/Hib + IPV (n=103); populacja</p>	<p>Autorzy opracowania analizują 6 badań klinicznych, w których stosowano szczepionkę PHiD-CV (1 badanie dotyczy szczepionki 11-walentnej zawierającej wszystkie 10 serotypów obecnych w szczepionce PHiD-CV oraz dodatkowy serotyp 3.). Na podstawie włączonych badań wykazano, że zastosowanie 3 dawek podstawowego szczepienia u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy wywołało skuteczną klinicznie odpowiedź odpornościową przeciwko wszystkim serotypom pneumokokowym zawartym w szczepionce. Szczepionka PHiD-CV była nie mniej immunogenna niż szczepionka PCV7, gdyż dla 8 spośród 10 serotypów pneumokoków zostało spełnione wyznaczone kryterium <i>non-inferiority</i>. Ponadto, w teście opsonofagocytozy kryterium nie mniejszej immunogenności zostało spełnione dla wszystkich serotypów pneumokoków zawartych w analizowanej szczepionce (PHiD-CV). Podanie dawki uzupełniającej szczepionki PHiD-CV w 2. roku życia dziecka przyczyniło się do wytworzenia pamięci odpornościowej przeciwko pneumokokom wszystkich dziesięciu serotypów, determinowanej przez: stężenie swoistych przeciwciał ochronnych i miano ich aktywności opsonofagocytarnej. Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w immunogenności szczepionki PHiD-CV, gdy była ona jednocześnie podawana ze szczepionką przeciw meningokokom grupy C, szczepionką przeciwko krztuścowi czy szczepionką przeciwko polio, bez względu na schemat szczepień podstawowych. Podanie prototypowej szczepionki 11-walentnej wiązało się z jej ochronnym działaniem przeciwko epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego u</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [225], które dotyczyły zastosowania szczepionek PCV7 oraz PHiD-CV Vesikari 2009 [89], Wysocki 2009 [102], Bermal 2009 [104], Chevallier 2009 [105], Knuf 2009 [226] (opracowanie wtórne) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci (badanie Prymula 2006 uwzględnione w załączniku do analizy).</p>

18.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja (technologia wnioskowana i technologie opcjonalne)	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski a autorów opracowania	Komentarz
		<p>filiipińska: PHiD-CV + DTPw-HBV/Hib + OPV (n=300) vs 7vCRM + DTPw-HBV/Hib + OPV (n=100) Knuf, 2009 <i>Schemat 3 dawek: PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV/Hib + MenC-CRM (n=385) vs PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV/Hib + MenC-TT (n=387) vs PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV + HibMenC-TT (n=386) vs 7vCRM + DTPa-HBV-IPV + HibMenC-TT (n=390)</i> Chevallier, 2009 (dotyczy wyników dla dawki uzupełniającej do badania Knuf, 2009) <i>Dawka uzupełniająca: PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV/Hib + MenC-CRM (n=359) vs PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV/Hib + MenC-TT (n=363) vs PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV + HibMenC-TT (n=358) vs PCV7 + DTPa-HBV-IPV + HibMenC-TT (n=357)</i></p>	<p>niemowląt poniżej 27. miesiąca życia (52,6% redukcja wystąpienia pierwszego epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego). Wykazano ponadto, że profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV jest zbliżony do profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7.</p>	
<p>[228] Dinleyici E. C., et al. 2009</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> zdrowe dzieci.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> szczepionka przeciw pneumokokowa PHiD-CV.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> przeszukano następujące bazy danych: <i>Index Medicus, PubMed, Science Citation Index, Scopus</i> oraz przeszukano ostatnie konferencje naukowe i abstrakty z <i>6th International Symposium on Pneumococci & Pneumococcal Diseases</i> z 2008 roku, w celu odnalezienia badań klinicznych dotyczących stosowania szczepionki PHiD-CV.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Vesikari, 2009 <i>Schemat 3 dawek: PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV/Hib-TT (n=1 235) vs 7vCRM + DTPa-HBV-IPV/Hib-TT (n=415)</i> Wysocki, 2009 (dotyczy wyników dla dawki uzupełniającej do badania Vesikari, 2009) <i>Dawka uzupełniająca: PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV/Hib (n=737) vs 7vCRM + DTPa-HBV-IPV/Hib (n=92) vs PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV/Hib (n=283; 3 podstawowe dawki szczepionki PCV7)</i> Bermal, 2009 <i>Schemat 3 dawek: populacja polska: PHiD-CV + DTPw-HBV/Hib + IPV (n=303) vs 7vCRM DTPw-HBV/Hib + IPV (n=103); populacja filipińska: PHiD-CV + DTPw-HBV/Hib + OPV (n=300) vs 7vCRM + DTPw-HBV/Hib + OPV (n=100)</i> Knuf, 2009 <i>Schemat 3 dawek: PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV/Hib + MenC-CRM (n= 385) vs PHiD-CV +</i></p>	<p>W opracowaniu Autorzy zwracają uwagę na rolę szczepionek przeciw pneumokokowych w walce z inwazyjną chorobą pneumokokową i zapaleniem ucha środkowego oraz na bezpieczeństwo stosowania szczepionki PHiD-CV. Na podstawie odnalezionej literatury Autorzy opracowania wykazali, iż szczepionka PHiD-CV jest bezpieczna i dobrze tolerowana wśród dzieci oraz może być stosowana łącznie z innymi profilaktycznymi szczepieniami. Dodatkowo wykazano, iż szczepionka PHiD-CV jest co najmniej tak samo skuteczna klinicznie, jak szczepionka PCV7 w odniesieniu do wspólnych serotypów oraz istotnie statystycznie bardziej skuteczna klinicznie w przypadku serotypów 6B. i 23F. oraz w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej i zapaleniu ucha środkowego.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [228], które dotyczyły zastosowania szczepionek PCV7 oraz PHiD-CV Vesikari 2009 [89], Wysocki 2009 [102], Bermal 2009 [104], Chevallier 2009 [105], Knuf 2009 [226] (opracowanie wtórne) oraz badanie [29]-[45] z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV i szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci.</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.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja / in terwencja (technologia wnioskowana i technologie opcjonalne)	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		<p>DTPa-HBV-IPV/Hib + MenC-TT (n= 387) vs PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV + HibMenC-TT (n= 386) vs 7vCRM + DTPa-HBV-IPV + HibMenC-TT (n= 390)</p> <p>Chevallier, 2009 (dotyczy wyników dla dawki uzupełniającej do badania Knuf, 2009) <i>Dawka uzupełniająca</i>: PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV/Hib + MenC-CRM (n= 359) vs PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV/Hib + MenC-TT (n= 363) vs PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV + HibMenC-TT (n= 358) vs PCV7 + DTPa-HBV-IPV+ HibMenC-TT (n= 357)</p> <p>Palmu, 2009 <i>Schemat 2+1</i>: PHiD-CV vs HBV/HAV (n=47 000).</p>		
[233] Ciapponi A., et al. 2011	<p>Cel opracowania: porównanie skuteczności klinicznej, analizy kosztowej oraz profilu bezpieczeństwa skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokowych oraz schematów szczepień.</p> <p>Analizowana populacja: nie określono.</p> <p>Analizowana interwencja: skoniugowane szczepionki przeciw pneumokokowe (PHiD-CV PCV7, PCV13).</p>	<p>Kryteria włączenia: Przeszukano główne elektroniczne bazy danych w tym <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> oraz całościowo Internet w grudniu 2010 roku. W trakcie wyszukiwania nie zastosowano żadnych limitów językowych i czasowych. Do opracowania włączono wszystkie randomizowane badania kliniczne, analizy kosztowe, przeglądy systematyczne oraz meta-analizy. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 159 badań, z których 21 włączono do analizy.</p> <p>Badania włączone: brak danych.</p>	<p>Autorzy opracowania stwierdzili, że dotychczas brak jest danych klinicznych dotyczących zamiennego stosowania szczepionki PHiD-CV lub PCV13 ze szczepionką PCV7 w trakcie podstawowych szczepień. Niektóre z badań potwierdzają kryterium <i>non-inferiority</i> w stosunku do immunogenności pomiędzy szczepionkami PHiD-CV i PCV7. Ponadto, profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV i szczepionki PCV7, stosowanych wraz z innymi rutynowymi szczepieniami pediatrycznymi, był podobny.</p> <p>W opracowaniu analizowano również koszty związane z zastosowaniem poszczególnych szczepionek, stwierdzając większe koszty szczepionek PHiD-CV i PCV13 w porównaniu do szczepionki PCV7.</p> <p>Podsumowując, szczepionka PHiD-CV skutecznie zapobiega częstym, ale mniej poważnym schorzeniom ucha środkowego, a szczepionka PCV13 skutecznie zapobiega rzadszym, ale poważniejszym przypadkom inwazyjnej choroby pneumokokowej. Odnalezione przez Autorów opracowania rekomendacje wskazują, że szczepionki PHiD-CV i PCV13 mogą być stosowane zamiennie ze szczepionką PCV7.</p>	<p>Opisano na podstawie abstraktu.</p> <p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań, zawartych w przeglądzie systematycznym [233], ponieważ nie podano ich danych bibliograficznych.</p>
[230] Lin T-Y., et al. 2010	<p>Cel opracowania: podsumowanie epidemiologii inwazyjnej choroby pneumokokowej wśród dzieci pochodzących z regionu Azji i Pacyfiku oraz roli szczepionek przeciw pneumokokowych w jej zapobieganiu.</p> <p>Analizowana populacja: populacja dzieci zamieszkujących region Azji i Pacyfiku.</p>	<p>Kryteria włączenia: przeszukano bazę <i>MEDLINE</i> w okresie od stycznia 1999 do kwietnia 2010 roku, nie zastosowano żadnych limitów dotyczących języka publikacji, gdy odnaleziono badanie w języku chińskim, bądź japońskim było ono tłumaczone na język angielski. Niektóre z badań zostały wyszukane w referencjach wcześniej odnalezionych badań, bądź zostały zidentyfikowane na stronach internetowych będących pod nadzorem agencji rządowych. Do analizy włączono badania</p>	<p>W opracowaniu Autorzy zwracają uwagę na duże rozpowszechnienie inwazyjnej choroby pneumokokowej w regionie obejmującym Azję i Pacyfik, zwłaszcza u dzieci poniżej 1. i 2. roku życia - 100-200 przypadków na 100 000 dzieci. W 10 krajach odnotowano wysokie (powyżej 70%), a w 6 krajach (poniżej 50%) nakładanie się występujących serotypów z serotypami zawartymi w szczepionce PCV7. Autorzy wskazują, iż w większości krajów stosuje się penicylinę w leczeniu inwazyjnej choroby pneumokokowej, jednak nie jest ona lekiem wystarczająco skutecznym ze względu na rosnącą antybiotykooporność pneumokoków. Z tego powodu zdaniem Autorów opracowania</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań, zawartych w przeglądzie systematycznym [230], ponieważ były to badania epidemiologiczne.</p>

18.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

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
	<p><u>Analizowana interwencja:</u> szczepionki przeciw pneumokokowe (PCV7, PCV10, PCV13)</p>	<p>dotyczące dzieci z inwazyjną chorobą pneumokokową, od których wyizolowano i opisano serogrupy i serotypy <i>Streptococcus pneumoniae</i>, opublikowane po 1999 roku. Z analizy wyłączono badania, w których serotypy pochodziły z mniej niż 20 izolatów, w których brak jednoznacznej informacji dotyczącej pochodzenia izolatów (od dzieci lub dorosłych) oraz sterylności miejsc pobrania izolatów.</p> <p><u>Badania włączone:</u> do przeglądu systematycznego włączono badania, w których przedstawiono dane dotyczące częstości występowania oraz skuteczności klinicznej zapobiegania inwazyjnej chorobie pneumokokowej, zapaleniu płuc, opon mózgowych, śmiertelności wywołanej chorobą pneumokokową, częstości występowania serotypów zawartych w szczepionkach PCV7, PCV10 oraz PCV13 u dzieci pochodzących z Australii, Bangladeszu, Chin, Hong Kongu, Indii, Indonezji, Japonii, Korei, Nepalu, Papui/Nowej Gwinei, Filipin, Sri Lanki, Singapuru, Tajwanu, Tajlandii i Wietnamu.</p>	<p>konieczne jest wprowadzenie narodowych programów szczepień, uwzględniających szczepienia przeciw pneumokokowe z wykorzystaniem szczepionek PCV7, PCV10 lub PCV13 w walce z inwazyjną chorobą pneumokokową w populacji dzieci do lat 5 zamieszkujących region Azji i Pacyfiku, zwłaszcza w przypadku krajów, w których stwierdzono dużą oporność na penicylinę pneumokoków wywołujących chorobę.</p>	
[229] McIntosh E.D.G., et al. 2011	<p><u>Cel opracowania:</u> zebranie danych dotyczących rozprzestrzenienia się oraz przebiegu inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej głównie serotypami, które nie zostały zawarte w szczepionce PCV7 oraz dystrybucji serotypów pneumokokowych przed wprowadzeniem nowych szczepionek przeciw pneumokokowym PCV10 oraz PCV13.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> populacja dzieci pochodzących z 63 krajów Europy, Środkowego Wschodu i Afryki Północnej, Afryki, Ameryki Łacińskiej, regionu Azji i Pacyfiku oraz Ameryki Północnej.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> szczepionki przeciw pneumokokowe (PCV7, PCV10, PCV13).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wyszukiwanie oparto na przeglądzie baz danych oraz referencji wcześniej zidentyfikowanych publikacji. W okresie styczeń-marzec 2009 roku przeszukano bazę <i>Ovid</i> w odniesieniu do publikacji z okresu styczeń 2007 roku – marzec 2009 roku. Przeszukano także abstrakty opublikowane w latach 2007, 2008 i 2009 przez <i>European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, European Society for Paediatric Infectious Diseases, International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, International Congress on Infectious Diseases, Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i>. Do opracowania włączono jedynie badania przeprowadzone w populacji dzieci. Odnalezione badania opublikowane przed rokiem 2007 zostały włączone jedynie wtedy, gdy zawierały wymagane dane, w celu porównania z aktualnymi badaniami. W grudniu 2009 roku dokonano aktualizacji wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i>. W wyniku pierwotnego wyszukiwania odnaleziono 300 tytułów, które poszerzono o kolejne 66 po aktualizacji. Dodatkowo</p>	<p>Autorzy opracowania wskazują, iż PCV7 jest szczepionką zarejestrowaną w ponad 90 krajach, która w znacznym stopniu przyczyniła się do obniżenia częstości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej. W opracowaniu zwrócono natomiast uwagę na wzrost rozprzestrzenienia się inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej przez serotypy, których szczepionka PCV7 nie obejmuje, a są to serotypy: 1., 3., 5., 6A., 7F. oraz 19A. Serotypy te zawierają szczepionki 10-walentna (serotypy: 1., 5., 7F.) i 13-walentna (serotypy: 1., 3., 5., 6A., 7F., 19A.), a ich skuteczność kliniczna w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej, wywołanej przez wyżej wymienione serotypy, określa się na poziomie 65-85% i 80-90% kolejno dla poszczególnych szczepionek. Autorzy podkreślają jednak, iż rozprzestrzenienie się serotypów wywołujących inwazyjną chorobę pneumokokową, nieobecnych w szczepionce PCV7, przy powszechnym zastosowaniu szczepionek PCV10 i PCV13 wymaga stałego monitorowania.</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań, zawartych w przeglądzie systematycznym [229], ponieważ były to badania epidemiologiczne.</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.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja / in terwencja (technologia wnioskowana i technologie opcjonalne)	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		<p>wykorzystano badania niepublikowane. Badania włączone: do opracowania włączono badania epidemiologiczne obrazujące rozprzestrzenienie się inwazyjnej choroby pneumokokowej w każdym z analizowanych krajów przed i po wprowadzeniu szczepionki przeciw pneumokokowej oraz jej wpływ na częstość występowania różnych serotypów pneumokoków.</p>		
<p>[232] Oosterhuis-Kafeja F., et al. 2007</p>	<p>Cel opracowania: ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokowych.</p> <p>Analizowana populacja: populacja dzieci do 18. roku życia.</p> <p>Analizowana interwencja: skoniugowane szczepionki przeciw pneumokokowe: PCV7, PCV9, PCV11, PCV10 i PCV13.</p>	<p>Kryteria włączenia: w dniu 19 stycznia 2006 roku przeszukano bazę <i>PubMed</i> (publikacje od 1998 roku) w wyniku, którego odnaleziono 354 rekordy. 13 lutego 2006 roku przeprowadzono powtórne wyszukiwanie, w którym zidentyfikowano dodatkowe 152 rekordy. Ostatnie wyszukiwanie zostało przeprowadzone 26 kwietnia 2006 roku, które poszerzyło listę publikacji o kolejne 5 badań klinicznych. Jedyne badanie obserwacyjne, które uwzględniono w opracowaniu, włączono do kategorii badań „klinicznych eksperymentalnych”. Ostatecznie odnaleziono 506 publikacji, z których 121 zidentyfikowano jako eksperymentalne badania kliniczne, 44 artykuły dotyczące badań obserwacyjnych, 27 publikacji dotyczących aspektów ekonomicznych, 314 badań określonych jako inne (opisy przypadków, z zakresu diagnostyki, przeprowadzone na zwierzętach itp.), z analizy wykluczono 121 publikacji. Ostatnie wyszukiwanie w bazie <i>PubMed</i> przeprowadzono 26 kwietnia 2006 roku.</p> <p>Badania włączone: <i>randomizowane badania kliniczne fazy III lub IV – PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych</i> Scheifele, 2006 (Kanada; n=376) Tichmann-Schumann, 2005 (Niemcy; n=345) Reinert, 2003 (Francja; n=157) Schmitt, 2003 (Niemcy; n=231) O'Brien, 2003 (USA; n=8 292) Choo, 2000 (Wielka Brytania; PCV7+PPV vs PCV7+PPV, n=368) Shinefield, 1999 (USA; n=302) Finnish Otitis Media study: Eskola, 2001; Kilpi, 2003; Straetemans, 2003; Palmu, 2004 (Finlandia; n=2 497)</p>	<p>Na podstawie odnalezionych badań Autorzy opracowania potwierdzili skuteczność kliniczną szczepionek PCV7 i PCV9 podawanych w schemacie 3 dawek podstawowych oraz 1 dawki uzupełniającej. Zwrócono także uwagę na mniejszą immunogenność szczepionki PncOMP (szczepionki PCV7 z nośnikiem białkowym OMP), jednak podkreślono, iż fakt ten nie wpływa znacząco na skuteczność kliniczną zapobiegania chorobom wywołanym przez pneumokoki. Pokreślono rolę PCV7 w zapobieganiu zachorowaniom na inwazyjną chorobę pneumokokową (skuteczność kliniczna szczepionki wyniosła 82%-97%) oraz klinicznie potwierdzone zapalenie płuc (skuteczność kliniczna szczepionki wyniosła 90%) i zapalenie ucha środkowego (skuteczność kliniczna szczepionki wyniosła 57%). W przypadku szczepionki PCV11 potwierdzono jej skuteczność kliniczną w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego. Autorzy opracowania wskazali również, iż porównywalny procent dzieci osiągnął wymagany poziom ochrony zdefiniowany według kryteriów WHO, zarówno po zastosowaniu szczepionek PCV7 i PCV9 w schemacie 2 dawek podstawowych oraz dawki uzupełniającej, jak i 3 dawek podstawowych oraz dawki uzupełniającej. W opracowaniu zawarto także informacje dotyczące bezpieczeństwa oraz dobrej tolerancji szczepionek przeciw pneumokokowych, podawanych z innymi szczepionkami przewidzianymi dla dzieci.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [232], które dotyczyły zastosowania szczepionki PCV11 Prymula 2006 lub szczepionki PCV7 Black 2000, Shinefield 2002, Black 2002, Fireman 2003, Tichmann-Schumann 2005, O'Brien 2003, Eskola 2001, Kilpi 2003, Straetemans 2003, Palmu 2004, Esposito 2005, Kayhty 2005 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci (badania włączone do załącznika do niniejszej analizy).</p> <p>Wykluczono badania z zastosowaniem szczepionki PCV9, ponieważ nie została uwzględniona w niniejszej analizie jako komparator (technologia opcjonalna) dla szczepionki PHiD-CV lub jej wersji prototypowej PCV11. Wykluczono również badania z zastosowaniem szczepionki PCV7 wraz ze szczepionką PPV, bez grupy kontrolnej oraz podawaną równocześnie vs sekwencyjnie z innymi szczepionkami (tabela badań wykluczonych [337], [262], [267], [329], [336], [264], [339]-[342], [338], [274]-</p>

18.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

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
		<p>Zangwill, 2003; Yeh, 2003 (USA; n=240) North California Kaiser Permanente study: Black, 2000; Shinefield, 2002; Black, 2002; Fireman, 2003 (USA; n=37 868) <i>badania nierandomizowane – PCV7</i> de Aristegui Fernandez, 2005 (Hiszpania; n=115) Esposito, 2005 (Włochy; n=92) Kavhly, 2005 (Szwecja; n=101) <i>randomizowane badania kliniczne fazy III lub IV – PCV7 lub PCV9 + PPV</i> Van Heerbeek 2006 (Holandia; PCV7+PPV vs brak szczepienia, n=161) Goldblatt, 2006 (Wielka Brytania; PCV9+PPV vs PCV7+PPV, n=92) Van Kempen, 2006 (Belgia; PCV7+PPV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, n=74) Veenhoven, 2003; Veenhoven, 2004; Bogaert, 2005; Brouwer, 2005 (Holandia; PCV7+PPV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, n=383) Blum, 2000 (Izrael; PCV7 lub PPV vs PCV7 lub PPV, n=123) <i>badania kliniczne fazy III lub IV – PCV9 i PCV11</i> Goldblatt, 2006 (Wielka Brytania; PCV9 vs PCV9, n=172) Dagan, 2001; Dagan, 2002; Givon-Lavi, 2003; Dagan, 2003; Dagan, 2005 (Izrael; PCV9 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, n=264) Przymula, 2006 (Republika Czeska i Słowacja; PCV11 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, n=4 968) <i>badania kliniczne dotyczące nosicielstwa pneumokoków fazy III lub IV – PCV7 (próby kliniczne i kontrolowane próby kliniczne, bez grupy kontrolnej)</i> Frazao, 2005 (Portugalia; PCV7, n=695) Ghaffar, 2004 (USA; PCV7, n=278) Lakshaman, 2003 (Wielka Brytania; PCV7+PPV, n=267).</p>		<p>[275], [343], [344].</p>
Przeglądy systematyczne i meta-analizy				
<p>[222] Lucero M. et al. 2009</p>	<p>Cel opracowania: ocena skuteczności klinicznej skoniugowanych szczepionek pneumokokowych (PCVs, ang. <i>pneumococcal conjugate vaccines</i>) w</p>	<p>Kryteria włączenia badań: przeszukano następujące bazy danych: <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)</i> (<i>The Cochrane Library 2009 issue 1</i>), <i>MEDLINE</i> (1990 – 4 tydzień lutego 2009), <i>EMBASE</i> (1974 –</p>	<p>Autorzy przeglądu zidentyfikowali 11 publikacji dotyczących 6 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w Afryce, Stanach Zjednoczonych, na Filipinach i w Finlandii. W uwzględnionych badaniach 57 015 dzieci otrzymało skoniugowane szczepionki przeciw pneumokokowe, a 56 029 dzieci - placebo lub</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [222], które dotyczyły</p>

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.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja / in interwencja (technologia wnioskowana i technologie opcjonalne)	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p>zapobieganiu wystąpieniu inwazyjnej choroby pneumokokowej oraz zapalenia płuc definiowanego zgodnie z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. <i>World Health Organization</i>), potwierdzonego prześwietleniem u dzieci poniżej 2. roku życia (dzieci HIV-1 negatywne).</p> <p>Analizowana populacja: zdrowe dzieci poniżej 2. roku życia, biorące udział w badaniach klinicznych, dotyczących immunizacji szczepionkami przeciwpneumokokowymi (3 dawki), podanymi przed 12. miesiącem życia wraz z dawką przypominającą podaną do 24. miesiąca życia. Dzieci HIV-1 negatywne.</p> <p>Analizowana interwencja: skoniugowane szczepionki przeciwpneumokokowe.</p>	<p>marzec 2009), w celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie skoniugowanych szczepionek przeciwpneumokokowych (PCV) względem placebo lub innych szczepionek stosowanych u dzieci poniżej 2. roku życia chorujących na inwazyjną chorobą pneumokokową, wynikiem której jest kliniczne / radiologiczne potwierdzenie zapalenia płuc.</p> <p>Badania włączone: Black 2000, PCV7 (n=18 927) vs MenC-CRM₁₉₇ (n=18 941) Black 2002, PCV7 (n=18 927) vs MenC-CRM₁₉₇ (n=18 941) Hansen 2006, PCV7 (n=18 927) vs MenC-CRM₁₉₇ (n=18 941) Cutts 2005, PCV9 (n=8 718) vs placebo (n=8 719) Eskola 2001, PCV7 + CRM₁₉₇ (n=831) vs PCV7 + OMPC (n=835) vs HVB (n=831) Kilpi 2003, PCV7 + CRM₁₉₇ (n=831) vs PCV7 + OMPC (n=835) vs HVB (n=831)</p> <p>Klugman 2003, tylko dzieci HIV-1 negatywne, PCV9 (n=18 633) vs placebo (n=18 626) Lucero 2009, PCV11 (n=6 097) vs placebo (n=6 094) Madhi 2005, tylko dzieci HIV-1 negatywne PCV9 (n=18 633) vs placebo (n=18 626) O'Brien 2001, PCV7 + CRM7 (n=4 165) vs MnCC (n=3 926) O'Brien 2003, PCV7 + CRM7 (n=4 165) vs MnCC (n=3 926)</p>	<p>szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych. Przeprowadzona przez Autorów opracowania zbiorcza analiza wyników wykazała, że skuteczność kliniczną szczepionek przeciwpneumokokowych u dzieci HIV-1 negatywnych wyniosła odpowiednio: 80% (95% CI: 58; 90) p<0,0001 w odniesieniu do inwazyjnej choroby pneumokokowej zależnie od typu zastosowanej szczepionki (zawartych w niej serotypów); 58% (95% CI: 29; 75) p=0,001 w odniesieniu do inwazyjnej choroby pneumokokowej (wywołanej przez wszystkie serotypy); 27% (95% CI: 15; 36) p<0,0001 w odniesieniu do zapalenia płuc potwierdzonego prześwietleniem i definiowanego według kryteriów WHO; 6% (95% CI: 2; 9) p=0,0006 w odniesieniu do klinicznie potwierdzonego zapalenia płuc. Śmiertelność (bez względu na powód) wyniosła 11% (95% CI: -1; 21) p=0,08. Zbliżone wyniki uzyskano również jeśli pod uwagę były brane dzieci HIV-1 pozytywne.</p> <p>Wykazano, że podanie szczepionek przeciwpneumokokowych (PCVs) jest skuteczne klinicznie w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej, zapaleniu płuc potwierdzonemu prześwietleniem i definiowanemu według kryteriów WHO, klinicznemu zapaleniu płuc u dzieci HIV-1 negatywnych, jaki u HIV-1 pozytywnych, w wieku poniżej 2 lat. Większą korzyść z zastosowania szczepionek przeciwpneumokokowych uzyskano w przypadku zapobiegania inwazyjnej chorobie pneumokokowej wywołanej przez serotypy zawarte w szczepionkach przeciwpneumokokowych, zależnie od typu zastosowanej szczepionki, niż w przypadku inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej przez wszystkie serotypy, jak również w przypadku zapalenia płuc potwierdzonego prześwietleniem i definiowanego według kryteriów WHO, niż w przypadku klinicznie potwierdzonego zapalenia płuc.</p>	<p>zastosowania szczepionek PCV7 Black 2000, Black 2002, Hansen 2006, O'Brien 2003, O'Brien 2001, Eskola 2001, Kilpi 2003 oraz PCV11 Lucero 2009 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci (badania uwzględniono w załączniku do analizy). Wykluczono badania z zastosowaniem szczepionki PCV9, ponieważ nie została uwzględniona w niniejszej analizie jako komparator (technologia opcjonalna) dla szczepionki PHiD-CV lub jej wersji prototypowej PCV11.</p>
[234] Rückinger S., et al. 2011	<p>Cel opracowania: ocena immunogenności skoniugowanych szczepionek przeciwpneumokokowych stosowanych u dzieci podczas szczepienia podstawowego; porównanie 2 i 3 dawek stosowanych przed dawką przypominającą.</p> <p>Analizowana populacja: dzieci, u których wykonano pierwsze szczepienie w wieku co najmniej 6 miesięcy.</p>	<p>Kryteria włączenia badań: przeszukano następujące bazy danych: <i>MEDLINE</i>, <i>EMBASE</i> i <i>Cochrane Library of Clinical Trials (CENTRAL)</i>. Wyszukiwanie obejmowało okres od roku 1999 do 2011, zastosowano także limity dotyczące języka publikacji, do analizy włączono jedynie badania opublikowane w języku angielskim, francuskim i niemieckim. Do opracowania włączono badania, w których przedstawiono wyniki dotyczące stężenia przeciwciał, uzyskane w teście ELISA na poziomie $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$, po wykonaniu podstawowych szczepień przeciwpneumokokowych. Autorzy</p>	<p>Autorzy opracowania analizują dwa schematy szczepień: 3 dawki podstawowe i dawka uzupełniająca omawiane w 5 badaniach klinicznych oraz 2 dawki podstawowe i dawka uzupełniająca w porównaniu do 3 dawek podstawowych i dawki uzupełniającej opisane w 4 randomizowanych badaniach klinicznych. Wyniki pochodzące z poszczególnych badań klinicznych zostały włączone do meta-analizy oceniającej różnice w liczbie dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w teście ELISA skierowanych przeciwko większości serotypów zawartych w jednej z licencjonowanych, skoniugowanych szczepionek przeciwpneumokokowych po 2 dawkach podstawowych w porównaniu do 3 dawek podstawowych. Wykazano, że około 10% dzieci nie osiągnęło minimalnego</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [234], które dotyczyły zastosowania szczepionek PCV13 Martinon-Torres 2009 [138], Diez-Domingo 2009 [159] oraz PHiD-CV Silverdal 2009 [50], Wysocki 2009 [102] w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci, badania z zastosowaniem</p>

18.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

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
	<p><u>Analizowana interwencja:</u> szczepionki przeciw pneumokokowe: PCV7, PCV10, PCV13.</p>	<p>opracowania skupili się jedynie na dwóch rodzajach badań: badania A były jednoramienne, w których immunogenność porównywano w tej samej grupie po wykonaniu drugiego i trzeciego szczepienia oraz badania B - randomizowane, w których porównywano skuteczność kliniczną schematu złożonego z 2 i 3 dawek podstawowych. W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 2 112 tytułów i abstraktów, z których 116 sprawdzono po pełnym tekście. Ostatecznie wyłoniono 8 badań spełniających kryteria włączenia.</p> <p><u>Badania włączone:</u></p> <p>Badania typu A (schemat 3+1): <u>Kim NH, 2007</u> (Korea; PCV7; 2 dawki n=141, 3 dawki n=146) <u>Wysocki, 2009</u> (Niemcy, Polska, Hiszpania; PCV7; 2 dawki n=170, 3 dawki n=146; PCV10; 2 dawki n=517, 3 dawki n=156) <u>Diez-Domingo, 2009</u> (Hiszpania; PCV13; 2 dawki n=292, 3 dawki n=292) <u>Martinon-Torres, 2009</u> (Hiszpania; PCV13; 2 dawki n=213, 3 dawki n=213)</p> <p>Badania typu B (schemat 3+1 vs 2+1): <u>Russel, 2009</u> (Fidżi; PCV7; 2 dawki n=125, 3 dawki n=146) <u>Givon-Lavi, 2010</u> (Izrael; PCV7; 2 dawki n=145, 3 dawki n=175) <u>Silfverdal, 2009</u> (Dania, Norwegia, Słowacja, Szwecja; PCV10; 2 dawki n=154, 3 dawki n=158) <u>Ota, 2011</u> (Gambia; PCV7; 2 dawki n=228, 3 dawki n=227)</p>	<p>stężenia ochronnego przeciwciał po 2 dawkach w porównaniu do 3 dawek. Największe różnice odnotowano w przypadku serotypów 6B. i 23F., w przypadku których – odpowiednio 49,4% i 26,9% mniej dzieci osiągnęło minimalne stężenie ochronne przeciwciał. Podsumowując, większość dzieci zyskuje wymaganą odporność po 2 pierwszych dawkach w ciągu 1. roku życia, jednak dla serotypów 6B. i 23F. ochrona ta może być ograniczona.</p>	<p>szczepionki PCV7 Givon-Lavi 2010 i Russel 2009 włączono do załącznika do analizy klinicznej. Z analizy wykluczono badania [345], [346] (tabela badań wykluczonych), ponieważ w jednym nie było grupy kontrolnej, a w drugim stosowano dodatkowo szczepionkę PPV.</p>
<p>[235] Scott P., et al. 2010 [236] Scott P., et al. 2011</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> zebranie danych dotyczących efektywności klinicznej poszczególnych schematów szczepienia skoniugowanymi szczepionkami przeciw pneumokokowymi oraz zidentyfikowanie obszarów, w których brak dotychczas wiarygodnych danych.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dzieci z różnych krajów.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> szczepionki przeciw pneumokokowe PCV7, PCV9, PCV13 skoniugowane z</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> przeszukano 12 elektronicznych baz danych (dostępnych pod adresem http://www.ispm.ch/journal-downloads) w okresie do 28 sierpnia 2009 roku, a w bazie <i>EMBASE</i> – 17 marca 2010 roku, w celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych (RCT), quasi-RCT, badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych dotyczących dzieci do 18 roku życia. Nie uwzględniono żadnych ograniczeń dotyczących języka publikacji, metodyki badań oraz daty publikacji. Przeszukano również referencje odnalezionych przeglądów oraz kontaktowano się z ekspertami i producentami szczepionek. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 121</p>	<p>W opracowaniu analizowano dane dotyczące skuteczności klinicznej poszczególnych schematów szczepienia przeciw pneumokokowego. Wykazano na podstawie wyników z 5 randomizowanych badań klinicznych, iż poziom seropozytywności, definiowany jako stężenie przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$, został osiągnięty dla większości serotypów, zarówno w schemacie 3 jak i 2 podstawowych dawek skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokowych. Różnice w immunogenności pomiędzy tymi dwoma schematami były niewielkie, z lekką przewagą dla schematu 3 dawek podstawowych, w szczególności w przypadku serotypów 6B. i 23F., należy jednak dodać, iż Autorzy opracowania stwierdzili wysoką heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy. Poziomy seropozytywności dla schematów 3 dawki podstawowe i dawka uzupełniająca oraz 2 dawki podstawowe i dawka uzupełniająca były takie same, z niewielką różnicą na</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [235]-[236], które dotyczyły zastosowania szczepionek PCV7 Givon-Lavi 2010 i Russel 2009 (badania uwzględnione w załączniku do analizy klinicznej) oraz PHiD-CV Silfverdal 2009 [50] w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci. Wykluczono badania z zastosowaniem szczepionki</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.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja / in terwencja (technologia wnioskowana i technologie opcjonalne)	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski a autorów opracowania	Komentarz
	<p>nośnikiem białkowym CRM197 oraz szczepionka PCV10 skoniugowana z toksoidem błonicy lub tężca lub białkiem D.</p>	<p>rekordów, z których ostatecznie wyłoniono 8 badań randomizowanych, 1 badanie kohortowe i 1 badanie kliniczno-kontrolne. <u>Badania włączone:</u> Silfverdal, 2009 (Europa; PCV10) Russell, 2009 (Fidzi; PCV7) Ota MO, 2011 (Gambia; PCV7) Goldblatt D, 2000 (Ghana; PCV9) Sigurdardottir ST, 2008 (Islandia; PCV9) Givon-Lavi, 2010 (Izrael; PCV7) Goldblatt D, 2006 (Wielka Brytania; PCV9) Whitney CG, 2006 (USA, PCV7)</p>	<p>korzyść schematu 3 + 1 w przypadku serotypów 6B. i 23F. Autorzy zaznaczają jednak, iż nie odnaleziono żadnego randomizowanego badania klinicznego potwierdzającego tę zależność. Autorzy stwierdzają, iż większość danych umożliwiających porównanie skuteczności klinicznej różnych schematów szczepień przeciw pneumokokowych związana jest z punktami końcowymi dotyczącymi immunogenności. Zidentyfikowano natomiast lukę związaną z brakiem danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność kliniczną schematów szczepień skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokową składających się z 2 w porównaniu do 3 dawek podstawowych stosowanych do 6. miesiąca życia oraz dawki uzupełniającej. W 2 randomizowanych badaniach stwierdzono również niewielką redukcję nosicielstwa pneumokoków, zarówno przy zastosowaniu schematu szczepień 3+0, jaki i 2+0.</p>	<p>PCV9, ponieważ nie została uwzględniona w niniejszej analizie jako komparator (technologia opcjonalna) dla szczepionki PHiD-CV lub jej wersji prototypowej PCV11. Z analizy wykluczono badania [346], [347] (tabela badań wykluczonych), ponieważ w jednym stosowano dodatkowo szczepionkę PPV, a w drugim badano wrażliwość izolatów.</p>
<p>[231] Theodoratou E., et al. 2010</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena wpływu szczepionki przeciwko wirusowi grypy typu b oraz skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej na częstość występowania zapalenia płuc w dzieciństwie, jego nasilenie i śmiertelność.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> populacja dzieci poniżej 5. roku życia.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> szczepionka przeciwko wirusowi grypy typu b oraz skoniugowane szczepionki przeciw pneumokokowe.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> przeszukano następujące bazy danych: <i>MEDLINE</i> (1970 – sierpień 2008 roku), <i>EMBASE</i> (1970 – sierpień 2008 roku) <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)</i> – <i>The Cochrane Library issue 3</i>, 2008 roku, z uwzględnieniem słów „<i>Pneumococcal vaccines, Haemophilus vaccines, and pneumonia</i>”. Dodatkowo przeszukano referencje odnalezionych badań oraz 2 strony internetowe (http://www.preventpneumo.org/index.cfm; http://www.hibaction.org/).</p> <p>Do analizy włączono randomizowane, quasi-randomizowane oraz obserwacyjne badania kliniczne, z grupą kontrolną stosującą placebo lub nieprzyjmującą żadnego szczepienia, przeprowadzone w krajach rozwijających się w populacji dzieci do 5. roku życia.</p> <p><u>Badania włączone:</u> szczepionka przeciwko wirusowi grypy typu b: Gessner, 2005 (Lombok, Indonezja) Mulholland, 1997 (Gambia) Baqui, 2007 (Bangladesz) de Andrade, 2005 (Brazylia) de la Hoz, 2004 (Kolumbia) Lagos, 1996 (Chile)</p> <p>skoniugowane szczepionki przeciw pneumokokowe: Klugman, 2003 (Południowa Afryka) PCV9 vs PCV9 (dzieci zakażone lub niezakażone wirusem</p>	<p>Na podstawie zebranych danych Autorzy opracowania wykazali większą skuteczność kliniczną szczepionek przeciw pneumokokowych, w porównaniu do szczepionki przeciwko wirusowi grypy typu b, w odniesieniu do klinicznego zapalenia płuc (odpowiednio 7% vs 4%), ostrego klinicznego zapalenia płuc (odpowiednio 7% vs 6%) oraz zapalenia płuc potwierdzonego w badaniu radiologicznym (odpowiednio 26% vs 18%). Wskazano także, iż najlepszym narzędziem w walce z zapadalnością na zapalenie płuc oraz związaną z nim śmiertelnością w populacji dzieci do 5. roku życia jest wykorzystanie obu szczepionek (przeciw wirusowi grypy typu b oraz przeciw pneumokokowej).</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [231], które dotyczyło zastosowania szczepionki PCV11 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci (badanie Lucero 2009 uwzględniono w załączniku do analizy). Wykluczono badania z zastosowaniem szczepionki PCV9, ponieważ nie została uwzględniona w niniejszej analizie jako komparator (technologia opcjonalna) dla szczepionki PHiD-CV lub jej wersji prototypowej PCV11.</p>

18.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

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
		HIV) Cutts, 2005 (Gambia), PCV9 vs placebo Lucero, 2009 (Filipiny), PCV11 vs placebo.		
Meta-analizy				
[227] Pavia M., et al. 2009	<p>Cel opracowania: ocena skuteczności klinicznej stosowania skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokowych w zapobieganiu wystąpieniu inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej przez <i>Streptococcus pneumoniae</i>, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego u zdrowych dzieci poniżej 24 miesięcy życia.</p> <p>Analizowana populacja: zdrowe dzieci w wieku poniżej 24 miesięcy życia.</p> <p>Analizowana interwencja: skoniugowane szczepionki przeciw pneumokokowe.</p>	<p>Kryteria włączenia badań: przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE, EMBASE w okresie od stycznia 2000 roku do czerwca 2008 roku, w celu uzyskania kontrolowanych badań klinicznych, w których porównywano ochronne działanie skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokowych względem placebo lub innych szczepionek kontrolnych w redukcji ryzyka występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej, zapalenia płuc, ostrego zapalenia ucha środkowego u zdrowych dzieci poniżej 24. miesiąca życia.</p> <p>Badania włączone: Black, 2000 PCV7 (n=18 927) vs MenC-CRM₁₉₇ (n=18 941) Black, 2002 PCV7 (n=18 927) vs MenC-CRM₁₉₇ (n=18 941) Eskola, 2001 PCV7 + CRM₁₉₇ (n=831) vs PCV7 + OMPC (n=835) vs HVB (n=831) Kilpi, 2003 PCV7 + CRM₁₉₇ (n=831) vs PCV7 + OMPC (n=835) vs HVB (n=831) O'Brien, 2003 PCV7 + CRM7 (n=4 165) vs MnCC (n=3 926) O'Brien, 2008 PCV7 (n=424) vs MnCC (n=432) Klugman, 2003 PCV9 (n=19 922) vs placebo (n=19 914) Cutts, 2005 PCV9 (n=8 718) vs placebo (n=8 719) Prvula, 2006 PCV11 (n=2 455) vs HVA (n=2 452)</p>	<p>Autorzy opracowania koncentrują się na wynikach 6 badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokowych. W przeprowadzonej meta-analizie danych wykazali, że skuteczność kliniczna skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokowych w redukcji ryzyka wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej wyniosła 89% w odniesieniu do serotypów zawartych w szczepionkach (analiza ITT oraz PPA) oraz od 63% do 74% w odniesieniu do wszystkich serotypów. Skuteczność kliniczna analizowanych szczepionek w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego wyniosła 55% w przypadku analizy ITT oraz 57% w przypadku analizy PPA w odniesieniu do serotypów zawartych w szczepionkach, a kiedy analizowano wszystkie serotypy skuteczność kliniczna skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokowych w przypadku zapobiegania klinicznie rozpoznanemu zapaleniu płuc wyniosła 6% (analiza ITT) i 7% (analiza PPA), a zapaleniu płuc potwierdzonemu prześwietleniem wyniosła 29% (analiza ITT) oraz 32% (analiza PPA). Autorzy opracowania wykazali, że skoniugowane szczepionki przeciw pneumokokowe skutecznie zapobiegają wystąpieniu inwazyjnej choroby pneumokokowej. Chociaż wyniki dotyczące zapobiegania zapaleniu ucha środkowego lub zapaleniu płuc były mniej znaczące, to biorąc pod uwagę duże obciążenie tymi chorobami u niemowląt, nawet ograniczona skuteczność kliniczna szczepionek w tym zakresie może mieć potencjalnie ogromny wpływ na zdrowie dzieci w krajach uprzemysłowionych i rozwijających się.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w meta-analizie [227], które dotyczyły zastosowania szczepionek PCV7 Black 2000, Black 2002, O'Brien 2003, O'Brien 2008, Eskola 2001, Kilpi 2003 oraz PCV11 Prymula 2006 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci (badania uwzględniono w załączniku do analizy). Wykluczono badania z zastosowaniem szczepionki PCV9, ponieważ nie została uwzględniona w niniejszej analizie jako komparator (technologia opcjonalna) dla szczepionki PHiD-CV lub jej wersji prototypowej PCV11.</p>
Analizy zbiorcze				
[226] Knuf M., et al. 2009	<p>Cel opracowania: ocena immunogenności rutynowo stosowanych szczepionek pediatrycznych, podawanych łącznie ze szczepionkami przeciw pneumokokowymi PHiD-CV lub PCV7 podczas szczepienia podstawowego i podczas dawki uzupełniającej.</p>	<p>Kryteria włączenia badań: randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, w których stosowano szczepionki PHiD-CV lub PCV7 łącznie z innymi szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych, stosowanymi rutynowo u dzieci.</p> <p>Badania włączone: Vesikari, 2009</p>	<p>Autorzy opracowania analizują dane z 5 badań klinicznych, w których stosowano szczepionki przeciw pneumokokowe PHiD-CV i PCV7 łącznie z innymi szczepionkami pediatrycznymi, w celu oceny wpływu szczepionek PHiD-CV i PCV7 na immunogenność szczepionek niezawierających antygenów pneumokokowych. Wykazano, że stosowanie szczepionek przeciw pneumokokowych razem z innymi rutynowo podawanymi szczepionkami pediatrycznymi nie zmniejsza istotnie ich skuteczności klinicznej po szczepieniu podstawowym, a podanie dawki uzupełniającej</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w opracowaniu [226], które dotyczyły zastosowania szczepionek PCV7 oraz PHiD-CV Vesikari 2009 [89], Wysocki 2009 [102], Bernal 2009 [104], Chevallier 2009</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.

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
	<p>Analizowana populacja: zdrowe dzieci w wieku 6-16 tygodni życia w przypadku badań dotyczących szczepienia podstawowego oraz w wieku 11-18 miesięcy życia w przypadku badań dotyczących szczepienia przypominającego.</p> <p>Analizowana interwencja: szczepionki przeciw pneumokokowe PHiD-CV i PCV7 podawane z innymi szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych (DTPa-HBV-IPV/Hib, DTPa-HBV-IPV, DTPw-HBV/Hib, IPV, OPV, Hib-MenC-TT, MenC-TT lub MenCCRM).</p>	<p>Schemat 3 dawek: PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV/Hib-TT (n=1 235) vs 7vCRM + DTPa-HBV-IPV/Hib-TT (n=415)</p> <p>Wysocki, 2009 (dotyczy wyników dla dawki uzupełniającej do badania Vesikari, 2009) Dawka uzupełniająca: PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV/Hib (n=737) vs 7vCRM + DTPa-HBV-IPV/Hib (n=92) vs PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV/Hib (n=283; po 3 dawkach szczepionki PCV7)</p> <p>Knuf, 2009 Schemat 3 dawek: PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV/Hib + MenC-CRM (n=385) vs PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV/Hib + MenC-TT (n=387) vs PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV + HibMenC-TT (n=386) vs 7vCRM + DTPa-HBV-IPV + HibMenC-TT (n=390)</p> <p>Chevallier, 2009 (dotyczy wyników dla dawki uzupełniającej do badania Knuf, 2009) Dawka uzupełniająca: PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV/Hib + MenC-CRM (n=359) vs PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV/Hib + MenC-TT (n=363) vs PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV + HibMenC-TT (n=358) vs PCV7 + DTPa-HBV-IPV + HibMenC-TT (n=357)</p> <p>Bermal, 2009 Schemat 3 dawek: populacja polska: PHiD-CV + DTPw-HBV/Hib + IPV (n=303) vs 7vCRM + DTPw-HBV/Hib + IPV (n=103); populacja filipińska: PHiD-CV + DTPw-HBV/Hib + OPV (n=300) vs 7vCRM + DTPw-HBV/Hib + OPV (n=100)</p>	<p>indukuje wzrost stężenia przeciwciał w odniesieniu do wszystkich antygenów zawartych w szczepionkach. Odpowiedź ta była obserwowana z podobną częstością w grupie otrzymującej szczepionkę PHiD-CV, jak i w grupie otrzymującej szczepionkę PCV7.</p> <p>Autorzy podsumowują, że podawanie szczepionki PHiD-CV z rutynowo stosowanymi, innymi pediatrycznymi szczepionkami, indukuje wysoki poziom seroprotekcji/seropozytywności przeciwko wszystkim chorobom, przeciwko którym stosowane są te szczepionki. Nie wykazano również negatywnego wpływu szczepionki PCV7 na odpowiedź odpornościową indukowaną przez wszystkie analizowane antygeny.</p>	<p>[105], Knuf 2009 [226] w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci.</p>
[242] Adegbola R., et al., 2013	<p>Cel opracowania: ocena wpływu 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) oraz szczepionki 11-walentnej (11Pn-PD) na eradykację nosicielstwa <i>S.pneumoniae</i> w jamie nosowo-gardłowej.</p> <p>Analizowana populacja: nosiciele <i>S.pneumoniae</i> w jamie nosowo-gardłowej.</p> <p>Analizowana interwencja:</p>	<p>Kryteria włączenia badań: badania randomizowane oraz badania nierandomizowane, w których oceniano wpływ szczepionki PHiD-CV na eradykację nosicielstwa <i>S.pneumoniae</i> w jamie nosowo-gardłowej.</p> <p>Badania włączone: POET: badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem; 11Pn-PD (N=191) vs HepA (N=190); 6 próbek z wymazów pomiędzy 6. a 24.-27. miesiącem. COMPAS: badanie RCT z podwójnym zamaskowaniem; PHiD-CV (N=955) vs. HepB lub</p>	<p>W uwzględnionych badaniach obserwowano stałą redukcję serotypów szczepionkowych u nosicieli <i>S.pneumoniae</i>, u których zastosowano szczepionkę PHiD-CV/11Pn-PD w porównaniu do nosicieli otrzymujących szczepionki nie zawierające serotypów pneumokokowych (maksymalna redukcja wynosiła od 31% do 56%). W niektórych badaniach, zmniejszenie ilości szczepionkowych serotypów <i>S.pneumoniae</i> u nosicieli było obserwowane już po szczepieniu podstawowym. Nieznaczny i przejściowy wzrost szczepionkowych serotypów <i>S.pneumoniae</i> u nosicieli obserwowano w kilku punktach czasowych po szczepieniu przypominającym, ale ostatecznie we wszystkich badaniach raportowano znaczną eradykację serotypów <i>S.pneumoniae</i> w jamie nosowo-gardłowej.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w opracowaniu [242], które dotyczyły zastosowania szczepionki PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci: COMPAS [17]-[28], 053 [29]-[47], 014 [70]-[81], 027 [110]-[115], badanie POET uwzględniono w załączniku do analizy klinicznej, ponieważ</p>

18.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

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
	10-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (PHiD-CV) lub jej prototyp tj. szczepionka 11-walentna (11Pn-PD).	HepA (N=966); 6 próbek z wymazów pomiędzy 7. a 24.-27. miesiącem. 053: RCT z podwójnym zamaskowaniem; PHiD-CV 3+1 (N=1 849), PHiD-CV 2+1 (N=1 316) vs. HepB (N=1 928); 5 próbek z wymazów pomiędzy 3. a 18.-22. miesiącem. 014: badanie bez randomizacji, otwarte; PHiD-CV (N=209) vs. MenACWY-TT (N=336); 5 próbek z wymazów pomiędzy 12.-15. miesiącem oraz 24.-27. miesiącem. 027: RCT z pojedynczym zamaskowaniem; PHiD-CV (N=520) vs. 7vCRM (N=260); 5 próbek z wymazów pomiędzy 5. a 24. miesiącem.	Podsumowując, wyniki 5 przytoczonych badań klinicznych wskazują, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV wiąże się ze stałym zmniejszeniem nosicielstwa/ eradykacją <i>S.pneumoniae</i> z jamy nosowo-gardłowej, a podanie analizowanej szczepionki zapewnia odpowiednią ochronę immunologiczną przed ponownym zakażeniem.	dotyczyło 11-walentnej wersji prototypowej szczepionki.
[241] Mrkvan T., et al., 2013	Cel opracowania: ocena częstości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej (ang. <i>Invasive Pneumococcal Disease</i> ; IPD) powodowanej przez nieszczepionkowy serotyp 19A, w czasie pierwszych 1-2 lat od zastosowania szczepionki przeciw pneumokokowej PHiD-CV. Analizowana populacja: niemowlęta objęte programem szczepień ochronnych w Kanadzie, Brazylii oraz Finlandii. Analizowana interwencja: 10-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (PHiD-CV).	Badania włączone: badania post-marketingowe dotyczące zastosowania szczepionki PHiD-CV w ramach programu szczepień ochronnych niemowląt w 3 różnych państwach (Kanadzie, Brazylii i Finlandii).	Wyniki ostatnich obserwacji post-marketingowych wskazują na trend w kierunku zmniejszenia zachorowalności na inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną serotypem 19A, wśród dzieci poddanych szczepieniu szczepionką PHiD-CV, podczas gdy w takim samym czasie obserwowany był wzrost zachorowalności u dzieci niepoddanych szczepieniu. Wyniki te wzmacniają hipotezę, że przeciwciała powstałe po podaniu szczepionki PHiD-CV w ramach odporności krzyżowej zapewniają również ochronę przeciw rozwojowi inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej przez nieszczepionkowy serotyp 19A.	W analizie klinicznej uwzględniono 1 badanie kliniczne, zawarte w opracowaniu [241], które dotyczyły zastosowania szczepionek PCV7 oraz PHiD-CV De Wals 2012 i 2012 (uwzględnione w załączniku do analizy klinicznej) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci. Pozostałe badania post-marketingowe zostały opublikowane w formie doniesień konferencyjnych oraz raportu dotyczącego nadzoru częstości zakażeń pneumokokowych do, których brak dostępu [354]-[358].
Raporty HTA				
[238] Raport CHMP 2011	Cel opracowania: zidentyfikowanie nowych wskazań terapeutycznych lub modyfikacja istniejących (podniesienie górnej granicy wieku szczepienia dzieci z 2 do 5 lat). Analizowana populacja: populacja dzieci. Analizowana interwencja: 10-walentna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa PHiD-CV (10Pn-PD-DiT).	Kryteria włączenia badań: brak. Badania włączone: 10PN-PD-DIT-013 schematy: 10Pn-PD-DiT + DTPa-IPV/Hib szczepienie podstawowe 3 dawkami <6. miesiąca życia; n=150, 10Pn-PD-DiT szczepienie w trakcie 7.-11. miesiąca życia; n=150, 10Pn-PD-DiT szczepienie w trakcie 12.-23. miesiąca życia; n=150, 10Pn-PD-DiT szczepienie ≥24. miesiąca życia; n=150. 10PN-PD-DIT-046	Na podstawie danych pochodzących z badania 10PN-PD-DIT-013 wykazano, iż zastosowanie jednej dawki szczepionki PHiD-CV u dzieci w wieku 2-5 lat indukuje odpowiedź odpornościową, jednak nie jest ona tak silna jak w przypadku zastosowania 3 dawek w okresie niemowlęctwa w odniesieniu do niektórych serotypów oraz białka D. Jedynie średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC) oraz średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) przeciwko serotypowi 6B, były większe w grupie dzieci powyżej 2. roku życia w porównaniu z grupą kontrolną. W przypadku pozostałych serotypów nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, co wynikało z małej liczebności populacji badanej. W badaniu 10PN-PD-DIT-046 wykazano, iż odpowiedź odpornościowa w odniesieniu do serotypów pneumokokowych oraz białka D w grupie dzieci powyżej 2. roku życia po zastosowaniu 2	W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne 10PN-PD-DIT-013 [190]-[192] i 10PN-PD-DIT-046 [52]-[55], zawarte w raporcie HTA [238], nie uwzględniono badania 10PN-PD-DIT-070 [353], ponieważ jego wyniki nie są dostępne.

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.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja / in terwencja (technologia wnioskowana i technologie opcjonalne)	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		(kontynuacja badania 10PN-PD-DIT-002) schemat: 10Pn-PD-Dit szczepienie w 36.-46. miesiącu życia (1 dawka uzupełniająca w schemacie 2+1); n=51 10Pn-PD-Dit szczepienie w 36.-46. miesiącu życia (1 dawka uzupełniająca w schemacie 3+1); n=59 10Pn-PD-Dit szczepienie w 36.-46. i 38.-48. miesiącu życia (2 dawki podstawowe); n=62. 10PN-PD-DIT-070 schemat: 3 szczepienia w 0 + 60 +180 dniu życia grupa A: Synflorix® + Synflorix® + Infanrix®; n=200, grupa B: Synflorix® + Infanrix® + Synflorix®, n=200, grupa C: Havrix® + Infanrix® + Havrix®/Synflorix®, n=200.	dawek jest znacznie silniejsza w porównaniu do 1 dawki. Autorzy podkreślają także, iż stosowanie 2 dawek szczepionki u dzieci w wieku 3-4 lat skutkuje odpowiedzią odpornościową silniejszą niż w przypadku 3 dawek podstawowych, stosowanych w populacji poniżej 6. miesiąca życia. Dodatkowo stwierdzono, iż silniejsza odpowiedź odpornościowa u starszych dzieci jest bardziej spodziewana, jeśli miały one w przeszłości styczność z pneumokokami. W badaniu 10PN-PD-DIT-070 wykazano, że zastosowanie dwóch dawek szczepionki u dzieci w wieku 2-5 lat jest bezpieczne i dobrze tolerowane. Podsumowując, w celu uzyskania optymalnej odpowiedzi odpornościowej w populacji starszych dzieci (3-4 lata), porównywalnej z odpowiedzią uzyskiwaną w schemacie 3+1 lub 2+1 stosowanym w okresie niemowlęctwa, należy zastosować 2 dawki szczepionki przeciw pneumokokowej.	
[237] Raport CHMP 2010	<u>Cel opracowania:</u> zidentyfikowanie nowych wskazań terapeutycznych lub modyfikacja istniejących (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (10Pn-PD-DIT) stosowanej wraz ze szczepionką DTPa-HBV-IPV/Hib u dzieci urodzonych przedwcześnie). <u>Analizowana populacja:</u> populacja zdrowych dzieci urodzonych po 27. tygodniu ciąży. <u>Analizowana interwencja:</u> 10-walentna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa PHiD-CV (10Pn-PD-Dit) stosowana wraz ze szczepionką DTPa-HBV-IPV/Hib.	<u>Kryteria włączenia badań:</u> brak. <u>Badania włączone:</u> 10PN-PD-DIT-015 schemat: 3+0 (szczepienie w 2., 4., 6. miesiącu) grupa A: dzieci urodzone w 27.-30. tygodniu ciąży, n=50, grupa B: dzieci urodzone w 31.-36. tygodniu ciąży, n=100, grupa C: dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży, n=150 10PN-PD-DIT-016 (kontynuacja badania 10PN-PD-DIT-015) schemat 3+1 (dawka uzupełniająca w 16.-18. miesiącu): grupa A: dzieci urodzone w 27.-30. tygodniu ciąży, n=50, grupa B: dzieci urodzone w 31.-36. tygodniu ciąży, n=100, grupa C: dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży, n=150.	W opracowaniu Autorzy skupili się na przedstawieniu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej PHiD-CV (10PnPD-DIT) podawanej wraz ze szczepionką DTPa-HBV-IPV/Hib w schemacie 3 dawek podstawowych do 6. miesiąca życia (badanie 10PN-PD-DIT-015) oraz 1 dawki uzupełniającej (badanie 10PN-PD-DIT-016) w 16.-18. miesiącu życia w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych. Populacja badana została podzielona na 3 grupy: dzieci urodzone między 27. a 30. tygodniem ciąży, 31. a 36. tygodniem ciąży oraz po 36. tygodniu ciąży. W opracowaniu wykazano skuteczność kliniczną szczepionki przeciw pneumokokowej we wszystkich 3 grupach dzieci, jednak zaznacza się, iż u dzieci urodzonych między 27. a 30. tygodniem ciąży należy zwrócić uwagę na serotypy 4., 5., 7F. i 9V., gdyż wykazano istotnie statystycznie niższy poziom przeciwciał (GMC), w porównaniu do wyników uzyskanych w grupie dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży. Zastosowanie dawki uzupełniającej zniwelowało jednak zaobserwowaną wcześniej różnicę. Dodatkowo zaobserwowano także słabą aktywność opsonofagocytarną przeciwciał skierowanych przeciw serotypom 1. i 5. we wszystkich trzech grupach badanych, która w przypadku serotypu 1. utrzymywała się również po wykonaniu szczepienia przypominającego. Autorzy podkreślili również, iż w trakcie badań nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych.	W analizie klinicznej uwzględniono obydwa [56]-[63] badania kliniczne, zawarte w raporcie HTA [237].
[240] Bryant-Genevier M., et al. 2009 (raport FDA)	<u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania 13-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej w	<u>Kryteria włączenia:</u> Do opracowania włączono badania oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa szczepionki PCV13 (13vPnC) w porównaniu do szczepionki PCV7. Brak szczegółowych danych	W opracowaniu Autorzy skupili się na ocenie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania skoniugowanej, przeciw pneumokokowej szczepionki 13-walentnej. W ocenie produktu leczniczego wspomniano się i analizowano opinie oraz rekomendacje wydane przez ACIP, VRBPAC czy WHO. Autorzy	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne dotyczące porównania szczepionki PCV13 ze szczepionką PCV7 6096A1-

18.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

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
	<p>zapobieganiu chorobie inwazyjnej oraz zapaleniu ucha środkowego wywołanego przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotypów: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F. i 23F., w populacji niemowląt i dzieci.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> populacja dzieci od 6. tygodnia do 5. roku życia.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> 13-walentna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (Prevenar 13®).</p>	<p>dotyczących wyszukiwania.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <u>badanie końcowe:</u> schemat 3+1: 6096A1-009 (Polska; 13vPnC: n=250 vs 13vPnC-P80: n=250)</p> <p><u>główne badania:</u> schemat 3+1: 6096A1-004 (USA; 13vPnC: n=332 vs PCV7: n=331) 6096A1-3005 (USA; 13vPnC: n=1 455 vs PCV7: n=244)</p> <p><u>badanie dotyczące szczepienia wyrównującego:</u> 6096A1-3002 (Polska; 13vPnC: n=354)</p> <p><u>badania wspierające:</u> schemat - 1 dawka: 609a1-002 (USA; badanie I fazy przeprowadzone na grupie dorosłych uczestników w wieku 18-50 lat; 13vPnC: n=15 vs 23vPS: n=15) schemat 3+1: 6096A1-008 (Francja; 13vPnC: n=302 vs PCV7: n=309) 6096A1-003 (USA; 13vPnC: n=121 vs PCV7: n=126) 6096A1-006 (Niemcy; 13vPnC: n=300 vs PCV7: n=303) 6096A1-3002 (Polska; 13vPnC: n=269) 6096A1-3008 (Kanada; 13vPnC: n=300 vs PCV7: n=303) 6096A1-501 (Hiszpania; 13vPnC: n=314 vs PCV7: n=302) 6096A1-3007 (Hiszpania; 13vPnC: n=218 vs PCV7: n=226) 6096A1-011 (Indie; 13vPnC: n=178 vs PCV7: n=175) schemat 2+1: 6096A1-500 (Włochy; 13vPnC: n=302 vs PCV7: n=302) 6096A1-007 (Wielka Brytania; 13vPnC: n=139 vs PCV7: n=175)</p>	<p>opracowania zaznaczyli, iż wprowadzenie szczepionki 7-walentnej znacznie zmniejszyło częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej, wywołanej przez serotypy wchodzące w skład szczepionki, jednak zauważalny jest wzrost częstości występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej, wywołanej przez serotypy nieuwzględnione w tej szczepionce, zwłaszcza zachorowania wywołane serotypem 19A., dlatego Autorzy widzą konieczność wprowadzenia szczepionki 13-walentnej. W opracowaniu zwrócono uwagę na fakt, iż w przypadku 3 serotypów: 6B., 9V. i 3. znajdujących się w składzie szczepionki PCV13 (13vPnC) oraz szczepionki PCV7 nie zostały spełnione kryteria <i>non-inferiority</i> w odniesieniu do minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał IgG 1 miesiąc po przyjęciu 3. dawki szczepionek. Dodatkowo, stwierdzono brak zgodności z kryterium <i>non-inferiority</i> w przypadku serotypu 3. w odniesieniu do stężenia (GMC) przeciwciał IgG po 4. dawce szczepionek.</p> <p>Podsumowując, Autorzy uznali szczepionkę PCV13 (13vPnC) za skuteczną klinicznie w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej oraz bezpieczną i dobrze tolerowaną w badanej populacji. Wskazano również na potrzebę przeprowadzenia dodatkowych badań (post-marketingowych) mających na celu szczegółową ocenę szczepionki PCV13 (13vPnC) w zapobieganiu zachorowaniom na ostre zapalenie ucha środkowego.</p>	<p>004 [133]-[137], 6096A1-3005 [146]-[149], 6096A1-008 [145], 6096A1-003 [125]-[127], 6096A1-006 [128]-[132], 6096A1-3008 [144], 609A1-501 [159]-[161], 6096A1-3007 [138]-[140], 6096A1-011 [150]-[151], 6096A1-007 [162]-[164], 6096A1-500 [165] w niniejszym dokumencie oraz szczepionki prototypowej PCV13 ze szczepionką komercyjną PCV13 zawarte w raporcie HTA [240] (badania 6096A1-009 i 6096A1-3002 uwzględnione w załączniku do analizy), wykluczono jedynie badania z udziałem dorosłych, badania bez grupy kontrolnej oraz badania dotyczące szczepień wyrównujących.</p>
[239] Raport <i>Health Canada</i> 2009	<p><u>Cel opracowania:</u> wydanie rekomendacji na podstawie oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa szczepionki Synflorix® w zapobieganiu chorobie inwazyjnej wywołanej przez serotypy <i>Streptococcus pneumoniae</i>.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> populacja dzieci między 6. tygodniem a</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Ze względu na brak danych klinicznych związanych ze skutecznością kliniczną produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej, do opracowania włączono jedynie wyniki dotyczące immunogenności szczepionki w porównaniu do innej szczepionki przeciw pneumokokowej o nazwie Prevenar® (założenie to było zgodne z rekomendacjami WHO odnośnie wprowadzenia</p>	<p>W opracowaniu Autorzy oceniali skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej Synflorix® na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych. Stwierdzono, iż szczepionka ta jest skuteczna klinicznie i może być stosowana u dzieci w wieku od 6 tygodni do 2 lat w zapobieganiu zakażeniom wywołanym przez serotypy <i>Streptococcus pneumoniae</i> 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F. i 23F., odpowiedzialne za inwazyjną chorobę pneumokokową, w tym sepsę, zapalenie opon mózgowych, bakteryjne zapalenie płuc, ropniaka opłucnej oraz bakteremię.</p>	<p>W opracowaniu [239] nie podano, które badania kliniczne, dotyczące szczepionki PHID-CV, uwzględniono.</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.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja / interwencja (technologia wnioskowana i technologie opcjonalne)	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski a autorów opracowania	Komentarz
	<p>2. rokiem życia.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> 10-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (Synflorix®).</p>	<p>nowej szczepionki przeciw pneumokokowej).</p> <p><u>Badania włączone:</u> Brak szczegółowych danych dotyczących poszczególnych badań. Analizę oparto na 11 badaniach klinicznych, z których 7 dotyczyło szczepień podstawowych (n=3 545), w 5 badaniach analizowano podanie dawki uzupełniającej, 1 badanie dotyczyło szczepień wyrównujących (ang. <i>catch up</i>). Część badań, w których oceniano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa zastosowania dawki uzupełniającej było kontynuacją prób klinicznych analizujących szczepienia podstawowe.</p>	<p>Szczepionkę oceniono także jako bezpieczną i dobrze tolerowaną we wskazanej populacji.</p>	
<p>[243] Raport CHMP 2009</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Raport Oceniający przygotowany przez <i>European Medicines Agency</i> (EMA) dla szczepionki Synflorix® (10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej; PHiD-CV).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dzieci do 2. roku życia.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> 10-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (PHiD-CV).</p>	<p><u>Badania włączone:</u> Raport przygotowano w oparciu o dane przedkliniczne oraz dane kliniczne przedstawione w analizach przedłożonych do EMA przez podmiot odpowiedzialny w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.</p> <p><u>Włączono:</u> 14 badań klinicznych z zastosowaniem szczepionki 10-walentnej o akronimach: 10PN-PD-DIT-001, 10PN-PD-DIT-002, 10PN-PD-DIT-003, 10PN-PD-DIT-004, 10PN-PD-DIT-005, 10PN-PD-DIT-007, 10PN-PD-DIT-008, 10PN-PD-DIT-010, 10PN-PD-DIT-011, 10PN-PD-DIT-012, 10PN-PD-DIT-013, 10PN-PD-DIT-014, 10PN-PD-DIT-017, 10PN-PD-DIT-022), 2 badania z zastosowaniem szczepionki 11-walentnej o akronimach: POET i Undeca-Pn-037.</p>	<p>W wyniku badań klinicznych, wykazano, że analizowana szczepionka PHiD-CV indukuje odpowiedź odpornościową w odniesieniu do wszystkich 10 serotypów szczepionkowych, jak i wobec białka nośnikowego D po wszystkich trzech dawkach podawanych w ramach schematu szczepienia pierwotnego (2-3-4; 2-3-5 oraz 2-4-6 miesięcy), jak również w ramach rozszerzonego programu szczepień ochronnych. Podanie szczepionki wywoływało funkcjonalną odpowiedź odpornościową organizmu mierzoną aktywnością opsonofagocytarną (potwierdzenie funkcji swoistych przeciwciał tj. ich zdolności do opsonizacji i stymulowania fagocytozy). Ponadto, u zdecydowanej większości dzieci (co najmniej 93%), które otrzymały serię 3 dawek szczepionki (szczepienie pierwotne) obserwowano wzrost stężenia swoistych przeciwciał powyżej progowej wartości ochronnej tj. >0,20 µg/ml w teście ELISA. Wyniki dotyczące oceny immunogenności szczepionki wskazują na immunogenność szczepienia pierwotnego (3-dawkowego) oraz potwierdzają wystąpienie odpowiedzi wtórnej (anamnestycznej) po szczepieniu dawką uzupełniającą. Podawanie szczepionki Synflorix® wraz z innymi szczepionkami pediatrycznymi nie wiązało się z negatywnym oddziaływaniem na rozwój odpowiedzi odpornościowej (z wyjątkiem niezgodności ze szczepionką przeciw <i>polio</i> 2).</p> <p>Zgodnie z rekomendacją WHO, określenie skuteczności klinicznej szczepionki Synflorix® w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej oparte jest na porównaniu z dostępną 7-walentną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokową (PCV7, Prevenar®). W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa wykazano, że szczepionka Synflorix® jest porównywalna do szczepionki Prevenar®, a żadne dodatkowe, istotne klinicznie działania niepożądane nie były raportowane. Podkreślono jednocześnie, że podanie szczepionki wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w miejscu podania, a także ogólnoustrojowych działań niepożądanych, które są dobrze</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne dotyczące szczepionki PHiD-CV, zawarte w raporcie HTA [243], badania 10PN-PD-DIT-001 [84]-[86] i jego kontynuację 10PN-PD-DIT-007 [87]-[90], 10PN-PD-DIT-002 [48]-[55], 10PN-PD-DIT-003 [91]-[93], 10PN-PD-DIT-005 [1]-[4], 10PN-PD-DIT-010 i jego kontynuację 10PN-PD-DIT-014 [69]-[77], 10PN-PD-DIT-011 [94]-[98], 10PN-PD-DIT-012 [103]-[105], 10PN-PD-DIT-013 [190]-[192], 10PN-PD-DIT-017 [99]-[102], badania 10PN-PD-DIT-022, 10PN-PD-DIT-008 i POET uwzględniono w załączniku do analizy klinicznej, a badania 10PN-PD-DIT-004 [351], Undeca-Pn-037 [352] wykluczono z analizy.</p>

18.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

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
			<p>poznane i relatywnie łatwe do opanowania. Podanie szczepionki Synflorix® skutecznie indukowało odpowiedź odpornościową (rozwój swoistych przeciwciał IgG i funkcjonalnych przeciwciał opsonizujących) wobec wszystkich serotypów pneumokokowych zawartych w szczepionce, zarówno po szczepieniu pierwotnym, a także po podaniu dawki uzupełniającej. Na podstawie odsetka dzieci, u których stwierdzono co najmniej minimalne stężenie ochronne przeciwciał, wykazano, że szczepionka Synflorix® jest nie mniej immunogenna niż dotychczas stosowana 7-walentna szczepionka PCV7 (Prevena®). Na podstawie dostępnych danych z zakresu jakości produktu, jego skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa Komitet Oceniający (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use; CHMP</i>) działający przy agencji EMA uznał, że korzyści ze stosowania szczepionki Synflorix® przewyższają ryzyko i zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu we wskazaniu: aktywna immunizacja przeciw inwazyjnej chorobie pneumokokowej oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego powodowanego przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> u niemowląt i dzieci w wieku od 6. tygodnia życia do 2. roku życia.</p>	
[244] Raport CHMP 2010	<p><u>Cel opracowania:</u> Raport Oceniający przygotowany przez <i>European Medicines Agency</i> (EMA) dla szczepionki Synflorix® (10-walentnej, skonjugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej; PHiD-CV), którego celem była aktualizacja informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dzieci do 4. roku życia.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> 10-walentna, skonjugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (PHiD-CV).</p>	<p><u>Badania włączone:</u> Raport przygotowano w oparciu o nowe dane kliniczne z badań o akronimach: 10PN-PD-DIT-002 (dotyczącego porównania schematu 2+1 ze schematem 3+1) oraz 10PN-PD-DIT-011 (dotyczącego szczepienia 2-dawkowego i zawierającego analizę porównawczą <i>post-hoc</i> względem szczepionki Prevena®), a także przedstawiono wstępne wyniki badania o akronimie 10PN-PD-DIT-046 będącego kontynuacją badania 10PN-PD-DIT-002 i dotyczącego oceny stężenia przeciwciał w okresie 2-3 lat od podania dawki uzupełniającej oraz oceny odporności anamnesticznej.</p>	<p>W niniejszym raporcie zestawiono wyniki badań klinicznych o akronimach 10PN-PD-DIT-002 oraz 10PN-PD-DIT-011, które zostały już wcześniej uwzględnione w Raporcie Oceniającym opracowanym przez EMA [2009] i potwierdzającym zasadność podawania szczepionki Synflorix® u niemowląt w schemacie 4 dawek (3 dawki pierwotne i 1 dawka uzupełniająca). Omówiono ponadto założenia i wstępne obserwacje badania o akronimie 10PN-PD-DIT-046 stanowiącego kontynuację badania 10PN-PD-DIT-002, w którym analizowano utrzymywanie się poziomu przeciwciał w okresie 2-3 lat od podania dawki uzupełniającej u dzieci w wieku 11-12 miesięcy, a także oceniano stopień odpowiedzi odpornościowej w teście prowokacyjnym polegającym na podaniu dawki szczepionki PHiD-CV u dzieci w wieku 36-46 miesięcy (ocena wystąpienia odpowiedzi anamnesticznej). Wstępne wyniki badania 10PN-PD-DIT-046 potwierdziły obecność swoistych przeciwciał skierowanych przeciw szczepionkowym serotypom pneumokokowym w czasie 24-34 miesięcy od podania dawki uzupełniającej, jakkolwiek w tym zakresie obserwowano różnice dotyczące poszczególnych serotypów. Jednocześnie odsetek dzieci, u których stężenie przeciwciał znajdował się powyżej progowej wartości ochronnej w teście ELISA oraz OPA był dla zdecydowanej większości serotypów większy w przypadku podania szczepionki w schemacie 3+1. Komitet Oceniający zaznaczył, że akceptacja podawania szczepionki w schemacie 2+1, który w tym przypadku wiązał się z niższą immunogennością preparatu może być zakwestionowana. W Raporcie podkreślono, że wspomniana słabsza odpowiedź odpornościowa po</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne dotyczące szczepionki PHiD-CV, zawarte w raporcie HTA [244]: badanie 10PN-PD-DIT-002 i jego kontynuacji 10PN-PD-DIT-046 [48]-[55] oraz badanie 10PN-PD-DIT-011 [94]-[98].</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.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja / in terwencja (technologia wnioskowana i technologie opcjonalne)	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski a autorów opracowania	Komentarz
			<p>zastosowaniu schematu szczepień 2+1 może być potencjalnie istotna w przypadku dzieci urodzonych przedwcześnie, a także u dzieci z określonych grup podwyższonego ryzyka, w tym także dzieci będących nosicielami wirusa HIV.</p> <p>Indukcję pamięci odpornościowej raportowano zarówno po zastosowaniu szczepionki podawanej w schemacie 2+1, jak i w schemacie 3+1, co sugeruje, że obydwa schematy podania zapewniają porównywalną odporność długoterminową.</p> <p>Jednocześnie, zważywszy na mniejszy stopień immunogenności szczepionki podawanej w schemacie 2+1 obserwowany po szczepieniu pierwotnym oraz po dawce uzupełniającej, podmiot odpowiedzialny zaproponował, że ten alternatywny schemat podawania powinien być stosowany tylko w ramach rutynowych programów szczepień ochronnych u niemowląt, a efektywność szczepienia w schemacie 2+1 może być dodatkowo potęgowana przez rozwijająca się odporność zbiorowa.</p>	

18.9. Ocena badań w skali Jadad

Tabela 304. Opis arkusza skali Jadad.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly</i> , <i>random</i> , <i>randomisation</i>)?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienie próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt

Tabela 305. Ocena badań klinicznych w skali Jadad dla badań włączonych do analizy klinicznej.

Numer badania [referencja]	[1]-[4]		[5]-[7]		[8]-[11]		[12]-[13]	
	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?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
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	Tak	+1	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

18.9. Ocena badań w skali Jadad

SUMA PUNKTÓW	2	3	2	2
--------------	---	---	---	---

Tabela 306. Ocena badań klinicznych w skali *Jadad* dla badań włączonych do analizy klinicznej.

Numer badania [referencja]	[14]-[16]		[17]-[28]		[48]-[55]		[29]-[47]	
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?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	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	Tak	+1	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Tak	+1
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Tak	-1
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTÓW	2		2		2		3	

Tabela 307. Ocena badań klinicznych w skali *Jadad* dla badań włączonych do analizy klinicznej.

Numer badania [referencja]	[64]-[68]*		[69]-[81]		[84]-[90]		[91]-[93]	
Pytanie	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0	Tak	+1	Tak	+1	Nie	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Nie	0	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
SUMA PUNKTACJI	2		2		4		2	

* Badanie opisane na podstawie protokołu lub publikacji uwzględniających częściowe wyniki (na chwilę obecną brak pełnotekstowej publikacji).

Tabela 308. Ocena badań klinicznych w skali *Jadad* dla badań włączonych do analizy klinicznej.

Numer badania [referencja]	[94]-[102]		[103]-[109]		[110]-[115]		[116]-[122]	
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?	Nie	0	Tak	+1	Nie	0	Nie	0
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	Tak	+1	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
SUMA PUNKTÓW	2		4		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.

Tabela 309. Ocena badań klinicznych w skali Jadad dla badań włączonych do analizy klinicznej.

Numer badania [referencja]	[125]-[127]		[128]-[132]		[133]-[137]		[138]-[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?	Nie	0	Tak	+1	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	Tak	+1	Tak	+1	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Tak	+1	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
SUMA PUNKTÓW	3		5		5		3	

Tabela 310. Ocena badań klinicznych w skali Jadad dla badań włączonych do analizy klinicznej.

Numer badania [referencja]	[141]-[143]		[145]		[146]-[149]		[150]-[152]	
	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	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Nie	0	Tak	+1	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Tak	+1	Nie	0	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	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
SUMA PUNKTÓW	3		4		4		3	

Tabela 311. Ocena badań klinicznych w skali Jadad dla badań włączonych do analizy klinicznej.

Numer badania [referencja]	[153]-[155]		[156]-[158]		[159]-[161]		[166]-[167]	
	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	Tak	+1	Tak	+1	Nie	0
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
SUMA PUNKTÓW	3		3		3		2	

18.10. Ocena badań w skali NOS

Tabela 312. Ocena badań klinicznych w skali Jadad dla badań włączonych do analizy klinicznej.

Numer badania [referencja]	[82]	
	Punktacja	Tak/Nie
Pytanie		
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0
SUMA PUNKTÓW		2

18.10. Ocena badań w skali NOS

Tabela 313. Formularz oceny wiarygodności badania nierandomizowanego [56]-[63] i badań bez grupy kontrolnej: [168], [180]-[183], [184]-[186] dotyczących szczepionki PHiD-CV oraz badania nierandomizowanego [83] dotyczącego szczepionki PCV13.

Pytanie		Punkt					
		[56]-[63]	[168]	[180]-[183]	[184]-[186]	[83]	
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					
	Wybór grupy kontrolnej – nie ekspozycyjnej na dany czynnik	Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej					
		Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna					
		Wybrana z odmiennej populacji	*				*
	Ustalenie ekspozycji	Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej					
		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	*	*	*	*	*
Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Nie						
	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik)		Wiek i brak szczepienia przeciw pneumokokom				

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.

		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki					
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 eksponowanej (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: [499].

Tabela 314. Formularz oceny wiarygodności badań z grupą kontrolną: [195], [196]-[197] dotyczących szczepionki PHiD-CV oraz badania z grupą kontrolną [198]-[199] i bez grupy kontrolnej [200] dotyczących szczepionki PCV13.

Pytanie		Punkt					
		[195]	[196]-[197]	[198]-[199]	[200]		
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*	*	*	
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji					
		Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarce, zdrowi ochotnicy					
	Wybór grupy kontrolnej – nie eksponowanej na dany czynnik	Brak charakterystyki grupy eksponowanej					
		Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana	*	*	*		
		Wybrana z odmiennej populacji					
	Ustalenie ekspozycji	Brak charakterystyki grupy eksponowanej					
		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							
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 szczepienie szczepionką PCV7	Wiek i szczepienie szczepionką PCV7		
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki					
r	---	Ocena poszukiwanych punktów końcowych	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*	*	*

18.10. Ocena badań w skali NOS

	(skutków ekspozycji)	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 eksponowanej (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: [499].

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.

18.11. Analiza wyników w skali GRADE

Tabela 315. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę PHiD-CV podawaną w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych podawaną w schemacie szczepień pierwotnych 3+0.

Badania [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [29]-[47]	
Rodzaj badania: randomizowane, z grupami równoległymi, <i>superiority</i> [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [29]-[47] pojedynczo zamaskowane [1]-[4], [8]-[11], otwarte [5]-[7], [12]-[13], [14]-[16], podwójnie zamaskowane [29]-[47], wieloośrodkowe, [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], jednoośrodkowe [14]-[16]	Jakość wyników: średnia [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16]/ wysoka [29]-[47]
Jakość badania (ocena metodologii): średnia [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16]/ wysoka [29]-[47]	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: pojedyncze zamaskowanie lub brak zamaskowania, z wyjątkiem badania [29]-[47], brak opisu metody randomizacji, z wyjątkiem badania [5]-[7] i [14]-[16], skuteczność kliniczna oszacowana w populacji <i>per protocol</i> .	
Komentarz: analizowana populacja dzieci do 6. miesiąca życia.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min – max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Immunogenność	
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,2 µg/mL Meta-analiza wyników badań [1], [2], [4], [5], [6], [8], [10], [11], [12], [44]	Anty-1 RB=34,13 [21,27; 54,77]; p<0,0001 Anty-4 Peto OR=68,88 [55,53; 85,44]; p<0,0001 Anty-5 RB=21,84 [15,00; 31,78]; p<0,0001 Anty-6B RB=24,08 [11,83; 49,03]; p<0,0001 Anty-7F RB=22,10 [8,93; 54,74]; p<0,0001 Anty-9V Peto OR=59,33 [47,76; 73,68]; p<0,0001 Anty-14 RB=3,54 [2,08; 6,02]; p<0,0001 Anty-18C RB=15,77 [11,50; 21,62]; p<0,0001 Anty-19F RB=5,35 [3,42; 8,35]; p<0,0001 Anty-23F RB=22,66 [10,71; 7,94]; p<0,0001
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,2 µg/mL Meta-analiza wyników badań [1], [2], [4], [5], [6], [8], [10], [11], [12], [44]	Anty-6A Peto OR=7,03 [5,54; 8,92]; p<0,0001 Anty-19A RB=5,81 [2,98; 11,32]; p<0,0001
Aktywność opsonofagocytna przeciwciał w mianie ≥8 Meta-analiza wyników badań [1], [2], [4], [5], [6], [8], [10], [11], [12]	Opsono-1 RB=14,89 [9,38; 23,57]; p<0,0001 Opsono-4 RB=15,87 [1,25 [201,04]; p=0,03 Opsono-5 RB=33,42 [16,92; 66,04]; p<0,0001 Opsono-6B RB=11,89 [7,86; 17,98]; p<0,0001 Opsono-7F RB=1,76 [1,57; 1,96]; p<0,0001 Opsono-9V RB=7,00 [3,99; 12,27]; p<0,0001 Opsono-14 RB=5,26 [4,07; 6,81]; p<0,0001 Opsono-18C RB=24,25 [13,22; 44,49]; p<0,0001 Opsono-19F Peto OR=59,40 [43,22; 81,63]; p<0,0001 Opsono-23F RB=8,55 [6,08; 12,03]; p<0,0001
Aktywność opsonofagocytna przeciwciał w mianie ≥8 Meta-analiza wyników badań [1], [2], [4], [5], [6], [8], [10], [11], [12]	Opsono-6A RB=6,21 [2,81; 13,68]; p<0,0001 Opsono-19A Peto OR=8,24 [5,90; 11,51]; p<0,0001
Profil bezpieczeństwa	
Profil bezpieczeństwa Meta-analiza wyników badań [2], [5], [8], [10], [12], [14], [16], [44]	Ból w miejscu iniekcji RR=1,39 [0,80; 2,44]; p=0,24 Zaczerwienienie w miejscu iniekcji RR=1,16 [0,87; 1,55]; p=0,30 Obrzęk w miejscu iniekcji RR=1,33 [0,88; 1,56]; p=0,18 Ospalność RR=1,23 [1,17; 1,30]; p<0,00001 Gorączka ≥38°C RR=1,32 [0,94; 1,23]; p=0,11 Drażliwość RR=1,13 [1,10; 1,17]; p<0,0001 Utrata apetytu RR=1,21 [1,12; 1,30]; p<0,0001
Ciężkie działania niepożądane	RR=1,01 [0,59; 1,75]; p>0,05

Tabela 316. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę PHiD-CV podawaną w schemacie 3+1 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych podawaną w schemacie 3+1.

Badanie [17]-[28]	
Rodzaj badania: randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zamaskowane, z grupami równoległymi, <i>superiority</i>	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: nie podano sposobu zamaskowania i randomizacji, brak danych dotyczących profilu bezpieczeństwa szczepionki oraz osób utraconych z badania, brak pełnotekstowych publikacji.	
Komentarz: analizowana populacja dzieci do 3. roku życia, dostępne są tylko doniesienia konferencyjne i protokoły badania, analizy ITT i PP.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Pierwszy epizod zapalenia płuc według definicji WHO	

18.11. Analiza wyników w skali GRADE

Analiza ITT	RR=0,77 [0,65; 0,92]; p<0,05
Analiza PPA (ATP)	RR=0,75 [0,61; 0,92]; p<0,05
Pierwszy epizod bakteryjnego zapalenia płuc	
Analiza ITT	RR=0,82 [0,71; 0,95]; p<0,05
Analiza PPA (ATP)	RR=0,78 [0,66; 0,92]; p<0,05
Pierwszy epizod potwierdzonego radiologicznie zapalenia płuc	
Analiza ITT	RR=0,90 [0,82; 0,98]; p<0,05
Analiza PPA (ATP)	RR=0,87 [0,79; 0,97]; p<0,05
Pierwszy epizod podejrzenia zapalenia płuc, wymagający radiologicznego potwierdzenia	
Analiza ITT	RR=0,94 [0,89; 0,98]; p<0,05
Analiza PPA (ATP)	RR=0,94 [0,89; 0,99]; p<0,05
ICHp wywołane przez jakiegokolwiek serotyp pneumokoka	
Analiza ITT	RR=0,35 [0,14; 0,86]; p<0,05
Analiza PPA (ATP)	RR=0,33 [0,15; 0,77]; p<0,05
ICHp wywołane przez serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV	
Analiza ITT	Peto OR=0,13 [0,05; 0,36]; p<0,05
Analiza PPA (ATP)	Peto OR=0,14 [0,05; 0,34]; p<0,05
ICHp wywołane przez serotypy wykazujące odporność krzyżową względem serotypów zawartych w szczepionce PHiD-CV	
Analiza ITT	RR=1,99 [0,26; 15,15]; p<0,05
Analiza PPA (ATP)	RR=2,00 [0,26; 15,26]; p<0,05
ICHp wywołane przez serotypy wykazujące odporność krzyżową względem serotypów niezawartych w szczepionce PHiD-CV	
Analiza ITT	Peto OR=7,34 [0,76; 70,57]; p<0,05
Analiza PPA (ATP)	RR=2,00 [0,43; 9,33]; p<0,05
Brak danych dotyczących serotypu pneumokoka, który wywołał IChP	
Analiza ITT	Peto OR=7,34 [0,15; 369,81]; p<0,05
Analiza PPA (ATP)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,42]; p<0,05
Klinicznie potwierdzone AOM	
Analiza ITT	RR=0,84 [0,71; 1,01]; p>0,05
Analiza PPA (ATP)	RR=0,83 [0,71; 0,97]; p<0,05
Bakteriologicznie potwierdzone AOM	
Analiza ITT	RR=0,70 [0,45; 1,10]; p<0,05
Analiza PPA (ATP)	RR=0,67 [0,46; 0,98]; p<0,05
AOM wywołane przez jakiegokolwiek serotyp pneumokoka	
Analiza ITT	RR=0,44 [0,23; 0,86]; p<0,05
Analiza PPA (ATP)	RR=0,45 [0,26; 0,79]; p<0,05
AOM wywołane przez serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV	
Analiza ITT	RR=0,33 [0,14; 0,81]; p<0,05
Analiza PPA (ATP)	RR=0,31 [0,13; 0,69]; p<0,05
AOM wywołane przez serotypy wykazujące odporność krzyżową względem serotypów zawartych w szczepionce PHiD-CV	
Analiza ITT	RR=0,74 [0,19; 2,96]; p>0,05
Analiza PPA (ATP)	RR=0,72 [0,24; 2,13]; p>0,05
AOM wywołane przez serotypy niewykazujące odporności krzyżowej względem serotypów zawartych w szczepionce PHiD-CV	
Analiza ITT	RR=0,74 [0,19; 2,96]; p>0,05
Analiza PPA (ATP)	RR=0,86 [0,30; 2,44]; p>0,05
Profil bezpieczeństwa	
Ciężkie działania niepożądane	RR=0,95 [0,91; 1,00]; p>0,05

Tabela 317. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PHiD-CV podawaną w schemacie 2+1 lub 3+1 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w schemacie 2+1 lub 3+1 w populacji ogólnej w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[29]-[47]	
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, z grupami równoległymi, podwójnie zamaskowane, <i>superiority</i> .	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodyki): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: randomizacja dotyczyła grup ośrodków lub osób, analiza wyników dla populacji PP.	
Komentarz: randomizacja dotyczyła grup ośrodków lub osób.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna i rzeczywista / immunogenność	
Inwazyjna choroba pneumokokowa wywołana serotypem zawartym w szczepionce; schemat 2+1 (skuteczność szczepionki % [CI 95%])	VE=92 [58; 100]; p<0,05
Inwazyjna choroba pneumokokowa wywołana serotypem zawartym w szczepionce; schemat 3+1 (skuteczność szczepionki % [CI 95%])	VE=100 [83; 100]; p<0,05
Inwazyjna choroba pneumokokowa wywołana serotypem zawartym w szczepionce (po szczepieniach pierwotnych) (skuteczność szczepionki % [CI 95%])	VE=100 [91; 100]; p<0,05
Inwazyjna choroba pneumokokowa u dzieci poniżej 7 miesięcy życia	VE=93 [75; 99]; 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.

(skuteczność szczepionki % [CI 95%])		
Inwazyjna choroba pneumokokowa u dzieci w wieku 7-18 miesięcy życia (skuteczność szczepionki % [CI 95%])		VE=100 [86; 100]; p<0,05
Inwazyjna choroba pneumokokowa (potwierdzona w oparciu o badania mikrobiologiczne oraz prawdopodobna) u dzieci poniżej 7 miesięcy życia (skuteczność szczepionki % [CI 95%])		VE94 [77; 99]; p<0,05
Ostre zapalenie ucha środkowego - schemat 2+1		Populacja TVC RR=0,93 [0,87; 0,99]; p<0,05 Populacja ATP RR=0,95 [0,89; 1,01]; p>0,05
Ostre zapalenie ucha środkowego - schemat 3+1		Populacja TVC RR=0,94 [0,89; 0,99]; p<0,05 Populacja ATP RR=0,93 [0,88; 0,99]; p<0,05
Nawrót epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego (poziom 1 pewności diagnozy) po podaniu 1 dawki szczepionki	schemat 2+1	RR=1,08 [0,88; 1,31]; p>0,05
	schemat 3+1	RR=1,05 [0,88; 1,24]; p>0,05
Wystąpienie ≥1 epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego (poziom 1 pewności diagnozy) i leczenia ≥1 raz antybiotykiem po podaniu 1 dawki szczepionki	schemat 2+1	RR=0,94 [0,88; 1,004]; p>0,05
	schemat 3+1	RR=0,94 [0,89; 0,99]; p<0,05
Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc (ogółem)	Schemat 3+1	VE=25,2 [2,6; 42,6]; p<0,05
	Schemat 2+1	VE=27,6 [5,5; 44,6]; p<0,05
Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc (ogółem)	Schemat 3+1	VE=24,6 [-2,2; 44,3]; p>0,05
	Schemat 2+1	VE=29,5 [3,9; 48,3]; p<0,05
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,2 µg/mL, schemat 3+1		Anty-1 RB=47,87 [16,84; 215,83]; p<0,05 Anty-4 RB=33,34 [13,61; 112,90]; p<0,05 Anty-5 RB=14,92 [7,89; 29,12]; p<0,05 Anty-6B RB=113,65 [20,72; 643,29]; p<0,05 Anty-7F RB=14,20 [7,91; 29,19]; p<0,05 Anty-9V RB=79,79 [21,65; 671,66]; p<0,05 Anty-14 RB=10,32 [6,26; 18,87]; p<0,05 Anty-18C RB=58,87 [16,71; 214,12]; p<0,05 Anty-19F RB=9,34 [5,79; 16,58]; p<0,05 Anty-23F RB=18,78 [8,96; 40,66]; p<0,05 Anty-6A RB=30,69 [10,79; 90,07]; p<0,05 Anty-19A RB=12,23 [6,45; 23,91]; p<0,05
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,2 µg/mL, schemat 2+1		Anty-1 RB=28,37 [12,76; 80,99]; p<0,05 Anty-4 RB=22,85 [11,05; 57,98]; p<0,05 Anty-5 RB=7,80 [5,16; 12,72]; p<0,05 Anty-6B RB=24,61 [10,90; 57,24]; p<0,05 Anty-7F RB=19,95 [10,20; 46,42]; p<0,05 Anty-9V RB=36,48 [14,85; 123,66]; p<0,05 Anty-14 RB=7,46 [4,84; 11,88]; p<0,05 Anty-18C RB=49,87 [17,53; 224,93]; p<0,05 Anty-19F RB=10,63 [6,20; 18,78]; p<0,05 Anty-23F RB=39,94 [14,06; 116,97]; p<0,05 Anty-6A RB=19,43 [8,58; 45,31]; p<0,05 Anty-19A RB=21,63 [9,57; 50,37]; p<0,05
Jakikolwiek serotyp pneumokoka (schemat 2+1/ 3+1)		VE=10 [-12; 28]; p>0,05
Serotyp pneumokoka zawarty w szczepionce PHiD-CV (schemat 2+1/ 3+1)		VE=29 [6; 47]; p<0,05
<i>Haemophilus influenzae</i> (schemat 2+1/ 3+1)		VE=9 [-25; 34]; p>0,05
<i>Moraxella catarrhalis</i> (schemat 2+1/ 3+1)		VE= - 17 [-52; 9]; p>0,05
<i>Staphylococcus aureus</i> (schemat 2+1/ 3+1)		VE= - 5 [-40; 21]; p>0,05
Profil bezpieczeństwa		
Działania niepożądane – schemat 3+1	Ból w miejscu iniekcji Zaczerwienienie w miejscu iniekcji Obrzęk w miejscu iniekcji Gorączka ≥38°C Drażliwość Utrata apetytu Ospalność	RR=2,07 [1,84; 2,33]; p<0,05 RR=1,54 [1,40; 1,70]; p<0,05 RR=1,82 [1,61; 2,07]; p<0,05 RR=1,60 [1,35; 1,92]; p<0,05 RR=1,33 [1,24; 1,44]; p<0,05 RR=1,23 [1,09; 1,40]; p<0,05 RR=1,37 [1,23; 1,53]; p<0,05
	Ciężkie działania niepożądane	RR=1,22 [0,94; 1,59]; p>0,05
Działania niepożądane – schemat 2+1	Ból w miejscu iniekcji Zaczerwienienie w miejscu iniekcji Obrzęk w miejscu iniekcji Gorączka ≥38°C Drażliwość Utrata apetytu Ospalność	RR=2,73 [2,37; 3,15]; p<0,05 RR=1,94 [1,73; 2,19]; p<0,05 RR=3,26 [2,74; 3,90]; p<0,05 RR=1,83 [1,51; 2,21]; p<0,05 RR=1,31 [1,21; 1,42]; p<0,05 RR=1,45 [1,25; 1,69]; p<0,05 RR=1,52 [1,35; 1,72]; p<0,05
	Ciężkie działania niepożądane	RR=0,85 [0,63; 1,13]; p>0,05

Tabela 318. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PHiD-CV podawaną w schemacie 3+1 ze szczepionką PHiD-CV podawaną w schemacie 2+1 w populacji ogólnej w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[29]-[47], [48]-[55]	
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe. z grupami równoległymi [29]-[47], [48]-[55] otwarte [48]-[55], podwójnie zamaskowane [29]-[45] <i>non-inferiority</i> [48]-[55], brak danych [29]-[47].	Jakość wyników: średnia [48]-[55]/ wysoka [29]-[47]
Jakość badania (ocena metody): średnia [48]-[55]/ wysoka [29]-[47]	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: badanie [48]-[55] otwarte, ograniczona metoda randomizacji [29]-[47], analiza dla populacji PP	
Komentarz: analizowana populacja dzieci do 2. roku życia.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr \pm SD lub parametr (%)
Immunogenność	
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ po 3. dawce szczepionki dla schematu 3+1 i po 2. dawce szczepionki dla schematu 2+1 Meta-analiza badań: [48]-[50], [44]	Anty-1 RB=1,02 [0,995; 1,05]; p=0,09 Anty-4 RB=1,01 [0,99; 1,02]; p=0,025 Anty-5 RB=1,03 [1,004; 1,05]; p=0,02 Anty-6B RB=1,17 [1,06; 1,30]; p=0,003 Anty-7F RB=1,02 [1,001; 1,04]; p=0,04 Anty-9V RB=1,04 [0,98; 1,09]; p=0,19 Anty-14 RB=1,03 [1,004; 1,05]; p=0,02 Anty-18C RB=1,01 [0,98; 1,05]; p=0,43 Anty-19F RB=1,02 [0,99; 1,05]; p=0,15 Anty-23F RB=1,10 [1,02; 1,19]; p=0,01 Anty-6A RB=1,31 [1,04; 1,66]; p=0,02 Anty-19A RB=1,10 [0,93; 1,29]; p=0,028
Aktywność opsonofagocyta przeciwciał w mianie ≥ 8 po 3. dawce szczepionki dla schematu 3+1 i po 2. dawce szczepionki dla schematu 2+1 Badanie [48]-[50]	Opsono-1 RB=1,03 [0,85; 1,26]; p>0,05 Opsono-4 RB=0,99 [0,96; 1,03]; p>0,05 Opsono-5 RB=1,10 [0,999; 1,22]; p>0,05 Opsono-6B RB=1,19 [1,06; 1,36]; p<0,05 Opsono-7F RB=1,09 [1,03; 1,17]; p<0,05 Opsono-9V RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-14 RB=1,02 [0,98; 1,05]; p>0,05 Opsono-18C RB=1,16 [1,07; 1,28]; p<0,05 Opsono-19F RB=1,08 [0,99; 1,18]; p>0,05 Opsono-23F RB=1,13 [1,06; 1,23]; p<0,05 Opsono-6A RB=1,43 [1,10; 1,87]; p<0,05 Opsono-19A RB=2,77 [1,70; 4,58]; p<0,05
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ po 4. dawce szczepionki dla schematu 3+1 i po 3. dawce szczepionki dla schematu 2+1 Meta-analiza badań: [48]-[50], [44]	Anty-1 RB=1,00 [0,99; 1,01]; p=0,64 Anty-4 RB=1,00 [0,996; 1,004]; p=0,99 Anty-5 RB=1,00 [0,99; 1,01]; p=0,62 Anty-6B RB=1,03 [0,92; 1,15]; p=0,60 Anty-7F RB=1,00 [0,996; 1,004]; p=0,99 Anty-9V RB=1,00 [0,99; 1,01]; p=0,64 Anty-14 RB=1,00 [0,98; 1,02]; p=0,97 Anty-18C RB=0,99 [0,97; 1,01]; p=0,30 Anty-19F RB=1,01 [0,99; 1,03]; p=0,29 Anty-23F RB=0,98 [0,95; 1,01]; p=0,29 Anty-6A RB=1,05 [0,96; 1,15]; p=0,30 Anty-19A RB=0,99 [0,93; 1,06]; p=0,81
Aktywność opsonofagocyta przeciwciał w mianie ≥ 8 po 4. dawce szczepionki dla schematu 3+1 i po 3. dawce szczepionki dla schematu 2+1 Badanie [48]-[50]	Opsono-1 RB=0,96 [0,94; 1,09]; p>0,05 Opsono-4 RB=1,02 [0,97; 1,08]; p>0,05 Opsono-5 RB=1,12 [1,05; 1,22]; p<0,05 Opsono-6B RB=1,11 [1,001; 1,24]; p<0,05 Opsono-7F RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-9V RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-14 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-18C RB=1,01 [0,96; 1,05]; p>0,05 Opsono-19F RB=1,00 [0,94; 1,06]; p>0,05 Opsono-23F RB=1,06 [1,01; 1,14]; p<0,05 Opsono-6A RB=1,20 [0,97; 1,49]; p>0,05 Opsono-19A RB=1,91 [1,33; 2,78]; p<0,05
Profil bezpieczeństwa	
Profil bezpieczeństwa po 3. dawce szczepionki dla schematu 3+1 i po 2. dawce szczepionki dla schematu 2+1 Meta-analiza badań: [48]-[49], [44]	Ból w miejscu iniekcji RR=1,05 [0,998; 1,11]; p=0,06 Zaczerwienienie w miejscu iniekcji RR=1,07 [1,03; 1,11]; p=0,001 Obrzęk w miejscu iniekcji RR=1,04 [0,90; 1,20]; p=0,63 Osptałość RR=1,07 [1,03; 1,12]; p=0,0008 Gorączka $\geq 38^\circ\text{C}$ RR=1,10 [1,02; 1,19]; p=0,01 Drażliwość RR=1,07 [1,04; 1,10]; p<0,0001 Utrata apetytu RR=1,15 [1,07; 1,25]; p=0,0003
Profil bezpieczeństwa po 4. dawce szczepionki dla schematu 3+1 i po 3. dawce szczepionki dla schematu 2+1 Meta-analiza badań: [48]-[49], [44]	Ból w miejscu iniekcji RR=0,90 [0,84; 0,96]; p=0,0009 Zaczerwienienie w miejscu iniekcji RR=0,94 [0,88; 0,999]; p=0,046 Obrzęk w miejscu iniekcji RR=0,94 [0,79; 1,12]; p=0,50 Osptałość RR=0,91 [0,84; 0,98]; p=0,02

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.

	Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ RR=0,84 [0,75; 0,94]; p=0,002 Drażliwość RR=0,98 [0,93; 1,03]; p=0,47 Utrata apetytu RR=0,95 [0,86; 1,05]; p=0,36
Ciężkie działania niepożądane po 3. dawce szczepionki dla schematu 3+1 i po 4. dawce szczepionki dla schematu 2+1 Badanie [48]-[50]	RR=1,39 [0,48; 4,09]; p>0,05
Ciężkie działania niepożądane po 4. dawce szczepionki dla schematu 3+1 i po 3. dawce szczepionki dla schematu 2+1 Badanie [48]-[50] Badanie [44]	RR=0,51 [0,07; 3,85]; p>0,05 RR=1,21 [0,95; 1,54]; p>0,05

Tabela 319. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PHiD-CV w populacji ogólnej ze szczepionką PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone do 36. tygodnia ciąży).

[56]-[63]	
Rodzaj badania: nierandomizowane, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe, 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 ATP i TVC, mała liczebność grup (poniżej 100 osób w grupie).	
Komentarz: dzieci urodzone przed czasem.	
Oceany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr \pm SD lub parametr (%)
Immunogenność	
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ - populacja dzieci urodzonych w 27.-30. tygodniu ciąży vs populacja dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, schemat 3+0	Anty-1 RB=0,98 [0,88; 1,02]; p>0,05 Anty-4 RB=0,98 [0,88; 1,02]; p>0,05 Anty-5 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-6B RB=0,99 [0,85; 1,07]; p>0,05 Anty-7F RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-9V RB=0,97 [0,88; 1,01]; p>0,05 Anty-14 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-18C RB=1,02 [0,91; 1,05]; p>0,05 Anty-19F RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-23F RB=1,00 [0,88; 1,07]; p>0,05 Anty-6A RB=0,72 [0,46; 1,06]; p>0,05 Anty-19A RB=0,41 [0,23; 0,68]; p<0,05
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ - populacja dzieci urodzonych w 31.-36. tygodniu ciąży vs populacja dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, schemat 3+0	Anty-1 RB=1,01 [0,95; 1,04]; p>0,05 Anty-4 RB=0,99 [0,94; 1,03]; p>0,05 Anty-5 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-6B RB=1,01 [0,93; 1,09]; p>0,05 Anty-7F 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=1,01 [0,96; 1,05]; p>0,05 Anty-19F RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-23F RB=1,01 [0,94; 1,07]; p>0,05 Anty-6A RB=0,94 [0,70; 1,22]; p>0,05 Anty-19A RB=0,85 [0,65; 1,10]; p>0,05
Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie ≥ 8 - populacja dzieci urodzonych w 27.-30. tygodniu ciąży vs populacja dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, schemat 3+0	Opsono-1 RB=0,81 [0,57; 1,05]; p>0,05 Opsono-4 RB=1,01 [0,89; 1,04]; p>0,05 Opsono-5 RB=0,89 [0,73; 0,997]; p<0,05 Opsono-6B RB=1,05 [0,85; 1,21]; p>0,05 Opsono-7F RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-9V RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-14 RB=1,01 [0,90; 1,06]; p>0,05 Opsono-18C RB=1,02 [0,90; 1,08]; p>0,05 Opsono-19F RB=0,93 [0,77; 1,02]; p>0,05 Opsono-23F RB=0,96 [0,86; 1,02]; p>0,05 Opsono-6A RB=1,25 [0,94; 1,59]; p>0,05 Opsono-19A RB=0,40 [0,10; 1,39]; p>0,05
Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie ≥ 8 - populacja dzieci urodzonych w 31.-36. tygodniu ciąży vs populacja dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, schemat 3+0	Opsono-1 RB=0,94 [0,76; 1,13]; p>0,05 Opsono-4 RB=1,00 [0,93; 1,04]; p>0,05 Opsono-5 RB=0,98 [0,89; 1,05]; p>0,05 Opsono-6B RB=1,05 [0,90; 1,20]; p>0,05 Opsono-7F RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-9V RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-14 RB=1,02 [0,95; 1,06]; p>0,05 Opsono-18C RB=0,98 [0,90; 1,05]; p>0,05 Opsono-19F RB=1,01 [0,93; 1,08]; p>0,05 Opsono-23F RB=0,97 [0,91; 1,02]; p>0,05 Opsono-6A RB=1,35 [1,11; 1,66]; p<0,05 Opsono-19A RB=0,90 [0,44; 1,80]; p>0,05
GMC populacja dzieci urodzonych w 27.-30. tygodniu ciąży vs populacja	Serotyp 1. MD= -0,38 [-0,42; -0,34]; p<0,05 Serotyp 4. MD= -0,89 [-0,96; -0,82]; p<0,05

18.11. Analiza wyników w skali GRADE

dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, schemat 3+0	Serotyp 5. MD= -0,86 [-0,92; -0,80]; p<0,05 Serotyp 6B. MD= -0,33 [-0,38; -0,28]; p<0,05 Serotyp 7F. MD= -0,82 [-0,90; 0,74]; p>0,05 Serotyp 9V. MD= -0,98 [-1,03; -0,93]; p>0,05 Serotyp 14. MD= -0,19 [-0,32; -0,06]; p<0,05 Serotyp 18C. MD= -1,94 [-2,11; -1,77]; p<0,05 Serotyp 19F. MD= -0,96 [-1,11; -0,81]; p>0,05 Serotyp 23F. MD= -0,49 [-0,55; -0,43]; p<0,05 Serotyp 6A. MD= -0,06 [-0,25; 0,13]; p>0,05 Serotyp 19A. MD= -0,18 [-0,19; -0,17]; p<0,05
GMC populacja dzieci urodzonych w 31.-36. tygodniu ciąży vs populacja dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, schemat 3+0	Serotyp 1. MD= -0,25 [-0,28; -0,22]; p<0,05 Serotyp 4. MD= -0,54 [-0,58; -0,50]; p<0,05 Serotyp 5. MD= -0,38 [-0,42; -0,34]; p<0,05 Serotyp 6B. MD= -0,07 [-0,10; -0,04]; p<0,05 Serotyp 7F. MD= -0,32 [-0,38; -0,26]; p<0,05 Serotyp 9V. MD= -0,72 [-0,76; -0,68]; p<0,05 Serotyp 14. MD= -0,43 [-0,51; -0,35]; p<0,05 Serotyp 18C. MD= -0,36 [-0,51; -0,21]; p<0,05 Serotyp 19F. MD= 0,24 [0,14; 0,34]; p<0,05 Serotyp 23F. MD= -0,21 [-0,26; -0,16]; p<0,05 Serotyp 6A. MD= 0,00 [-0,19; 0,19]; p<0,05 Serotyp 19A. MD= -0,05 [-0,06; -0,04]; p>0,05
GMT populacja dzieci urodzonych w 27.-30. tygodniu ciąży vs populacja dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, schemat 3+0	Serotyp 1. MD= -23,3 [-23,80; -22,80]; p<0,05 Serotyp 4. MD= 100,60 [100,17; 101,03]; p<0,05 Serotyp 5. MD= -49,60 [-50,08; -49,12]; p<0,05 Serotyp 6B. MD= 10,10 [9,55; 10,65]; p<0,05 Serotyp 7F. MD= 1691,1 [1690,66; 1691,54]; p<0,05 Serotyp 9V. MD= -214,3 [-314,76; -213,84]; p<0,05 Serotyp 14. MD= 130,80 [130,36; 131,24]; p<0,05 Serotyp 18C. MD= 11,50 [11,01; 11,99]; p<0,05 Serotyp 19F. MD= -78,50 [-78,98; -78,02]; p<0,05 Serotyp 23F. MD= 100,60 [100,12; 101,08]; p<0,05 Serotyp 6A. MD= 65,00 [64,43; 65,77]; p<0,05 Serotyp 19A. MD= -2,50 [-2,73; -2,27]; p<0,05
GMT populacja dzieci urodzonych w 31.-36. tygodniu ciąży vs populacja dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, schemat 3+0	Serotyp 1. MD= -16,0 [-16,36; -15,64]; p<0,05 Serotyp 4. MD= -42,60 [-42,93; -42,27]; p<0,05 Serotyp 5. MD= -24,0 [-24,34; -23,66]; p<0,05 Serotyp 6B. MD= 36,90 [36,51; 37,29]; p<0,05 Serotyp 7F. MD= 652,19 [651,77; 652,43]; p<0,05 Serotyp 9V. MD= -306,0 [-307,24; -306,56]; p<0,05 Serotyp 14. MD= 257,0 [256,67; 257,33]; p<0,05 Serotyp 18C. MD= 70,50 [70,14; 70,86]; p<0,05 Serotyp 19F. MD= 18,40 [18,06; 18,74]; p<0,05 Serotyp 23F. MD= -411,60 [-411,94; -411,26]; p<0,05 Serotyp 6A. MD= 107,80 [107,40; 108,20]; p<0,05 Serotyp 19A. MD= 0,10 [-0,24; 0,44]; p>0,05
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ - populacja dzieci urodzonych w 27.-30. tygodniu ciąży vs populacja dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, schemat 3+1	Anty-1 RB=1,01 [0,91; 1,04]; p>0,05 Anty-4 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-5 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-6B RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-7F 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=1,01 [0,91; 1,04]; p>0,05 Anty-19F RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-23F RB=0,98 [0,88; 1,03]; p>0,05 Anty-6A RB=1,03 [0,86; 1,18]; p>0,05 Anty-19A RB=0,91 [0,73; 1,07]; p>0,05
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ - populacja dzieci urodzonych w 31.-36. tygodniu ciąży vs populacja dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, schemat 3+1	Anty-1 RB=1,01 [0,94; 1,04]; p>0,05 Anty-4 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-5 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-6B RB=0,98 [0,92; 1,03]; p>0,05 Anty-7F 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=1,01 [0,94; 1,04]; p>0,05 Anty-19F RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-23F RB=1,01 [0,94; 1,04]; p>0,05 Anty-6A RB=1,04 [0,90; 1,18]; p>0,05 Anty-19A RB=0,99 [0,85; 1,13]; p>0,05
Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie ≥ 8 - populacja dzieci urodzonych w 27.-30. tygodniu ciąży vs populacja dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, schemat 3+1	Opsono-1 RB=0,98 [0,83; 1,07]; p>0,05 Opsono-4 RB=0,97 [0,86; 1,02]; p>0,05 Opsono-5 RB=0,95 [0,82; 1,01]; p>0,05 Opsono-6B RB=1,00 [0,86; 1,10]; p>0,05 Opsono-7F RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-9V RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-14 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-18C RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-19F RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05

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.

	Opsono-23F RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-6A RB=1,10 [0,91; 1,25]; p>0,05 Opsono-19A RB=1,03 [0,73; 1,36]; p>0,05
Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie ≥8 - populacja dzieci urodzonych w 31.-36. tygodniu ciąży vs populacja dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, schemat 3+1	Opsono-1 RB=1,00 [0,89; 1,09]; p>0,05 Opsono-4 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-5 RB=0,97 [0,87; 1,03]; p>0,05 Opsono-6B RB=1,02 [0,92; 1,11]; p>0,05 Opsono-7F RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-9V RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-14 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-18C RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-19F RB=0,98 [0,90; 1,03]; p>0,05 Opsono-23F RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-6A RB=1,08 [0,93; 1,23]; p>0,05 Opsono-19A RB=0,98 [0,72; 1,29]; p>0,05
GMC populacja dzieci urodzonych w 27.-30. tygodniu ciąży vs populacja dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, schemat 3+1	Serotyp 1. MD= -0,41 [-0,48; -0,34]; p<0,05 Serotyp 4. MD= -1,25 [-1,38; -1,12]; p<0,05 Serotyp 5. MD= -0,74 [-0,82; -0,66]; p<0,05 Serotyp 6B. MD= -0,23 [-0,34; -0,12]; p<0,05 Serotyp 7F. MD= -0,82 [-1,16; -0,48]; p>0,05 Serotyp 9V. MD= -1,30 [-1,43; -1,17]; p<0,05 Serotyp 14. MD= -1,10 [-1,39; -0,81]; p>0,05 Serotyp 18C. MD= -2,87 [-3,27; -2,47]; p<0,05 Serotyp 19F. MD= -2,89 [-3,20; -2,58]; p<0,05 Serotyp 23F. MD= -0,60 [-0,76; -0,44]; p<0,05 Serotyp 6A. MD= -0,09 [-0,14; -0,04]; p<0,05 Serotyp 19A. MD= -0,45 [-0,51; -0,39]; p<0,05
GMC populacja dzieci urodzonych w 31.-36. tygodniu ciąży vs populacja dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, schemat 3+1	Serotyp 1. MD= -0,24 [-0,30; -0,18]; p<0,05 Serotyp 4. MD= -0,56 [-0,66; -0,46]; p<0,05 Serotyp 5. MD= -0,20 [-0,27; -0,13]; p<0,05 Serotyp 6B. MD= -0,21 [-0,29; -0,13]; p<0,05 Serotyp 7F. MD= 0,23 [0,13; 0,33]; p<0,05 Serotyp 9V. MD= -0,70 [-0,80; -0,60]; p<0,05 Serotyp 14. MD= -0,84 [-0,99; -0,69]; p<0,05 Serotyp 18C. MD= 0,82 [0,49; 1,15]; p>0,05 Serotyp 19F. MD= 0,06 [-0,19; 0,31]; p>0,05 Serotyp 23F. MD= 0,15 [0,06; 0,24]; p<0,05 Serotyp 6A. MD= -0,02 [-0,06; 0,02]; p>0,05 Serotyp 19A. MD= -0,17 [-0,22; -0,12]; p<0,05
GMT populacja dzieci urodzonych w 27.-30. tygodniu ciąży vs populacja dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, schemat 3+1	Serotyp 1. MD= -45,90 [-46,38; -45,42]; p<0,05 Serotyp 4. MD= -507,50 [-507,96; -507,04]; p<0,05 Serotyp 5. MD= -107,70 [-108,18; -107,22]; p<0,05 Serotyp 6B. MD= 24,00 [23,49; 24,51]; p<0,05 Serotyp 7F. MD= 1636,30 [1635,86; 1636,74]; p<0,05 Serotyp 9V. MD= -132,40 [-132,83; -131,97]; p<0,05 Serotyp 14. MD= 146,8 [146,34; 147,26]; p<0,05 Serotyp 18C. MD= 94,10 [93,63; 94,57]; p<0,05 Serotyp 19F. MD= -247,50 [-247,97; -247,03]; p<0,05 Serotyp 23F. MD= -326,80 [-327,25; -326,35]; p<0,05 Serotyp 6A. MD= 63,20 [62,69; 63,71]; p<0,05 Serotyp 19A. MD= -19,80 [-20,32; -19,28]; p<0,05
GMT populacja dzieci urodzonych w 31.-36. tygodniu ciąży vs populacja dzieci urodzonych po 36. tygodniu ciąży, schemat 3+1	Serotyp 1. MD= -27,30 [-27,71; -26,89]; p<0,05 Serotyp 4. MD= -172,10 [-172,46; -171,74]; p<0,05 Serotyp 5. MD= -56,9 [-57,31; -56,49]; p<0,05 Serotyp 6B. MD= -175,9 [-176,32; -175,48]; p<0,05 Serotyp 7F. MD= 478,50 [478,12; 478,88]; p<0,05 Serotyp 9V. MD= 393,70 [393,31; 552,98]; p<0,05 Serotyp 14. MD= 552,60 [552,22; 257,33]; p<0,05 Serotyp 18C. MD= 110,50 [110,1; 110,90]; p<0,05 Serotyp 19F. MD= -140,50 [-140,90; -140,10]; p<0,05 Serotyp 23F. MD= -698,40 [-698,76; -698,04]; p<0,05 Serotyp 6A. MD= 10,80 [10,37; 11,23]; p<0,05 Serotyp 19A. MD= -10,30 [-10,75; -9,85]; p<0,05
Profil bezpieczeństwa	
Gorączka ≥39°C 1. dawka 2. dawka 3. dawka 4. dawka	RR=0,43 [0,10; 1,90]; p>0,05 RR=1,06 [0,11; 10,09]; p>0,05 RR=0,35 [0,05; 2,42]; p>0,05 RR=1,45 [0,54; 3,90]; p>0,05
Ból w miejscu iniekcji 1. dawka 2. dawka 3. dawka 4. dawka	RR=0,75 [0,54; 1,03]; p>0,05 RR=1,06 [0,73; 1,54]; p>0,05 RR=0,75 [0,50; 1,12]; p>0,05 RR=0,76 [0,58; 1,00]; p>0,05
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=0,63 [0,46; 0,86]; p<0,05 RR=0,60 [0,44; 0,81]; p<0,05 RR=0,53 [0,37; 0,74]; p<0,05 RR=0,59 [0,42; 0,80]; p<0,05

18.11. Analiza wyników w skali GRADE

4. dawka	
Obrzęk w miejscu iniekcji	
1. dawka	RR=0,48 [0,34; 0,69]; p<0,05
2. dawka	RR=0,53 [0,36; 0,76]; p<0,05
3. dawka	RR=0,44 [0,29; 0,65]; p<0,05
4. dawka	RR=0,53 [0,36; 0,78]; p<0,05
Ospałość	
1. dawka	RR=0,90 [0,65; 1,24]; p>0,05
2. dawka	RR=1,00 [0,66; 1,51]; p>0,05
3. dawka	RR=0,86 [0,49; 1,52]; p>0,05
4. dawka	RR=0,69 [0,43; 1,11]; p>0,05
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$	
1. dawka	RR=1,17 [0,80; 1,69]; p>0,05
2. dawka	RR=1,25 [0,85; 1,84]; p>0,05
3. dawka	RR=0,67 [0,38; 1,19]; p>0,05
4. dawka	RR=0,95 [0,65; 1,39]; p>0,05
Drażliwość	
1. dawka	RR=0,79 [0,60; 1,02]; p>0,05
2. dawka	RR=1,02 [0,75; 1,38]; p>0,05
3. dawka	RR=0,96 [0,67; 1,36]; p>0,05
4. dawka	RR=0,80 [0,56; 1,13]; p>0,05
Utrata apetytu	
1. dawka	RR=0,99 [0,66; 1,49]; p>0,05
2. dawka	RR=1,61 [1,02; 2,58]; p<0,05
3. dawka	RR=1,24 [0,75; 2,08]; p>0,05
4. dawka	RR=0,81 [0,52; 1,25]; p>0,05
Ciężkie działania niepożądane (schemat 3+0)	RR=1,51 [0,78; 2,93]; p>0,05
Ciężkie działania niepożądane (schemat 3+1)	Brak

Tabela 320. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PHiD-CV w populacji ogólnej ze szczepionką PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci zakażone wirusem HIV).

[64]-[69]	
Rodzaj badania: randomizowane, otwarte, jednoosrodkowe, z grupami równoległymi, nie podano jakiego typu.	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodyki): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak opisu randomizacji i brak zamaskowania, analiza ATP i TVC, mała liczebność grup (poniżej 100 osób w grupie).	
Komentarz: dzieci zakażone wirusem HIV.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr \pm SD lub parametr (%)
Immunogenność	
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ - populacja dzieci zakażonych wirusem HIV, schemat 3+1 vs populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV, schemat 3+1	Anty-1 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-4 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-5 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-6B RB=1,02 [0,93; 1,11]; p>0,05 Anty-7F RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-9V RB=0,98 [0,93; 1,04]; p>0,05 Anty-14 RB=1,01 [0,94; 1,06]; p>0,05 Anty-18C RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-19F RB=1,00 [0,93; 1,05]; p>0,05 Anty-23F RB=0,99 [0,88; 1,09]; p>0,05 Anty-6A RB=1,16 [0,93; 1,43]; p>0,05 Anty-19A RB=1,04 [0,86; 1,23]; p>0,05
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ - populacja dzieci zakażonych wirusem HIV, schemat 3+1 vs populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV, schemat 3+0	Anty-1 RB=1,08 [1,004; 1,17]; p<0,05 Anty-4 RB=1,07 [0,99; 1,15]; p>0,05 Anty-5 RB=1,03 [0,96; 1,09]; p>0,05 Anty-6B RB=1,00 [0,91; 1,08]; p>0,05 Anty-7F RB=1,01 [0,94; 1,06]; p>0,05 Anty-9V RB=1,01 [0,94; 1,07]; p>0,05 Anty-14 RB=1,07 [0,99; 1,15]; p>0,05 Anty-18C RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-19F RB=1,01 [0,94; 1,07]; p>0,05 Anty-23F RB=1,06 [0,94; 1,19]; p>0,05 Anty-6A RB=1,42 [1,12; 1,83]; p<0,05 Anty-19A RB=1,39 [1,12; 1,75]; p<0,05
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ - populacja dzieci zakażonych wirusem HIV, schemat 3+1 vs populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV, schemat 2+1	Anty-1 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-4 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-5 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-6B RB=0,98 [0,89; 1,04]; p>0,05 Anty-7F RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-9V RB=1,02 [0,95; 1,08]; p>0,05 Anty-14 RB=1,04 [0,96; 1,09]; p>0,05 Anty-18C RB=1,00 [infinity; 0]; 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.

	<p>Anty-19F RB=1,00 [0,93; 1,05]; p>0,05 Anty-23F RB=0,94 [0,84; 1,02]; p>0,05 Anty-6A RB=1,08 [0,88; 1,32]; p>0,05 Anty-19A RB=0,95 [0,79; 1,10]; p>0,05</p>
<p>Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ - populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki są zakażone), schemat 3+1 vs populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki nie są zakażone), schemat 3+1</p>	<p>Anty-1 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-4 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-5 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-6B RB=1,04 [0,98; 1,13]; p>0,05 Anty-7F RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-9V RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-14 RB=1,00 [0,95; 1,05]; p>0,05 Anty-18C RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-19F RB=1,01 [0,96; 1,06]; p>0,05 Anty-23F RB=1,03 [0,95; 1,13]; p>0,05 Anty-6A RB=1,20 [0,99; 1,47]; p>0,05 Anty-19A RB=1,16 [1,01; 1,35]; p<0,05</p>
<p>Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie ≥ 8 - populacja dzieci zakażonych wirusem HIV, schemat 3+1 vs populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV, schemat 3+1</p>	<p>Opsono-1 RB=0,94 [0,86; 0,996]; p<0,05 Opsono-4 RB=1,01 [0,94; 1,06]; p>0,05 Opsono-5 RB=0,98 [0,92; 1,04]; p>0,05 Opsono-6B RB=1,00 [0,89; 1,10]; p>0,05 Opsono-7F RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-9V RB=0,98 [0,92; 1,04]; p>0,05 Opsono-14 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-18C RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-19F RB=0,90 [0,78; 0,99]; p<0,05 Opsono-23F RB=0,99 [0,87; 1,11]; p>0,05 Opsono-6A RB=0,87 [0,60; 1,25]; p>0,05 Opsono-19A RB=1,08 [0,83; 1,39]; p>0,05</p>
<p>Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie ≥ 8 - populacja dzieci zakażonych wirusem HIV, schemat 3+1 vs populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV, schemat 3+0</p>	<p>Opsono-1 RB=1,74 [1,44; 2,17]; p<0,05 Opsono-4 RB=1,20 [1,10; 1,35]; p<0,05 Opsono-5 RB=1,30 [1,17; 1,50]; p<0,05 Opsono-6B RB=1,08 [0,95; 1,23]; p>0,05 Opsono-7F RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-9V RB=1,01 [0,94; 1,07]; p>0,05 Opsono-14 RB=1,14 [1,05; 1,26]; p<0,05 Opsono-18C RB=1,28 [1,16; 1,46]; p<0,05 Opsono-19F RB=1,11 [0,94; 1,30]; p>0,05 Opsono-23F RB=1,40 [1,17; 1,69]; p<0,05 Opsono-6A RB=1,95 [1,19; 3,23]; p<0,05 Opsono-19A RB=2,81 [1,85; 4,34]; p<0,05</p>
<p>Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie ≥ 8 - populacja dzieci zakażonych wirusem HIV, schemat 3+1 vs populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV, schemat 2+1</p>	<p>Opsono-1 RB=0,95 [0,86; 1,01]; p>0,05 Opsono-4 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-5 RB=1,00 [0,93; 1,05]; p>0,05 Opsono-6B RB=0,97 [0,87; 1,06]; p>0,05 Opsono-7F RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-9V RB=1,02 [0,95; 1,08]; p>0,05 Opsono-14 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-18C RB=1,01 [0,94; 1,05]; p>0,05 Opsono-19F RB=1,06 [0,97; 1,15]; p>0,05 Opsono-23F RB=0,97 [0,86; 1,08]; p>0,05 Opsono-6A RB=0,80 [0,56; 1,12]; p>0,05 Opsono-19A RB=1,09 [0,84; 1,41]; p>0,05</p>
<p>Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie ≥ 8 - populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki są zakażone), schemat 3+1 vs populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki nie są zakażone), schemat 3+1</p>	<p>Opsono-1 RB=0,99 [0,94; 1,04]; p>0,05 Opsono-4 RB=1,01 [0,96; 1,06]; p>0,05 Opsono-5 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-6B RB=1,03 [0,95; 1,13]; p>0,05 Opsono-7F RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-9V RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-14 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-18C RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-19F RB=1,03 [0,98; 1,11]; p>0,05 Opsono-23F RB=1,05 [0,95; 1,16]; p>0,05 Opsono-6A RB=1,05 [0,77; 1,44]; p>0,05 Opsono-19A RB=1,33 [1,08; 1,66]; p<0,05</p>
<p>GMC populacja dzieci zakażonych wirusem HIV, schemat 3+1 vs populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV, schemat 3+1</p>	<p>Serotyp 1. MD= 1,17 [0,95; 1,39]; p>0,05 Serotyp 4. MD= 0,74 [0,45; 0,94]; p<0,05 Serotyp 5. MD= -0,43 [-0,74; -0,12]; p<0,05 Serotyp 6B. MD= 0,15 [0,06; 0,24]; p<0,05 Serotyp 7F. MD= 0,78 [0,47; 1,09]; p>0,05 Serotyp 9V. MD= 0,45 [0,13; 0,77]; p<0,05 Serotyp 14. MD= 4,00 [3,69; 4,31]; p<0,05 Serotyp 18C. MD= -5,78 [-6,13; -5,43]; p<0,05 Serotyp 19F. MD= -1,06 [-1,39; -0,73]; p>0,05 Serotyp 23F. MD= 0,11 [-0,11; 0,33]; p>0,05 Serotyp 6A. MD= 0,10 [0,08; 0,12]; p<0,05 Serotyp 19A. MD= 0,15 [0,09; 0,21]; p<0,05</p>
<p>GMC populacja dzieci zakażonych wirusem HIV, schemat 3+1 vs populacja</p>	<p>Serotyp 1. MD= 5,83 [5,64; 6,02]; p<0,05 Serotyp 4. MD= 5,74 [5,46; 6,02]; p<0,05</p>

18.11. Analiza wyników w skali GRADE

dzieci niezakażonych wirusem HIV, schemat 3+0	Serotyp 5. MD= 6,18 [5,91; 6,45]; p<0,05 Serotyp 6B. MD= 1,27 [1,19; 1,35]; p<0,05 Serotyp 7F. MD= 7,98 [7,71; 8,25]; p<0,05 Serotyp 9V. MD= 8,04 [7,76; 8,32]; p<0,05 Serotyp 14. MD= 8,73 [8,45; 9,01]; p<0,05 Serotyp 18C. MD= 16,39 [16,11; 16,67]; p<0,05 Serotyp 19F. MD= 5,22 [4,93; 5,51]; p<0,05 Serotyp 23F. MD= 3,02 [2,83; 3,21]; p<0,05 Serotyp 6A. MD= 0,25 [0,23; 0,27]; p<0,05 Serotyp 19A. MD= 0,67 [0,61; 0,73]; p<0,05
GMC populacja dzieci zakażonych wirusem HIV, schemat 3+1 vs populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV, schemat 2+1	Serotyp 1. MD= 1,41 [1,20; 1,62]; p<0,05 Serotyp 4. MD= 1,89 [1,70; 2,08]; p<0,05 Serotyp 5. MD= 0,66 [0,37; 0,95]; p<0,05 Serotyp 6B. MD= 0,22 [-0,01; 0,45]; p>0,05 Serotyp 7F. MD= 3,20 [2,92; 3,48]; p<0,05 Serotyp 9V. MD= 3,49 [3,17; 3,81]; p<0,05 Serotyp 14. MD= 6,25 [5,96; 6,54]; p<0,05 Serotyp 18C. MD= -12,60 [-12,95; -12,25]; p<0,05 Serotyp 19F. MD= -1,65 [-2,01; -1,29]; p<0,05 Serotyp 23F. MD= 0,54 [0,33; 0,75]; p<0,05 Serotyp 6A. MD= 0,10 [0,08; 0,12]; p<0,05 Serotyp 19A. MD= -0,11 [-0,18; -0,04]; p<0,05
GMC populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki są zakażone), schemat 3+1 vs populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki nie są zakażone), schemat 3+1	Serotyp 1. MD= 3,23 [3,02; 3,44]; p<0,05 Serotyp 4. MD= 1,94 [1,75; 2,13]; p<0,05 Serotyp 5. MD= 1,67 [1,43; 1,91]; p<0,05 Serotyp 6B. MD= 0,63 [0,54; 0,72]; p<0,05 Serotyp 7F. MD= 2,22 [1,97; 2,47]; p<0,05 Serotyp 9V. MD= 1,34 [1,07; 1,61]; p<0,05 Serotyp 14. MD= 3,41 [3,13; 3,69]; p<0,05 Serotyp 18C. MD= -5,37 [-5,69; -5,05]; p<0,05 Serotyp 19F. MD= 3,95 [3,66; 4,24]; p<0,05 Serotyp 23F. MD= 2,23 [2,00; 2,46]; p<0,05 Serotyp 6A. MD= 0,24 [0,00; 0,48]; p<0,05 Serotyp 19A. MD= 0,75 [0,69; 0,81]; p<0,05
GMT populacja dzieci zakażonych wirusem HIV, schemat 3+1 vs populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV, schemat 3+1	Serotyp 1. MD= -36,40 [-36,79; -36,01]; p<0,05 Serotyp 4. MD= -503,70 [-504,06; -503,34]; p<0,05 Serotyp 5. MD= -119,90 [-120,29; -119,51]; p<0,05 Serotyp 6B. MD= -214,30 [-214,72; -213,88]; p<0,05 Serotyp 7F. MD= -1315,50 [-1315,87; -1315,13]; p<0,05 Serotyp 9V. MD= -1840,60 [-1840,97; -1840,23]; p<0,05 Serotyp 14. MD= -27,00 [-27,37; -26,63]; p<0,05 Serotyp 18C. MD= -346,40 [-346,77; -346,03]; p<0,05 Serotyp 19F. MD= -277,10 [-277,51; -276,69]; p<0,05 Serotyp 23F. MD= -841,60 [-842,02; -841,18]; p<0,05 Serotyp 6A. MD= -15,50 [-15,93; -15,07]; p<0,05 Serotyp 19A. MD= 0,80 [0,39; 1,21]; p>0,05
GMT populacja dzieci zakażonych wirusem HIV, schemat 3+1 vs populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV, schemat 3+0	Serotyp 1. MD= 950,90 [950,50; 951,30]; p<0,05 Serotyp 4. MD= 1868,70 [1868,32; 1869,08]; p<0,05 Serotyp 5. MD= 479,80 [479,41; 480,18]; p<0,05 Serotyp 6B. MD= 571,40 [570,97; 571,83]; p<0,05 Serotyp 7F. MD= 8052,20 [8051,83; 8052,57]; p<0,05 Serotyp 9V. MD= 1916,20 [1915,82; 1916,58]; p<0,05 Serotyp 14. MD= 1873,00 [1872,61; 1873,39]; p<0,05 Serotyp 18C. MD= 933,50 [933,12; 933,88]; p<0,05 Serotyp 19F. MD= 406,90 [406,48; 407,32]; p<0,05 Serotyp 23F. MD= 1219,60 [1219,17; 1220,03]; p<0,05 Serotyp 6A. MD= 15,40 [14,99; 15,81]; p<0,05 Serotyp 19A. MD= 31,20 [30,80; 31,60]; p<0,05
GMT populacja dzieci zakażonych wirusem HIV, schemat 3+1 vs populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV, schemat 2+1	Serotyp 1. MD= -25,20 [-25,59; -24,81]; p<0,05 Serotyp 4. MD= 263,40 [263,04; 263,76]; p<0,05 Serotyp 5. MD= 37,60 [37,22; 37,98]; p<0,05 Serotyp 6B. MD= -113,00 [-113,42; -112,58]; p<0,05 Serotyp 7F. MD= 4764,00 [4763,64; 4764,36]; p<0,05 Serotyp 9V. MD= -163,00 [-163,37; -162,63]; p<0,05 Serotyp 14. MD= 1000,10 [999,73; 1000,47]; p<0,05 Serotyp 18C. MD= -443,30 [-443,67; -442,93]; p<0,05 Serotyp 19F. MD= -176,60 [-177,01; -176,19]; p<0,05 Serotyp 23F. MD= -254,00 [-254,41; -253,59]; p<0,05 Serotyp 6A. MD= -17,30 [-17,72; -16,88]; p<0,05 Serotyp 19A. MD= 3,00 [2,59; 3,41]; p<0,05
GMT populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki są zakażone), schemat 3+1 vs populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV (matki nie są zakażone), schemat 3+1	Serotyp 1. MD= 430,70 [430,35; 431,05]; p<0,05 Serotyp 4. MD= 826,10 [825,76; 826,44]; p<0,05 Serotyp 5. MD= -84,30 [-84,65; -83,95]; p<0,05 Serotyp 6B. MD= -40,60 [-40,97; -40,23]; p<0,05 Serotyp 7F. MD= 7780,10 [7779,77; 7780,43]; p<0,05 Serotyp 9V. MD= -903,70 [-904,03; -903,37]; p<0,05 Serotyp 14. MD= 315,10 [314,77; 315,43]; p<0,05 Serotyp 18C. MD= -237,90 [-238,24; -237,56]; p<0,05 Serotyp 19F. MD= 738,70 [738,35; 739,05]; p<0,05

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.

	Serotyp 23F. MD= -35,00 [-35,37; -34,63]; p<0,05 Serotyp 6A. MD= 1,30 [0,90; 1,70]; p<0,05 Serotyp 19A. MD= 68,80 [68,42; 69,18]; p<0,05
Profil bezpieczeństwa	
Dzieci zakażone wirusem HIV vs dzieci niezakażone wirusem HIV – (schemat 3+1 vs schemat 3+1)	
Ból w miejscu iniekcji	RR=0,80 [0,62; 1,02]; p>0,05
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	RR=0,85 [0,57; 1,25]; p>0,05
Obrzęk w miejscu iniekcji	RR=0,97 [0,67; 1,41]; p>0,05
Ospałość	RR=0,69 [0,43; 1,09]; p>0,05
Gorączka ≥37,5°C	RR=1,58 [0,64; 3,94]; p>0,05
Drażliwość	RR=1,07 [0,70; 1,63]; p>0,05
Utrata apetytu	RR=0,72 [0,43; 1,20]; p>0,05
Ciężkie działania niepożądane	RR=3,45 [1,76; 6,89]; p<0,05
Dzieci zakażone wirusem HIV vs dzieci niezakażone wirusem HIV – (schemat 3+1 vs schemat 3+0)	
Ból w miejscu iniekcji	RR=0,56 [0,44; 0,67]; p<0,05
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	RR=0,41 [0,29; 0,55]; p<0,05
Obrzęk w miejscu iniekcji	RR=0,41 [0,31; 0,54]; p<0,05
Ospałość	RR=0,34 [0,22; 0,50]; p<0,05
Gorączka ≥37,5°C	RR=0,40 [0,20; 0,78]; p<0,05
Drażliwość	RR=0,38 [0,27; 0,51]; p<0,05
Utrata apetytu	RR=0,37 [0,24; 0,58]; p<0,05
Ciężkie działania niepożądane	RR=3,88 [1,91; 8,03]; p<0,05
Dzieci zakażone wirusem HIV vs dzieci niezakażone wirusem HIV – (schemat 3+1 vs schemat 2+1)	
Ból w miejscu iniekcji	RR=0,86 [0,66; 1,11]; p>0,05
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	RR=0,74 [0,50; 1,06]; p>0,05
Obrzęk w miejscu iniekcji	RR=0,59 [0,42; 0,79]; p<0,05
Ospałość	RR=0,71 [0,44; 1,13]; p>0,05
Gorączka ≥37,5°C	RR=1,01 [0,45; 2,25]; p>0,05
Drażliwość	RR=0,77 [0,53; 1,12]; p>0,05
Utrata apetytu	RR=0,57 [0,34; 0,91]; p<0,05
Ciężkie działania niepożądane	RR=3,88 [1,91; 8,03]; p<0,05
Dzieci niezakażone wirusem HIV (matki są zakażone) vs dzieci niezakażone wirusem HIV (matki nie są zakażone) – (schemat 3+1 vs schemat 3+1)	
Ból w miejscu iniekcji	RR=0,98 [0,78; 1,23]; p>0,05
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	RR=0,68 [0,47; 0,98]; p<0,05
Obrzęk w miejscu iniekcji	RR=0,62 [0,46; 0,82]; p<0,05
Ospałość	RR=0,83 [0,54; 1,27]; p>0,05
Gorączka ≥37,5°C	RR=1,05 [0,49; 2,27]; p>0,05
Drażliwość	RR=0,81 [0,57; 1,15]; p>0,05
Utrata apetytu	RR=0,66 [0,42; 1,00]; p>0,05
Ciężkie działania niepożądane	RR=1,60 [0,74; 3,48]; p>0,05

Tabela 321. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę PCV13 podawaną w schemacie 3+1 ze szczepionką PCV13 podawaną w schemacie 2+1.

Badania [82]	
Rodzaj badania: randomizowane, jednośrodkowe, z grupami równoległymi, <i>superiority</i> , otwarte	Jakość wyników: <i>średnia</i>
Jakość badania (ocena metodologii): <i>średnia</i>	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: otwarte, immunogenność oszacowana w populacji <i>per protocol</i> , brak profilu bezpieczeństwa	
Komentarz: analizowana populacja dzieci do 6. miesiąca życia.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Immunogenność	
Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał ≥0,35 µg/mL po 3. dawce w schemacie 3+1 i po 2. dawce w schemacie 2+1	Anty-1 RB=1,02 [0,94; 1,12]; p>0,05 Anty-3 RB=1,04 [0,98; 1,11]; p>0,05 Anty-4 RB=0,93 [0,79; 1,08]; p>0,05 Anty-5 RB=0,97 [0,88; 1,08]; p>0,05 Anty-6A RB=1,05 [0,94; 1,18]; p>0,05 Anty-6B RB=3,94 [2,16; 7,41]; p<0,05 Anty-7F RB=1,02 [0,97; 1,09]; p>0,05 Anty-9V RB=1,20 [1,08; 1,37]; p<0,05 Anty-14 RB=1,02 [0,93; 1,14]; p>0,05 Anty-18C RB=1,02 [0,93; 1,13]; p>0,05 Anty-19A RB=1,17 [1,03; 1,36]; p<0,05 Anty-19F RB=1,01 [0,95; 1,08]; p>0,05

18.11. Analiza wyników w skali GRADE

	Anty-23F RB=1,42 [1,17; 1,76]; p<0,05
Prawdopodobieństwo osiągnięcia miana aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał na poziomie ≥ 8 po 3. dawce w schemacie 3+1 i po 2. dawce w schemacie 2+1	Opsono-6B RB=1,32 [1,11; 1,72]; p<0,05 Opsono-14 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Opsono-19A RB=1,14 [0,97; 1,40]; p>0,05 Opsono-23F RB=1,04 [0,88; 1,26]; p>0,05
Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ po 4. dawce w schemacie 3+1 i po 3. dawce w schemacie 2+1	Anty-1 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-3 RB=1,01 [0,96; 1,07]; p>0,05 Anty-4 RB=1,01 [0,96; 1,06]; p>0,05 Anty-5 RB=0,99 [0,94; 1,04]; p>0,05 Anty-6A RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-6B RB=0,98 [0,90; 1,05]; p>0,05 Anty-7F RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-9V RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-14 RB=0,97 [0,91; 1,02]; p>0,05 Anty-18C RB=1,01 [0,96; 1,06]; p>0,05 Anty-19A RB=1,02 [0,95; 1,10]; p>0,05 Anty-19F RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-23F RB=1,00 [0,99; 1,01]; p>0,05
Profil bezpieczeństwa	
Brak danych	-

Tabela 322. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę PCV13 podawaną w schemacie 3+1 ze szczepionką PCV13 podawaną w schemacie 3+1.

Badanie [83]	
Rodzaj badania: nierandomizowane, jednoosrodkowe, z grupami równoległymi, otwarte, nie podano jakiego typu	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak randomizacji, brak, analiza PP, niewielkie grupy <100 dzieci w ramieniu.	
Komentarz: badanie opisano tylko w oparciu o doniesienie konferencyjne.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr \pm SD lub parametr (%)
Immunogenność	
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$	Anty-1 RB=0,98 [0,91; 1,05]; p>0,05 Anty-3 RB=1,06 [0,98; 1,16]; p>0,05 Anty-4 RB=0,98 [0,92; 1,03]; p>0,05 Anty-5 RB=0,79 [0,68; 0,90]; p<0,05 Anty-6A RB=0,87 [0,78; 0,96]; p<0,05 Anty-6B RB=0,83 [0,71; 0,95]; p<0,05 Anty-7F RB=1,00 [0,95; 1,05]; p>0,05 Anty-9V RB=1,00 [0,94; 1,07]; p>0,05 Anty-14 RB=1,03 [0,97; 1,07]; p>0,05 Anty-18C RB=0,99 [0,93; 1,05]; p>0,05 Anty-19A RB=1,00 [0,95; 1,05]; p>0,05 Anty-19F RB=1,00 [0,95; 1,05]; p>0,05 Anty-23F RB=4,66 [3,33; 6,73]; p>0,05
Profil bezpieczeństwa	
Brak danych	-

Tabela 323. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę PHiD-CV podawaną w schemacie 3+0 ze szczepionką PCV13 podawaną w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 przez szczepionkę PCV7 (porównanie pośrednie).

Badania [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161]	
Rodzaj badania: randomizowane, wieloosrodkowe, z grupami równoległymi, otwarte [94]-[102], [125]-[127] <i>non-inferiority</i> [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122], [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [153]-[155] nie podano jakiego typu [91]-[93], [150]-[152], [156]-[158], [159]-[161] podwójnie zamaskowane [84]-[90], [103]-[109], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161] pojedynczo zamaskowane [91]-[93], [110]-[115], [116]-[122]	Jakość wyników: wysoka [84]-[90], [103]-[109], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161] / średnia [91]-[93], [94]-[102], [110]-[115], [116]-[122], [125]-[127]
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka [84]-[90], [103]-[109], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161] / średnia [91]-[93], [94]-[102], [110]-[115],	Ocena poziomu dowodów: A

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.

[116]-[122], [125]-[127]	
Ograniczenia metodyki: brak opisu randomizacji [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122], [138]-[140], [141]-[143], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [159]-[161], brak zamaskowania [94]-[102], [125]-[127], brak podwójnego zamaskowania [91]-[93], [110]-[115], [116]-[122], brak opisu zamaskowania [84]-[90], [91]-[93], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161], analiza PP.	
Komentarz: analizowana populacja dzieci do 6. miesiąca życia.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Immunogenność	
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ PCV13, Meta-analiza badań [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148], [149]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158]	Anty-1 RB=0,70 [0,20; 2,45]; $p>0,05$ Anty-4 RB=0,99 [0,98; 1,01]; $p>0,05$ Anty-5 Peto OR=5,76 [4,55; 7,30]; $p<0,0001$ Anty-6B RB=0,93 [0,88; 0,98]; $0,001<p<0,01$ Anty-7F1 RB=0,79 [0,53; 1,18]; $p>0,05$ Anty-9V RB=1,01 [1,00; 1,02]; $p>0,05$ Anty-14 RB=1,00 [0,99; 1,01]; $p>0,05$ Anty-18C RB=1,00 [0,99; 1,01]; $p>0,05$ Anty-19F RB=0,98 [0,97; 1,00]; $p>0,05$ Anty-23F RB=0,93 [0,87; 0,99]; $0,01<p<0,05$
Aktywność opsonofagocytna przeciwciał w mianie ≥ 8 , Meta-analiza badań [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133], [134]	Opsono-1 Peto OR=0,41 [0,26; 0,64]; $0,0001<p<0,001$ Opsono-4 RB=0,99 [0,97; 1,02]; $p>0,05$ Opsono-5 Peto OR=1,10 [0,71; 1,71]; $p>0,05$ Opsono-6B RB=0,94 [0,90; 0,99]; $0,01<p<0,05$ Opsono-7F RB=2,95 [1,55; 5,61]; $0,001<p<0,01$ Opsono-9V RB=1,00 [0,98; 1,02]; $p>0,05$ Opsono-14 RB=1,01 [0,99; 1,03]; $p>0,05$ Opsono-18C RB=0,94 [0,90; 0,98]; $0,001<p<0,01$ Opsono-19F RB=1,02 [0,96; 1,08]; $p>0,05$ Opsono-23F RB=0,95 [0,92; 0,99]; $0,001<p<0,05$
GMC Meta-analiza badań [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125]; [128], [130]; [133], [134]; [141], [143]; [149]; [151], [152]; [156], [158]	Serotyp 1. WMD= -0,95 [-1,61; -0,29]; $p<0,05$ Serotyp 4. WMD= -0,12 [-0,27; -0,03]; $p<0,05$ Serotyp 5. WMD= 2,16 [1,90; 2,42]; $p<0,05$ Serotyp 6B. WMD= -0,30 [-0,51; -0,08]; $p<0,05$ Serotyp 7F. WMD= -0,06 [-0,58; 0,46]; $p>0,05$ Serotyp 9V. WMD= -0,37 [-0,51; -0,23]; $p<0,05$ Serotyp 14. WMD= -0,30 [-0,46; -0,14]; $p<0,05$ Serotyp 18C. WMD= 0,10 [-0,17; 0,37]; $p>0,05$ Serotyp 19F. WMD= 0,48 [-0,04; 0,99]; $p>0,05$ Serotyp 23F. WMD= -0,55 [-0,74; -0,36]; $p<0,05$
GMT Meta-analiza badań [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [156]	Serotyp 1. WMD= -1,09 [-2,03; -0,15]; $p<0,05$ Serotyp 4. WMD= 0,02 [-0,22; 0,26]; $p>0,05$ Serotyp 5. WMD= -0,56 [-1,09; -0,03]; $p<0,05$ Serotyp 6B. WMD= -0,78 [-1,08; -0,48]; $p<0,05$ Serotyp 7F. WMD= 0,15 [-0,82; 1,11]; $p>0,05$ Serotyp 9V. WMD= -0,15 [-0,47; 0,18]; $p>0,05$ Serotyp 14. WMD= -0,23 [-0,46; 0,00]; $p>0,05$ Serotyp 18C. WMD= -0,14 [-0,50; 0,23]; $p>0,05$ Serotyp 19F. WMD= 1,48 [1,09; 1,88]; $p<0,05$ Serotyp 23F. WMD= -1,43 [-1,70; -1,16]; $p<0,05$
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ PCV13, Meta-analiza badań [89]; [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130], [133], [134], [136]; [141], [143]; [148]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158]	Anty-6A RB=0,42 [0,31; 0,56]; $p<0,0001$ Anty-19A RB=1,38 [0,89; 2,14]; $p>0,05$
Aktywność opsonofagocytna przeciwciał w mianie ≥ 8 , Meta-analiza badań [89]; [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [134], [136]	Opsono-6A RB=0,63 [0,52; 0,76]; $p<0,0001$ Opsono-19A Peto OR=0,16 [0,10; 0,25]; $p<0,0001$
GMC Meta-analiza badań [89]; [102]; [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125]; [128], [130]; [134]; [141], [143]; [151], [152]; [156], [158]	Serotyp 6A. WMD= -2,11 [-2,44; -1,78]; $p<0,05$ Serotyp 19A. WMD= -0,44 [-0,98; 0,10]; $p>0,05$
GMT Meta-analiza badań [89]; [102]; [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [156], [158]	Serotyp 6A. WMD= -2,91 [-3,65; -2,16]; $p<0,05$ Serotyp 19A. WMD= -2,58 [-3,33; -1,83]; $p<0,05$
Profil bezpieczeństwa	
Ryzyko wystąpienia bolesności w miejscu iniekcji meta-analiza [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [136]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [147], [148]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161]	1. dawka RR=1,14 [1,03; 1,26]; $0,01<p<0,05$ 2. dawka RR=1,06 [0,96; 1,18]; $p>0,05$ 3. dawka RR=0,84 [0,74; 0,95]; $0,001<p<0,01$
Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji meta-analiza [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [136]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [147], [148]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161]	1. dawka RR=1,03 [0,92; 1,16]; $p>0,05$ 2. dawka RR=0,95 [0,85; 1,06]; $p>0,05$ 3. dawka RR=1,05 [0,94; 1,17]; $p>0,05$
Ryzyko wystąpienia obrzeku w miejscu iniekcji meta-analiza [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [136]; [138], [140]; [141], [143];	1. dawka RR=0,89 [0,78; 1,03]; $p>0,05$ 2. dawka RR=1,05 [0,92; 1,20]; $p>0,05$ 3. dawka RR=1,06 [0,93; 1,22]; $p>0,05$

18.11. Analiza wyników w skali GRADE

[145]; [147], [148]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161]	
Ryzyko wystąpienia ospałości meta-analiza [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [136]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [147], [148]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161]	1. dawka RR=1,09 [0,99; 1,20]; p>0,05 2. dawka RR=1,04 [0,95; 1,14]; p>0,05 3. dawka RR=1,00 [0,89; 1,13]; p>0,05
Ryzyko wystąpienia utraty apetytu meta-analiza [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [136]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [147], [148]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161]	1. dawka RR=1,10 [0,98; 1,24]; p>0,05 2. dawka RR=0,99 [0,87; 1,13]; p>0,05 3. dawka RR=0,91 [0,78; 1,06]; p>0,05
Ryzyko wystąpienia gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ meta-analiza [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [136]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [147], [148]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161]	1. dawka RR=1,16 [0,99; 1,36]; p>0,05 2. dawka RR=0,98 [0,87; 1,11]; p>0,05 3. dawka RR=0,94 [0,82; 1,09]; p>0,05
Ryzyko wystąpienia drażliwości meta-analiza [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [136]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [147], [148]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161]	1. dawka RR=1,06 [0,99; 1,14]; p>0,05 2. dawka RR=1,04 [0,98; 1,11]; p>0,05 3. dawka RR=1,21 [0,98; 1,49]; p>0,05
Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po 3 dawkach meta-analiza [85]; [92]; [95]; [103]; [110], [112]; [116] vs [127]; [130]; [136]; [140]; [143]; [147], [148]; [151], [152]; [155]; [158]; [161]	RR=1,34 [0,91; 1,98]; p>0,05

Tabela 324. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę PHiD-CV podawaną w schemacie 3+1 ze szczepionką PCV13 podawaną w schemacie 3+1 przez szczepionkę PCV7 (porównanie pośrednie).

Badania [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122] vs [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161]	
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, z grupami równoległymi, otwarte [94]-[102], [125]-[127] <i>non-inferiority</i> [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122], [125]-[127], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [153]-[155] nie podano jakiego typu [150]-[152], [156]-[158], [159]-[161] podwójnie zamaskowane [84]-[90], [103]-[109], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161] pojedynczo zamaskowane [110]-[115], [116]-[122]	Jakość wyników: wysoka [84]-[90], [103]-[109], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161] / średnia [94]-[102], [110]-[115], [116]-[122], [125]-[127]
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka [84]-[90], [103]-[109], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161] / średnia [94]-[102], [110]-[115], [116]-[122], [125]-[127]	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak opisu randomizacji [84]-[90], [94]-[102], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122], [138]-[140], [141]-[143], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [159]-[161], brak zamaskowania [94]-[102], [125]-[127], brak podwójnego zamaskowania [91]-[93], [110]-[115], [116]-[122], brak opisu zamaskowania [84]-[90], [103]-[109], [110]-[115], [116]-[122], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161], analiza PP.	
Komentarz: analizowana populacja dzieci do 2. roku życia.	
Oceńniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr \pm SD lub parametr (%)
Immunogenność	
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ PCV13, Meta-analiza badań [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [149]; [151], [152]; [155]; [158]	Anty-1 RB=0,62 [0,30; 1,27]; p>0,05 Anty-4 RB=1,00 [0,99; 1,01]; p>0,05 Anty-5 RB=9,94 [3,07; 32,18]; 0,0001<p<0,001 Anty-6B RB=0,99 [0,97; 1,00]; p>0,05 Anty-7F RB=1,61 [0,61; 4,29]; p>0,05 Anty-9V RB=1,00 [0,99; 1,01]; p>0,05 Anty-14 RB=1,00 [0,99; 1,01]; p>0,05 Anty-18C RB=1,00 [0,99; 1,01]; p>0,05 Anty-19F RB=1,00 [0,98; 1,01]; p>0,05 Anty-23F RB=1,00 [0,99; 1,02]; p>0,05
Aktywność opsonofagocytna przeciwciał w mianie ≥ 8 , Meta-analiza badań [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136]	Opsono-1 RB=1,52 [0,80; 2,92]; p>0,05 Opsono-4 RB=1,00 [0,97; 1,03]; p>0,05 Opsono-5 Peto OR=1,72 [0,92; 3,21]; p>0,05 Opsono-6B RB=0,98 [0,95; 1,02]; p>0,05 Opsono-7F RB=1,07 [0,95; 1,20]; p>0,05 Opsono-9V RB=1,02 [0,98; 1,05]; p>0,05 Opsono-14 RB=1,00 [0,98; 1,03]; p>0,05 Opsono-18C RB=1,01 [0,98; 1,05]; p>0,05 Opsono-19F RB=1,00 [0,94; 1,06]; p>0,05 Opsono-23F RB=1,01 [0,98; 1,04]; p>0,05
GMC Meta-analiza badań [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141], [143]; [145]; [149]; [151], [152]; [156], [158]	Serotyp 1. WMD= -0,40 [-1,95; 1,14]; p>0,05 Serotyp 4. WMD= -0,14 [-0,32; 0,05]; p>0,05 Serotyp 5. WMD= 2,08 [1,80; 2,36]; p<0,05 Serotyp 6B. WMD= -0,73 [-0,91; -0,56]; 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.

	Serotyp 7F. WMD= 0,48 [0,09; 0,88]; p<0,05 Serotyp 9V. WMD= -0,54 [-0,75; -0,34]; p<0,05 Serotyp 14. WMD= -0,47 [-0,68; -0,25]; p<0,05 Serotyp 18C. WMD= 0,21 [0,06; 0,36]; p<0,05 Serotyp 19F. WMD= 0,48 [0,27; 0,69]; p<0,05 Serotyp 23F. WMD= -0,82 [-1,03; -0,61]; p<0,05
GMT Meta-analiza badań [87], [89]; [99]; [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [134], [136]; [156]	Serotyp 1. WMD= -0,21 [-1,25; 0,82]; p>0,05 Serotyp 4. WMD= -0,20 [-0,54; 0,15]; p>0,05 Serotyp 5. WMD= -0,49 [-0,84; -0,13]; p<0,05 Serotyp 6B. WMD= -1,50 [-1,98; -1,02]; p<0,05 Serotyp 7F. WMD= -0,91 [-3,26; 1,45]; p>0,05 Serotyp 9V. WMD= -0,42 [-0,74; -0,11]; p<0,05 Serotyp 14. WMD= -0,11 [-0,45; 0,24]; p>0,05 Serotyp 18C. WMD= 0,17 [-0,24; 0,58]; p>0,05 Serotyp 19F. WMD= 0,82 [0,35; 1,29]; p>0,05 Serotyp 23F. WMD= -1,44 [-1,83; -1,05]; p<0,05
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,20 µg/mL PHiD-CV i ≥0,35 µg/mL PCV13, Meta-analiza badań [89]; [99]; [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [151], [152]; [155]; [158]	Anty-6A RB=0,86 [0,81; 0,92]; p<0,0001 Anty-19A RB=1,28 [1,14; 1,44]; p<0,0001
Aktywność opsonofagocytarzna przeciwciał w mianie ≥8, Meta-analiza badań [89]; [99]; [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136]	Opsono-6A RB=0,84 [0,78; 0,90]; p<0,0001 Opsono-19A RB=0,98 [0,79; 1,22]; p>0,05
GMC Meta-analiza badań [89]; [99]; [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [128]; [130]; [133], [134], [136]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [156], [158]	Serotyp 6A. WMD= -2,13 [-2,56; -1,69]; p<0,05 Serotyp 19A. WMD= -0,12 [-0,59; 0,35]; p>0,05
GMT Meta-analiza badań [89]; [99]; [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [134], [136]; [156]	Serotyp 6A. WMD= -2,60 [-2,97; -2,24]; p<0,05 Serotyp 19A. WMD= -2,16 [-2,59; -1,74]; p<0,05
Profil bezpieczeństwa	
Ból w miejscu iniekcji meta-analiza badań [89], [105]; [99], [105]; [106]; [109]; [110]; [119] vs [127]; [128]; [133], [136]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [147], [148]; [151], [152]; [156], [158]; [161]	RR=1,13 [1,03; 1,25]; 0,01<p<0,05
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji meta-analiza badań [89], [105]; [99], [105]; [106]; [109]; [110]; [119] vs [127]; [128]; [133], [136]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [147], [148]; [151], [152]; [156], [158]; [161]	RR=0,98 [0,88; 1,10]; p>0,05
Obrzęk w miejscu iniekcji meta-analiza badań [89], [105]; [99], [105]; [106]; [109]; [110]; [119] vs [127]; [128]; [133], [136]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [147], [148]; [151], [152]; [156], [158]; [161]	RR=1,07 [0,94; 1,23]; p>0,05
Drażliwość meta-analiza badań [89], [105]; [99], [105]; [106]; [109]; [110]; [119] vs [127]; [128]; [133], [136]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [147], [148]; [151], [152]; [156], [158]; [161]	RR=1,08 [0,99; 1,18]; p>0,05
Ospalność meta-analiza badań [89], [105]; [99], [105]; [106]; [109]; [110]; [119] vs [127]; [128]; [133], [136]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [147], [148]; [151], [152]; [156], [158]; [161]	RR=1,01 [0,89; 1,14]; p>0,05
Gorączka ≥38°C meta-analiza badań [89], [105]; [99], [105]; [106]; [109]; [110]; [119] vs [127]; [128]; [133], [136]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [147], [148]; [151], [152]; [156], [158]; [161]	RR=1,03 [0,91; 1,17]; p>0,05
Utrata apetytu meta-analiza badań [89], [105]; [99], [105]; [106]; [109]; [110]; [119] vs [127]; [128]; [133], [136]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [147], [148]; [151], [152]; [156], [158]; [161]	RR=1,03 [0,90; 1,19]; p>0,05
Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po 4. dawce meta-analiza [89]; [99]; [106]; [119] vs [127]; [130]; [136]; [140]; [143]; [147], [148]; [151], [152]; [155]; [158]; [161]	Peto OR=0,87 [0,32; 2,35]; p>0,05

Tabela 325. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę PHiD-CV podawaną w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 ze szczepionką PCV13 podawaną w schemacie 3+0 (porównanie bezpośrednie).

Badanie [166]-[167]	
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, z grupami równoległymi, pojedynczo zamaskowane, nie podano jakiego typu	Jakość wyników: <i>średnia</i>
Jakość badania (ocena metodologii): <i>średnia</i>	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, brak podwójnego zamaskowania, brak opisu metody zamaskowania, analiza PP.	
Komentarz: celem badania była ocena efektywności klinicznej szczepionki eksperymentalnej, a szczepionki PHiD-CV i PCV13 były jej	

18.11. Analiza wyników w skali GRADE

komparatorami.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr \pm SD lub parametr (%)
Immunogenność	
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ PHiD-CV i $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ PCV13	Anty-1 RB=1,01 [0,97; 1,05]; $p>0,05$ Anty-4 RB=1,01 [0,96; 1,06]; $p>0,05$ Anty-5 RB=1,03 [0,99; 1,08]; $p>0,05$ Anty-6B RB=0,97 [0,84; 1,12]; $p>0,05$ Anty-7F RB=1,02 [0,98; 1,06]; $p>0,05$ Anty-9V RB=1,01 [0,96; 1,06]; $p>0,05$ Anty-14 RB=1,03 [0,99; 1,08]; $p>0,05$ Anty-18C RB=1,01 [0,96; 1,06]; $p>0,05$ Anty-19F RB=1,03 [0,99; 1,08]; $p>0,05$ Anty-23F RB=0,90 [0,82; 0,99]; $p<0,05$ Anty-3 RB=0,14 [0,09; 0,21]; $p<0,05$ Anty-6A RB=0,35 [0,27; 0,44]; $p<0,05$ Anty-19A RB=0,47 [0,39; 0,56]; $p<0,05$
Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie ≥ 8	Opsono-1 RB=0,89 [0,75; 1,03]; $p>0,05$ Opsono-4 RB=1,04 [0,95; 1,16]; $p>0,05$ Opsono-5 RB=1,00 [0,88; 1,15]; $p>0,05$ Opsono-6B RB=0,86 [0,70; 1,04]; $p>0,05$ Opsono-7V RB=1,02 [0,94; 1,10]; $p>0,05$ Opsono-9V RB=1,04 [0,95; 1,13]; $p>0,05$ Opsono-14 RB=0,98 [0,88; 1,09]; $p>0,05$ Opsono-18C RB=1,00 [0,89; 1,13]; $p>0,05$ Opsono-19F RB=1,02 [0,91; 1,15]; $p>0,05$ Opsono-23F RB=0,98 [0,88; 1,09]; $p>0,05$ Opsono-3 RB=0,08 [0,03; 0,19]; $p<0,05$ Opsono-6A RB=0,41 [0,28; 0,55]; $p<0,05$ Opsono-19A RB=0,30 [0,19; 0,44]; $p<0,05$
Profil bezpieczeństwa	
Ból w miejscu iniekcji	1. dawka RR=1,09 [0,80; 1,48]; $p>0,05$
	2. dawka RR=0,92 [0,74; 1,15]; $p>0,05$
	3. dawka RR=1,05 [0,82; 1,34]; $p>0,05$
	3 dawki RR=1,16 [0,85; 1,58]; $p>0,05$
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	1. dawka RR=0,95 [0,81; 1,10]; $p>0,05$
	2. dawka RR=1,07 [0,88; 1,30]; $p>0,05$
	3. dawka RR=0,97 [0,81; 1,18]; $p>0,05$
	3 dawki RR=0,86 [0,67; 1,09]; $p>0,05$
Obrzęk w miejscu iniekcji	1. dawka RR=0,96 [0,85; 1,09]; $p>0,05$
	2. dawka RR=1,20 [0,80; 1,80]; $p>0,05$
	3. dawka RR=0,92 [0,58; 1,45]; $p>0,05$
	3 dawki RR=1,13 [0,67; 1,93]; $p>0,05$
Osipałość	1. dawka RR=1,02 [0,77; 1,35]; $p>0,05$
	2. dawka RR=1,87 [1,27; 2,78]; $p<0,05$
	3. dawka RR=0,99 [0,67; 1,45]; $p>0,05$
	3 dawki RR=0,89 [0,56; 1,42]; $p>0,05$
Drażliwość	1. dawka RR=1,12 [0,88; 1,43]; $p>0,05$
	2. dawka RR=1,09 [0,80; 1,48]; $p>0,05$
	3. dawka RR=0,92 [0,74; 1,15]; $p>0,05$
	3 dawki RR=1,05 [0,82; 1,34]; $p>0,05$
Utrata apetytu	1. dawka RR=1,16 [0,85; 1,58]; $p>0,05$
	2. dawka RR=0,95 [0,81; 1,10]; $p>0,05$
	3. dawka RR=1,07 [0,88; 1,30]; $p>0,05$
	3 dawki RR=0,97 [0,81; 1,18]; $p>0,05$
Gorączka $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$	1. dawka RR=0,86 [0,67; 1,09]; $p>0,05$
	2. dawka RR=0,96 [0,85; 1,09]; $p>0,05$
	3. dawka RR=1,20 [0,80; 1,80]; $p>0,05$
	3 dawki RR=0,92 [0,58; 1,45]; $p>0,05$
Ciężkie działania niepożądane po 3 dawkach	RR=3,26 [0,99; 10,85]; $p>0,05$

Podsumowanie

W oparciu o skalę GRADE jakość metodyki uwzględnionych w niniejszej analizie badań oceniono jako:

- wysoka: [17]-[28], [29]-[47], [84]-[90], [103]-[109], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161],

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.

- średnia: [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [48]-[55], [64]-[68], [91]-[93], [94]-[102], [110]-[115], [116]-[122], [125]-[127], [166]-[167],
- niska: [56]-[63], [83].

Jakość wyników uwzględnionych badań oceniono podobnie jako:

- wysoka: [17]-[28], [29]-[47], [84]-[90], [103]-[109], [128]-[131], [133]-[134],[138], [141], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161],
- średnia: [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [48]-[55], [64]-[68], [91]-[93], [94]-[102], [110]-[115], [116]-[122], [125]-[127], [166]-[167],
- niska: [56]-[63], [83].

Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C) zawartych w uwzględnionych badaniach:

- A: [1]-[4], [5]-[7], [8]-[11], [12]-[13], [14]-[16], [17]-[28], [29]-[47], [48]-[55], [84]-[90], [91]-[93], [94]-[102], [103]-[109], [116]-[122], [125]-[127], [128]-[131], [133]-[134],[138], [141], [145], [146]-[149], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161], [166]-[167]
- B: [56]-[63], [83], [64]-[68], [110]-[115].

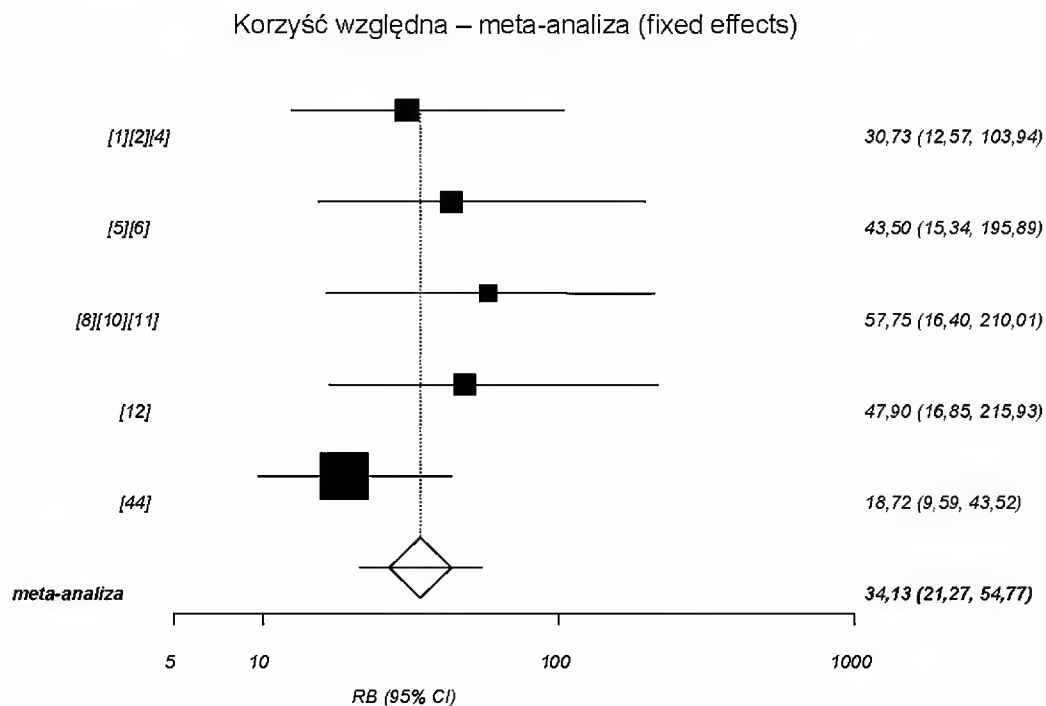
Podsumowując, jakość metodyki oraz wyników uzyskanych badań można ocenić jako średnią. Należy podkreślić, że część badań odnosiła się do grup ryzyka, z czego wynikają ograniczenia związane z liczebnością grup.

18.12. Wykresy

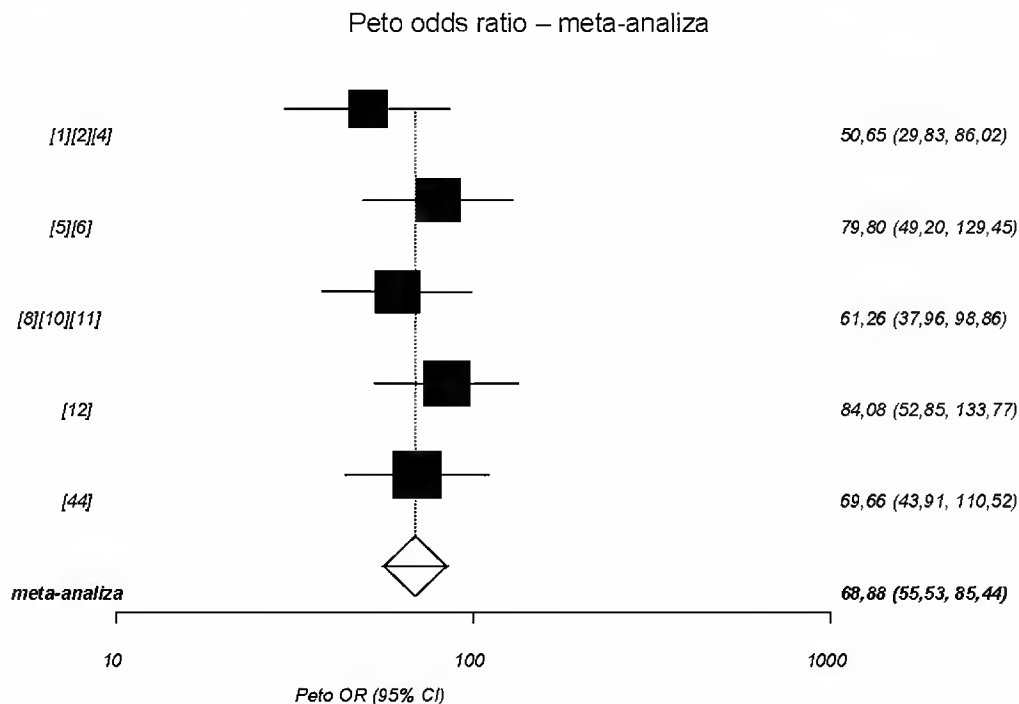
Analiza kliniczna szczepionki 10-walentnej (PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych

Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie 3+0 w populacji ogólnej

Wykres 1. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



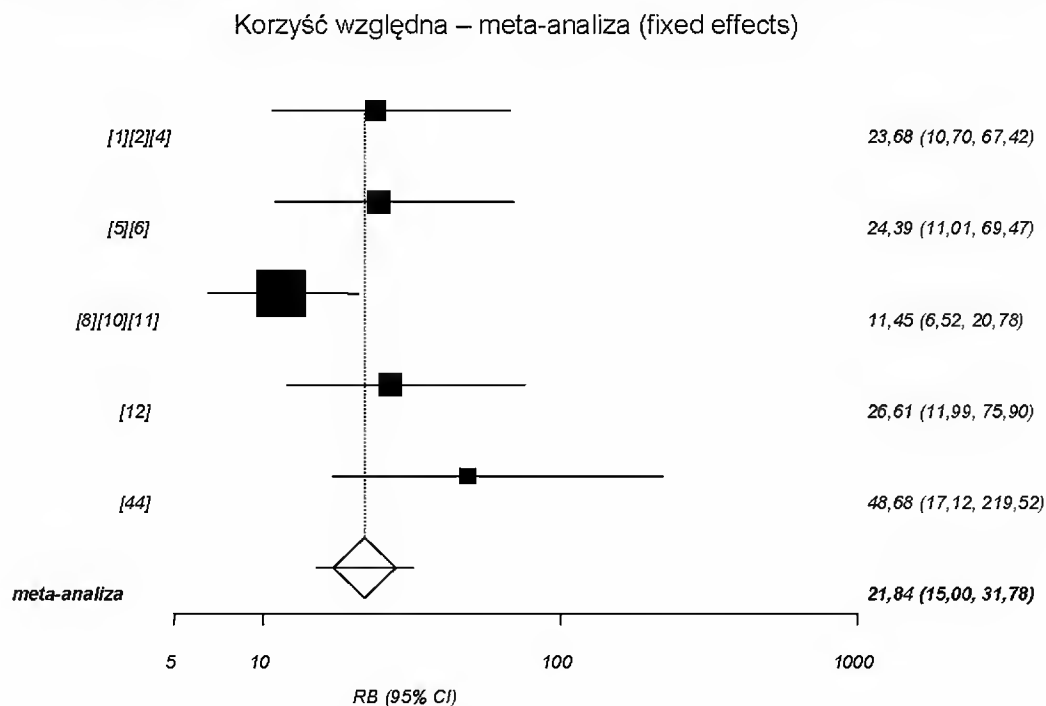
Wykres 2. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



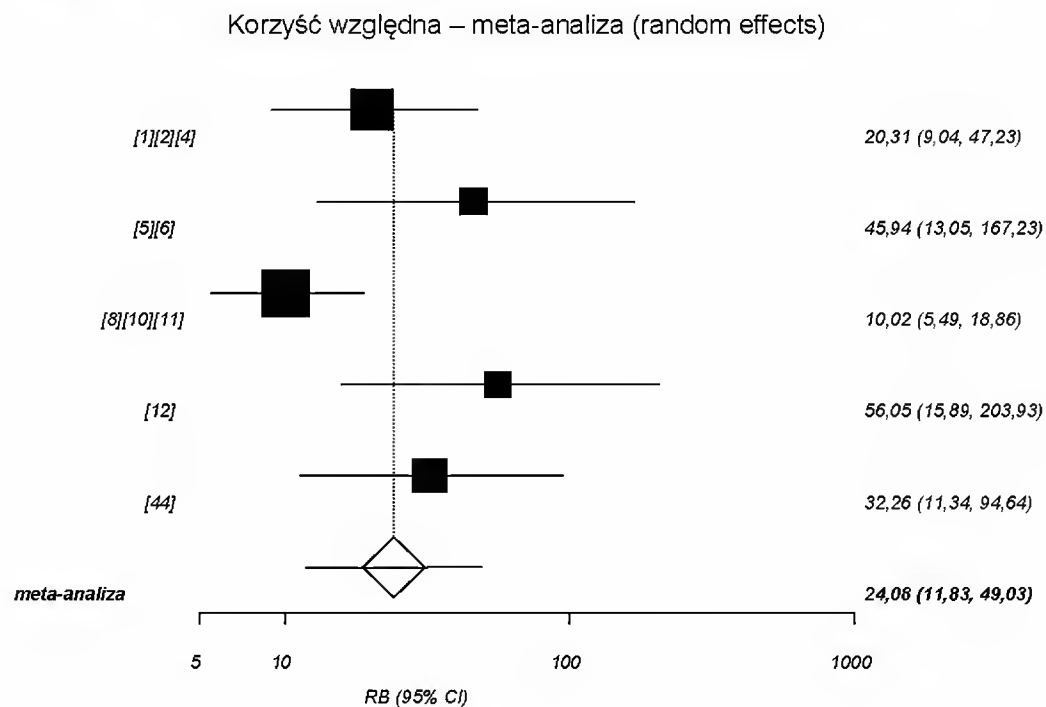
Wykres 3. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał

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.

przeciwno pneumokokowemu antygenowi serotypu 5.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

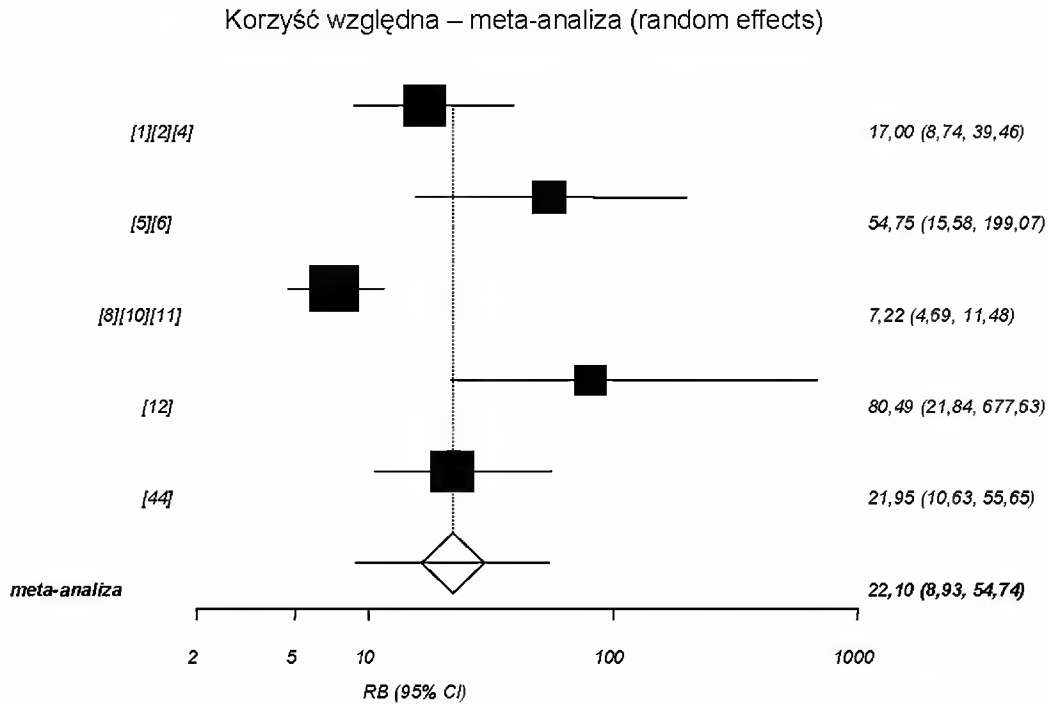


Wykres 4. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu serotypowi 6B.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

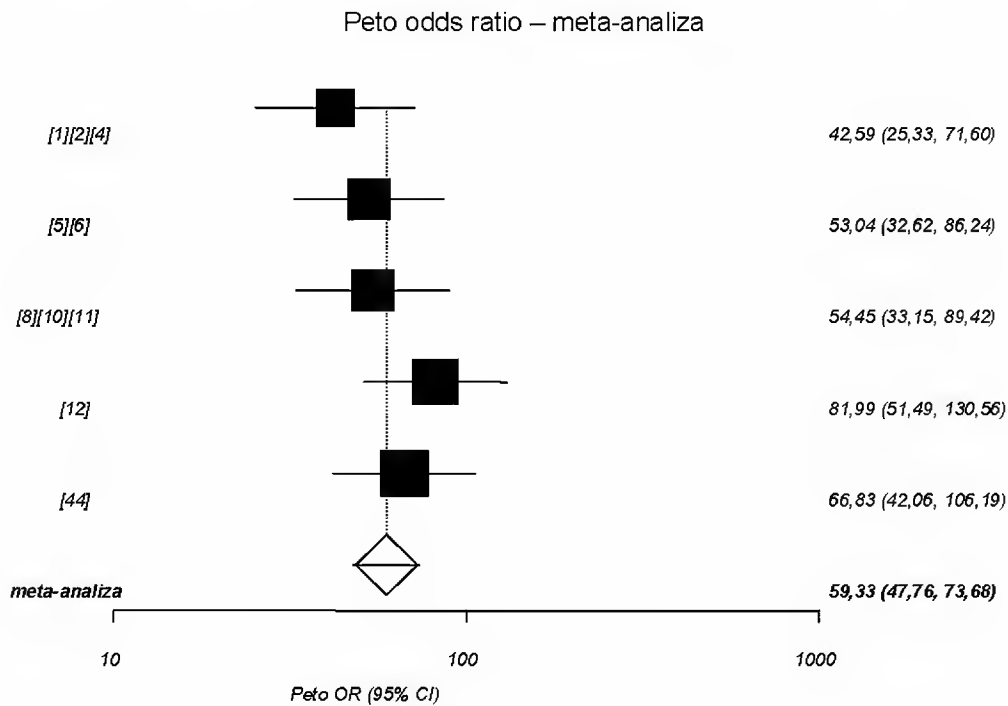


Wykres 5. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał

przeciwno pneumokokowemu serotypowi 7F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



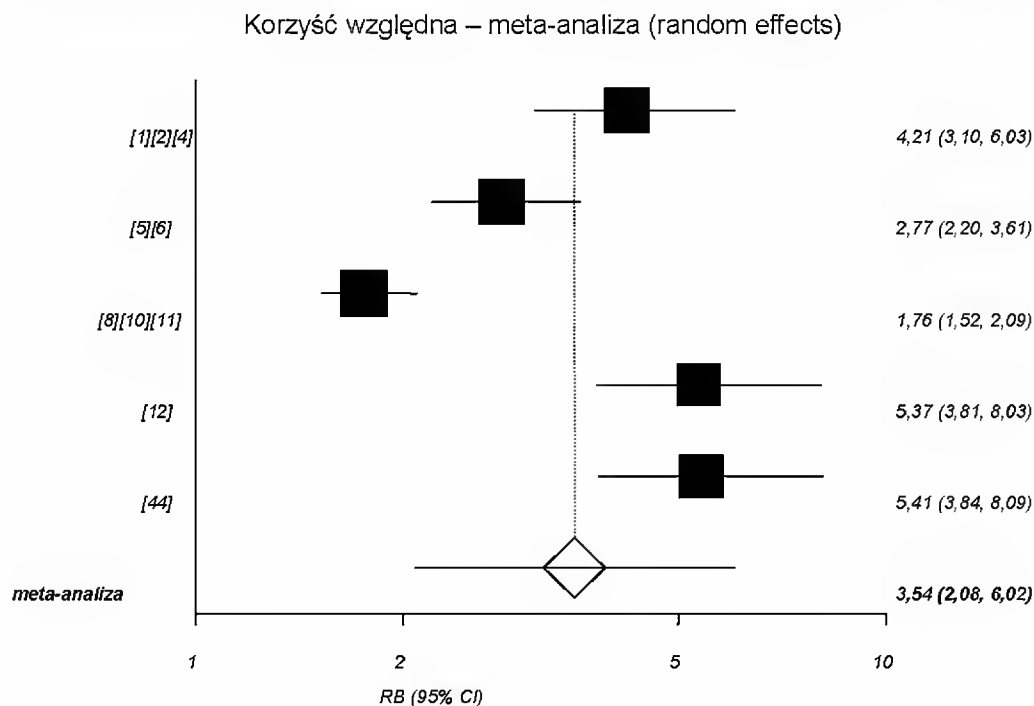
Wykres 6. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwno pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



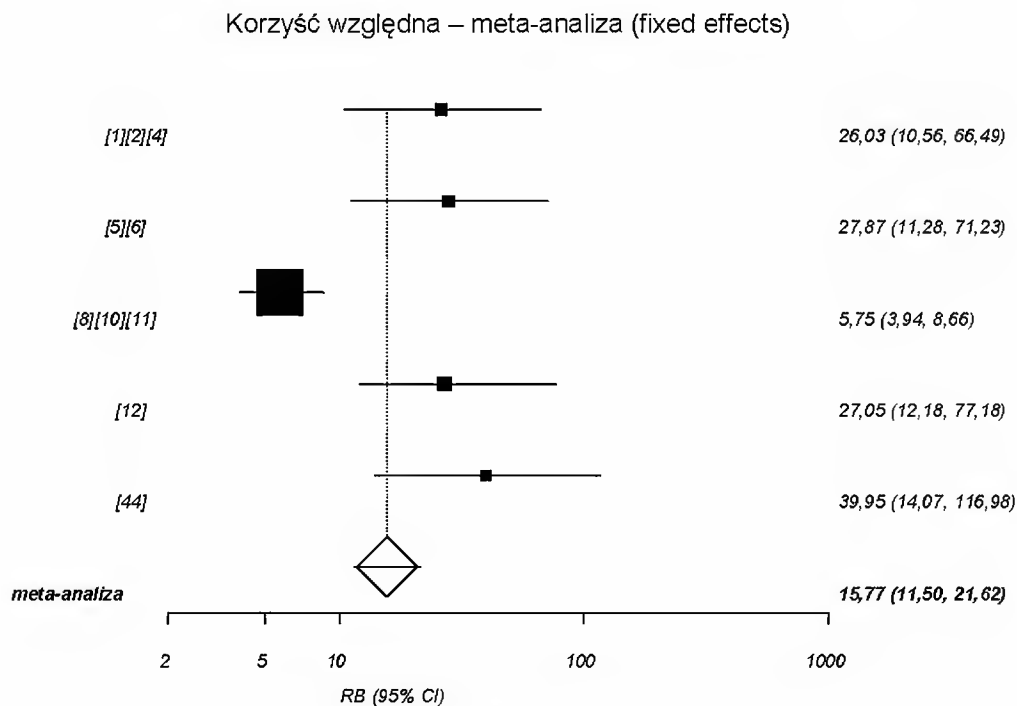
Wykres 7. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał

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.

przeciwno pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

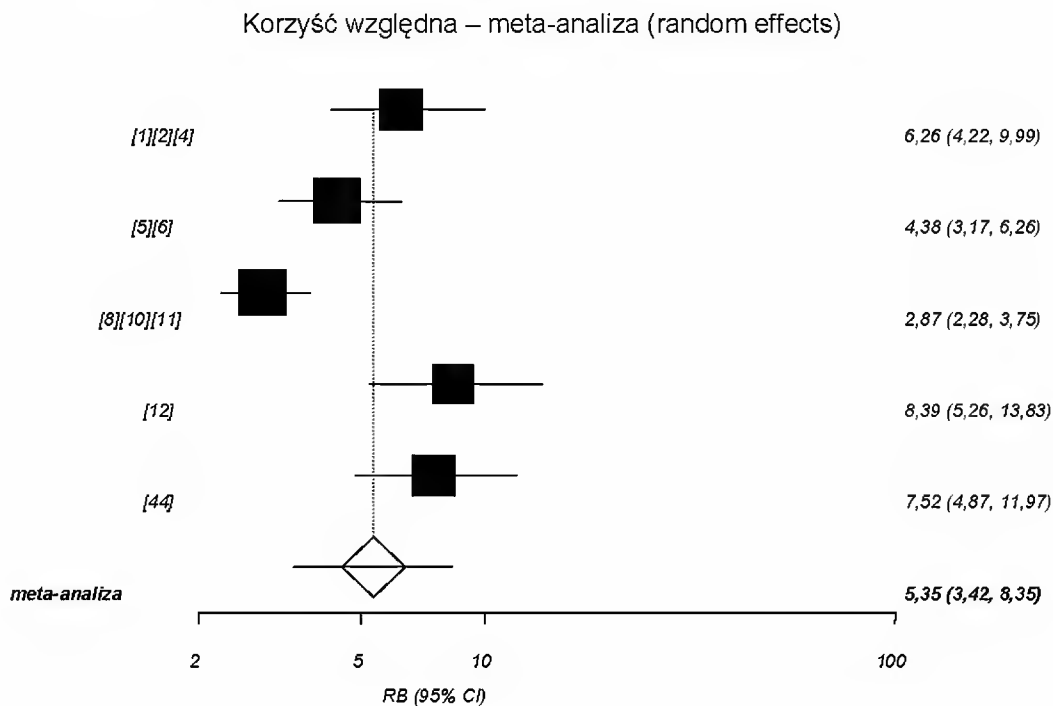


Wykres 8. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

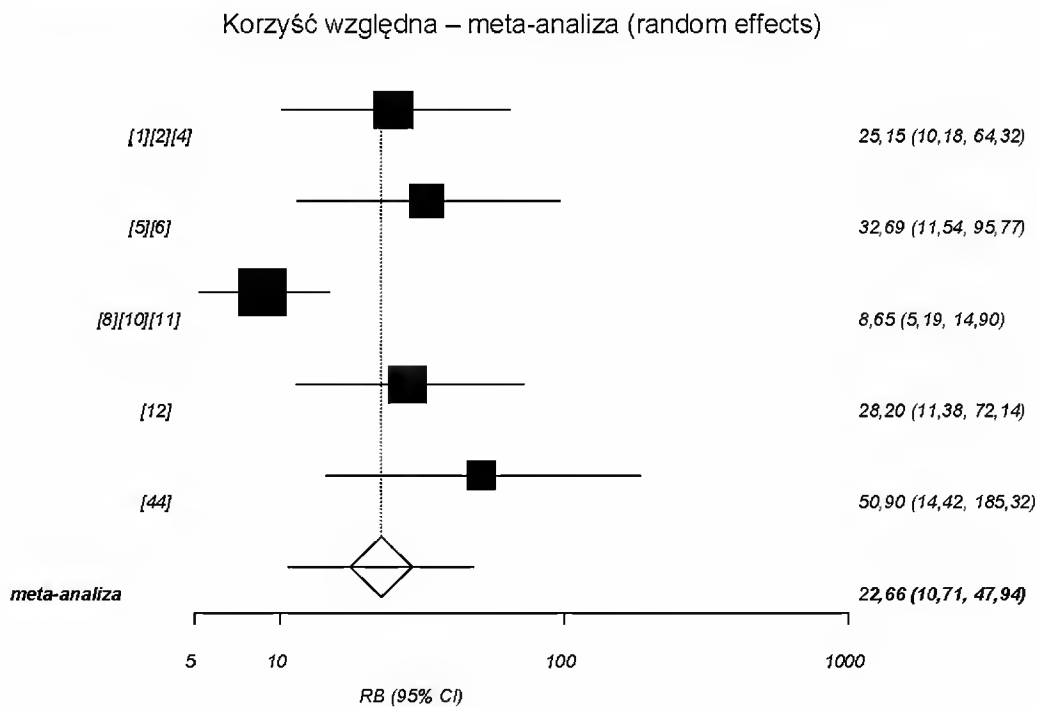


Wykres 9. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał

przeciwno pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



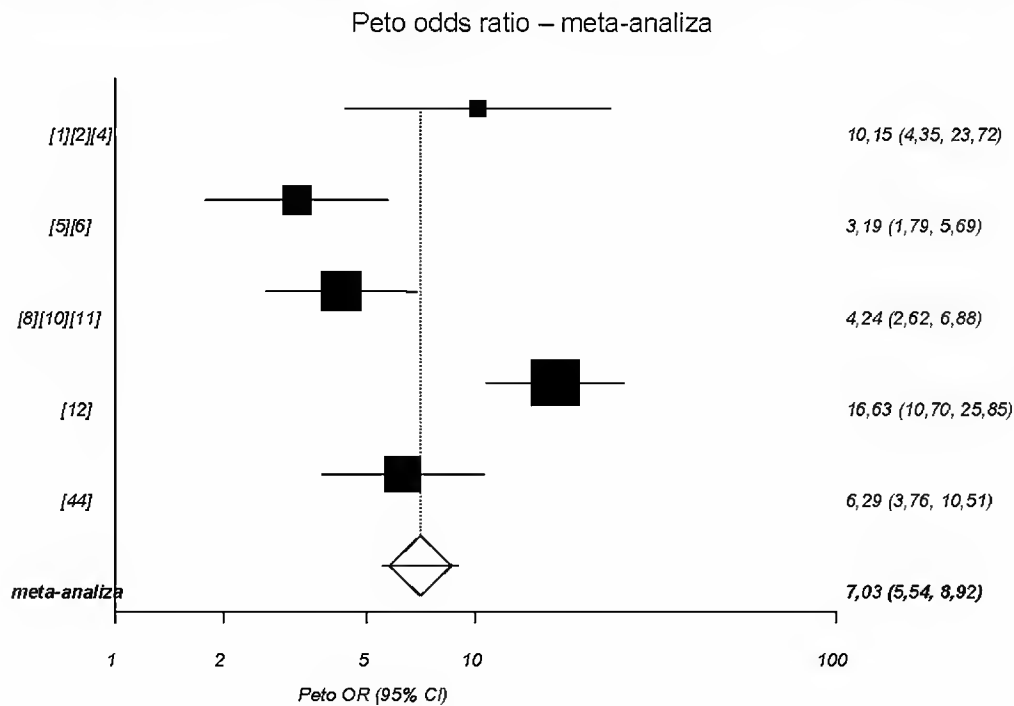
Wykres 10. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



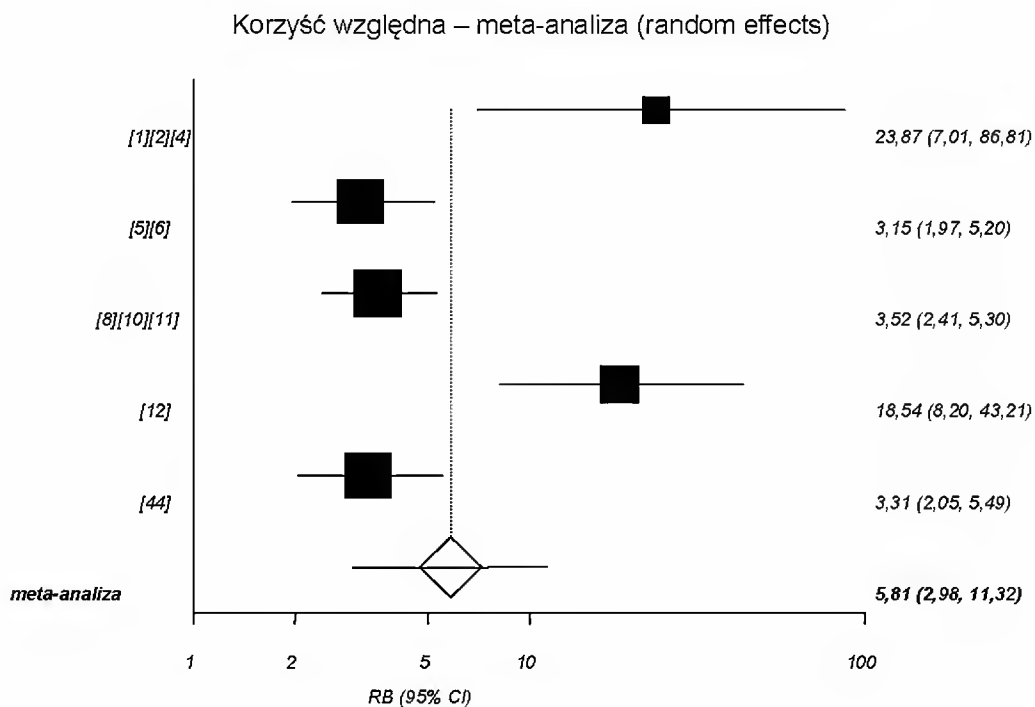
Wykres 11. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał

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.

przeciwno pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

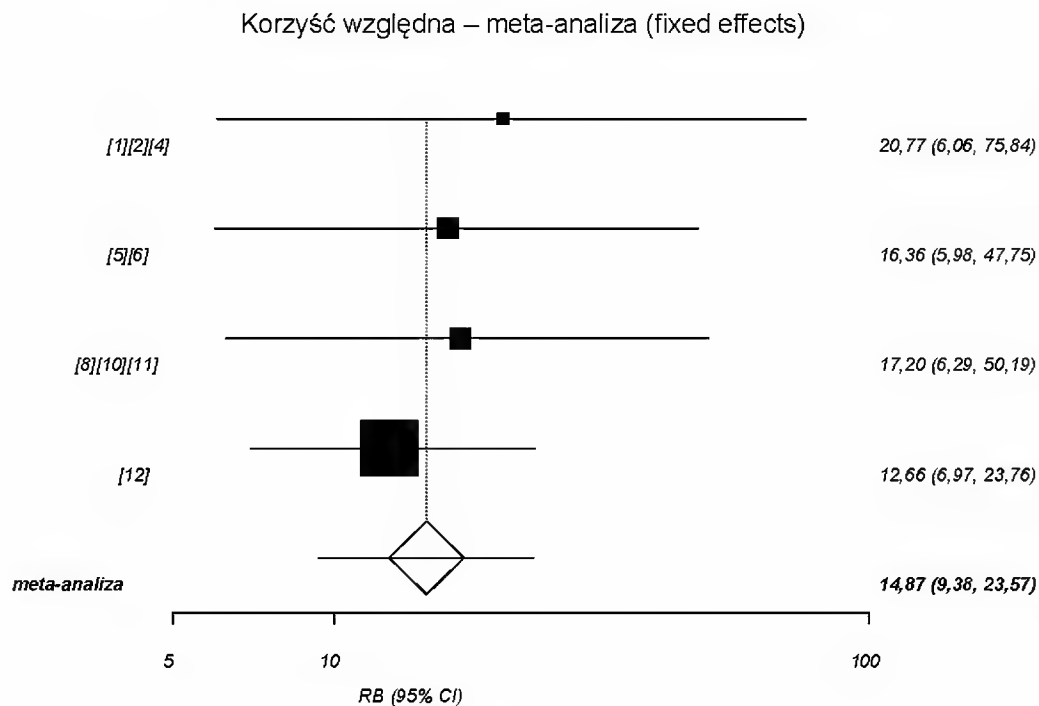


Wykres 12. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

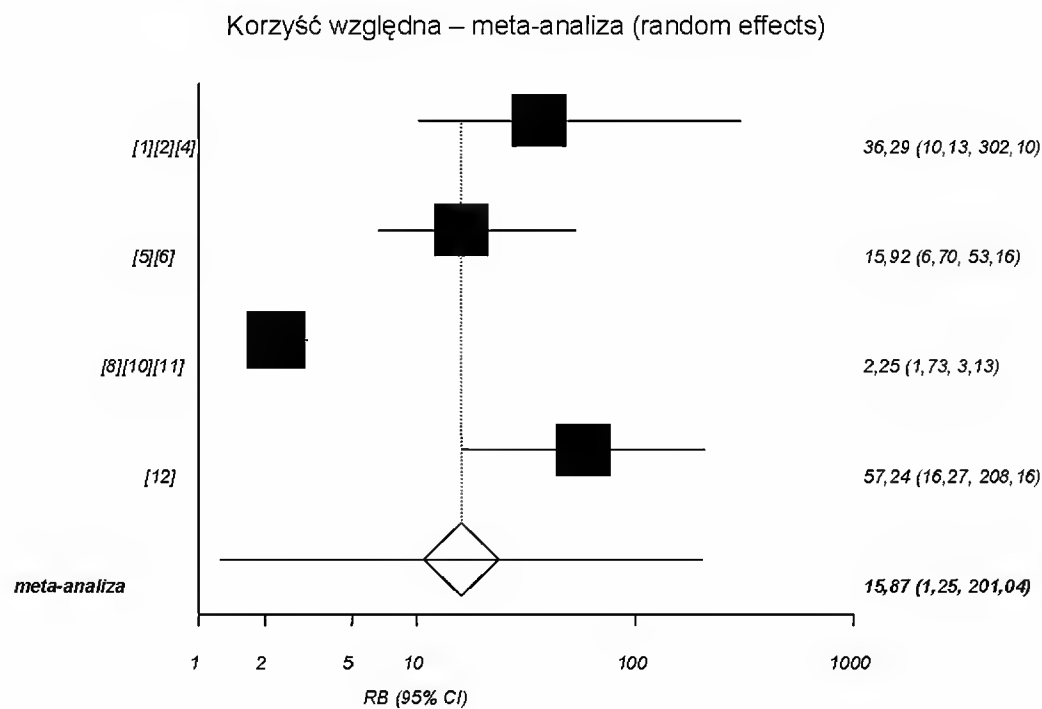


Wykres 13. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie ≥ 8

przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



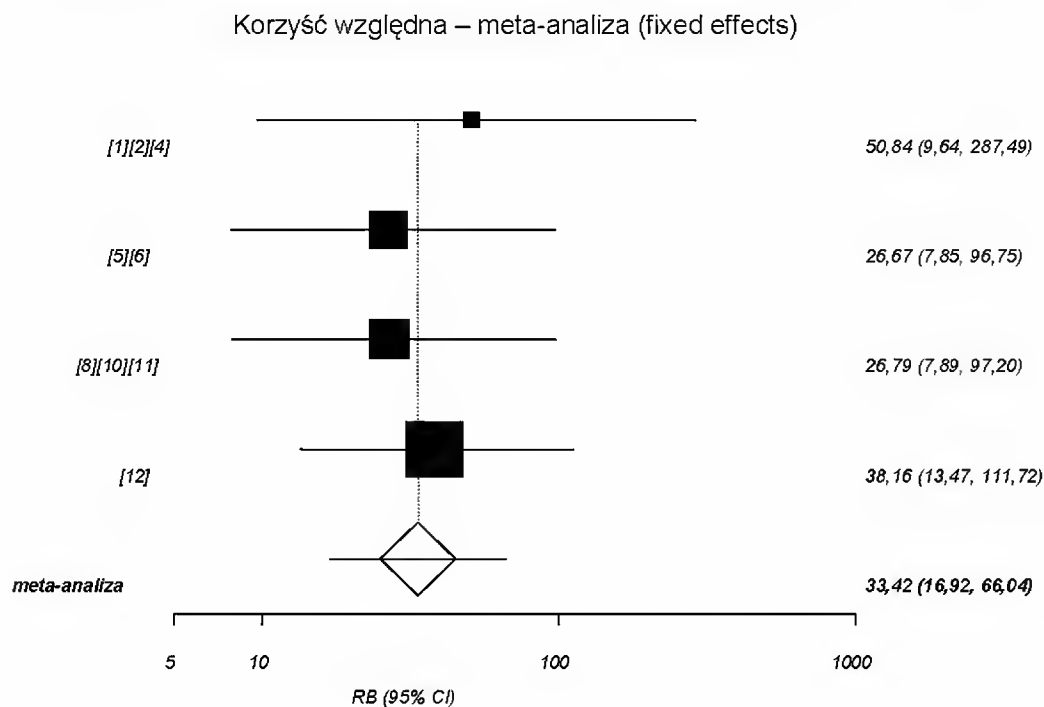
Wykres 14. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie ≥ 8 przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



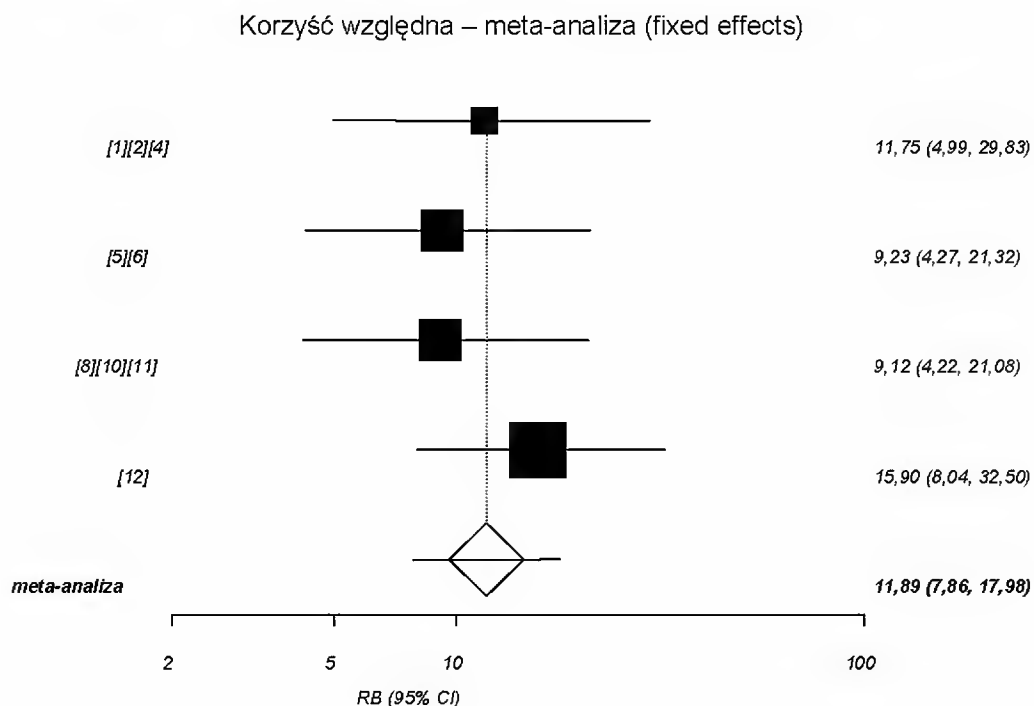
Wykres 15. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie ≥ 8 przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 5.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka

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.

niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

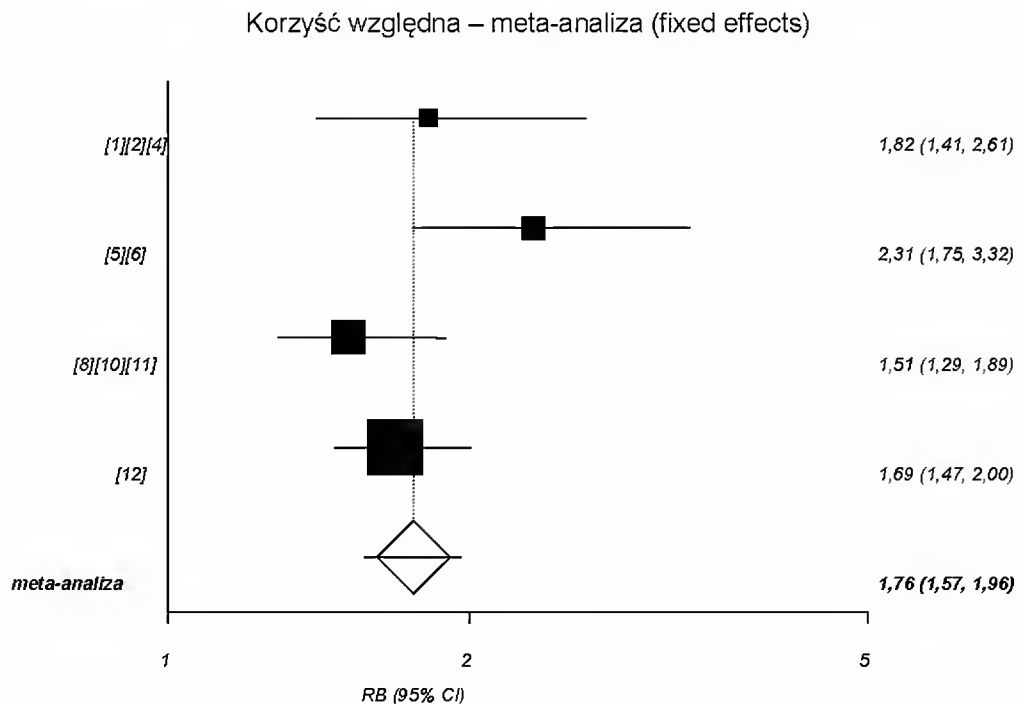


Wykres 16. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie ≥ 8 przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

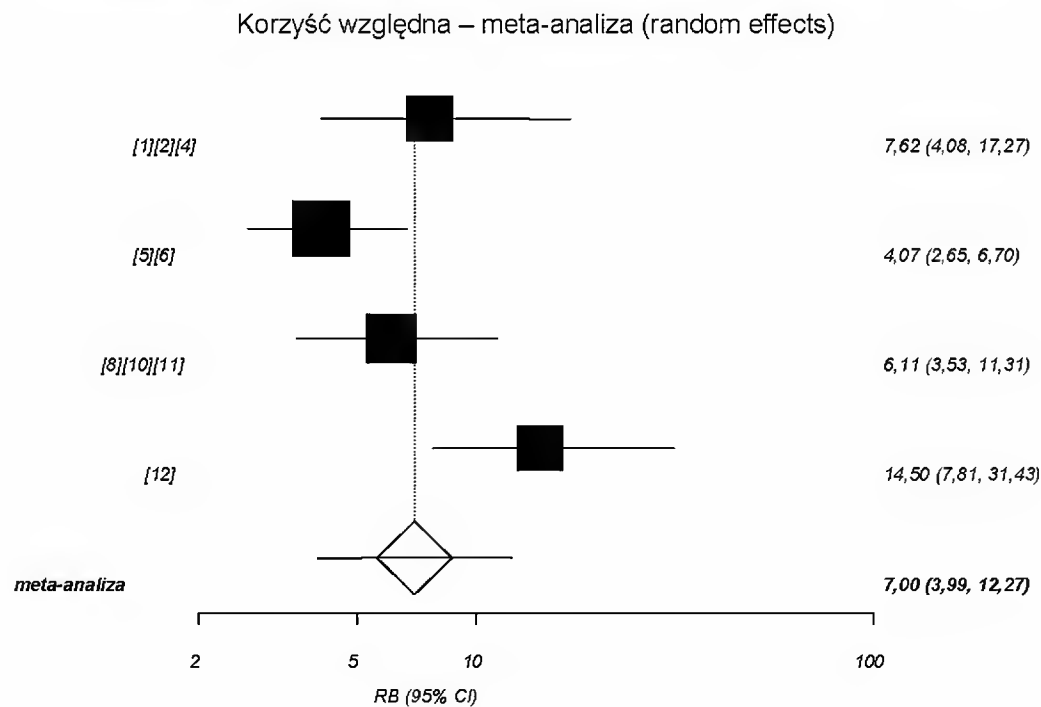


Wykres 17. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie ≥ 8 przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka

niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



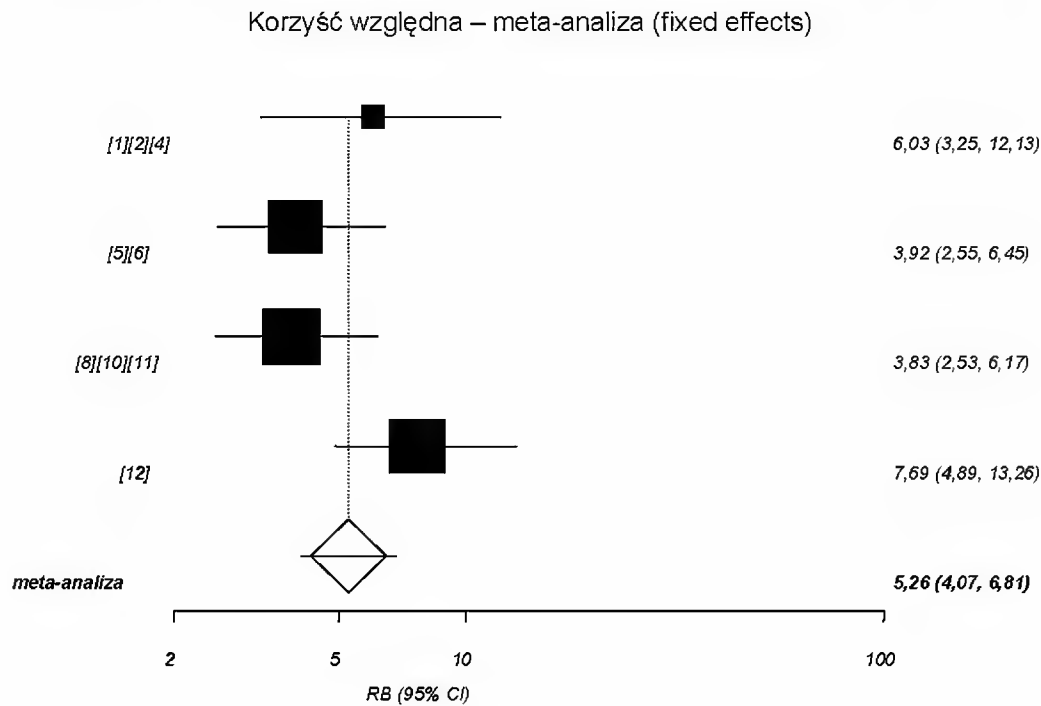
Wykres 18. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie ≥ 8 przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 9V.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



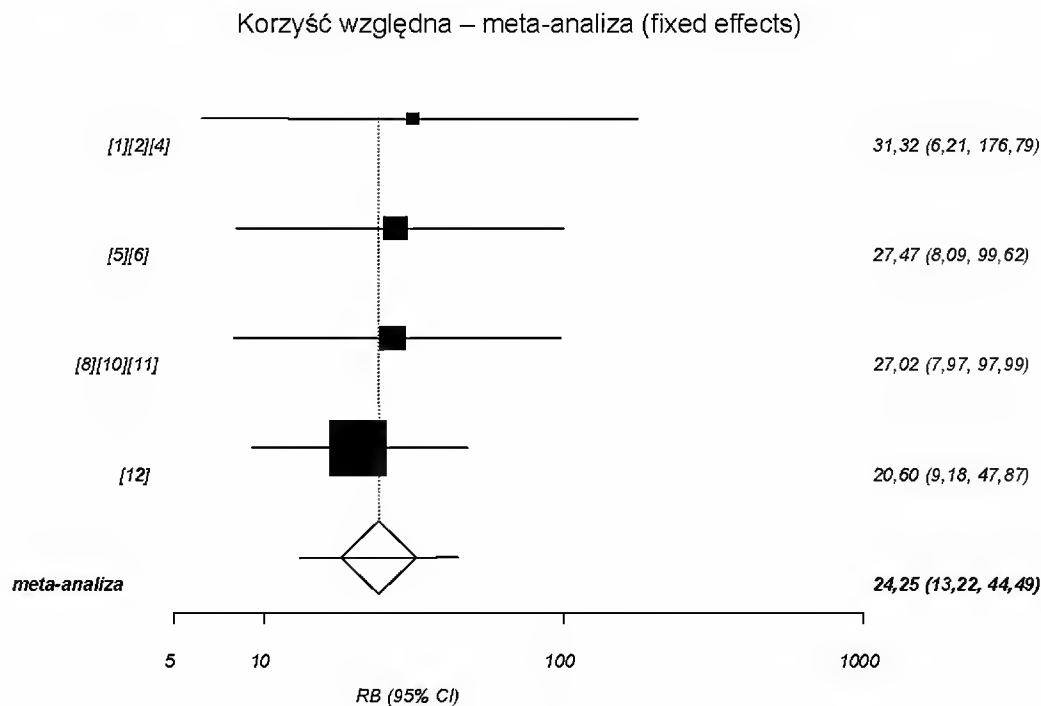
Wykres 19. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie ≥ 8 przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 14.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka

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.

niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

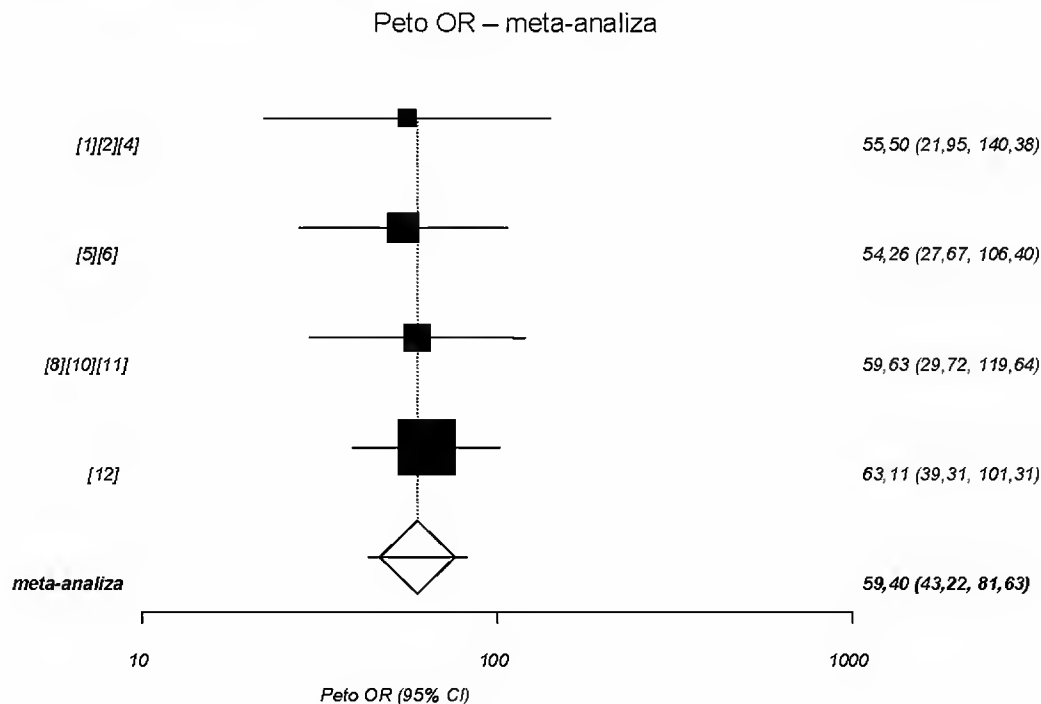


Wykres 20. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie ≥ 8 przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

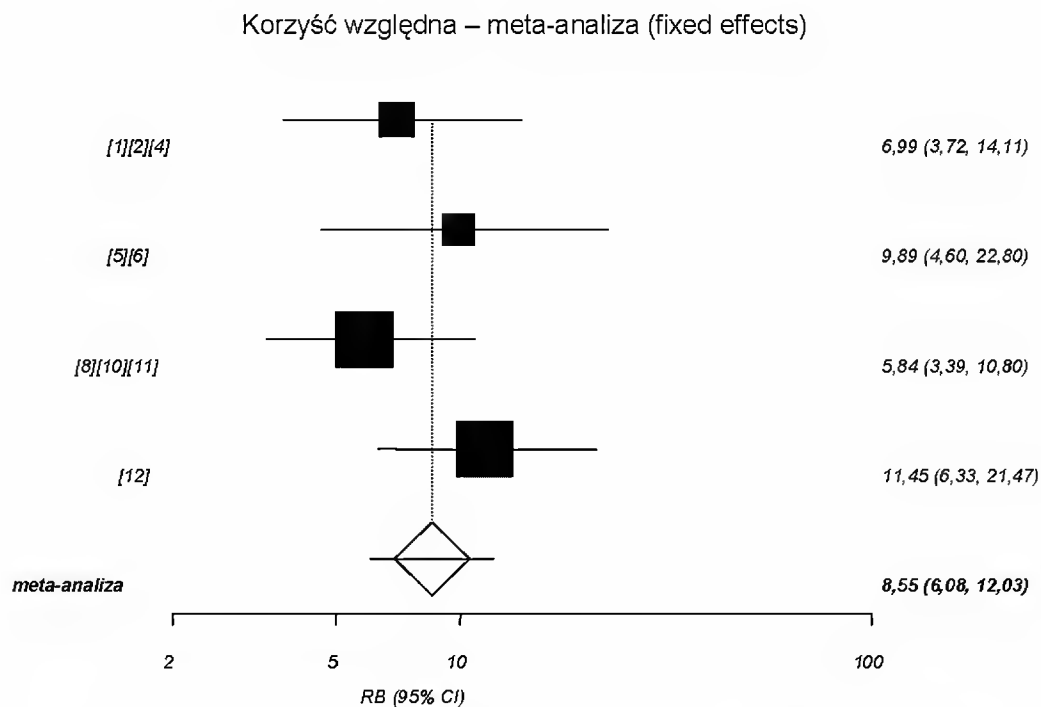


Wykres 21. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie ≥ 8 przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka

niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

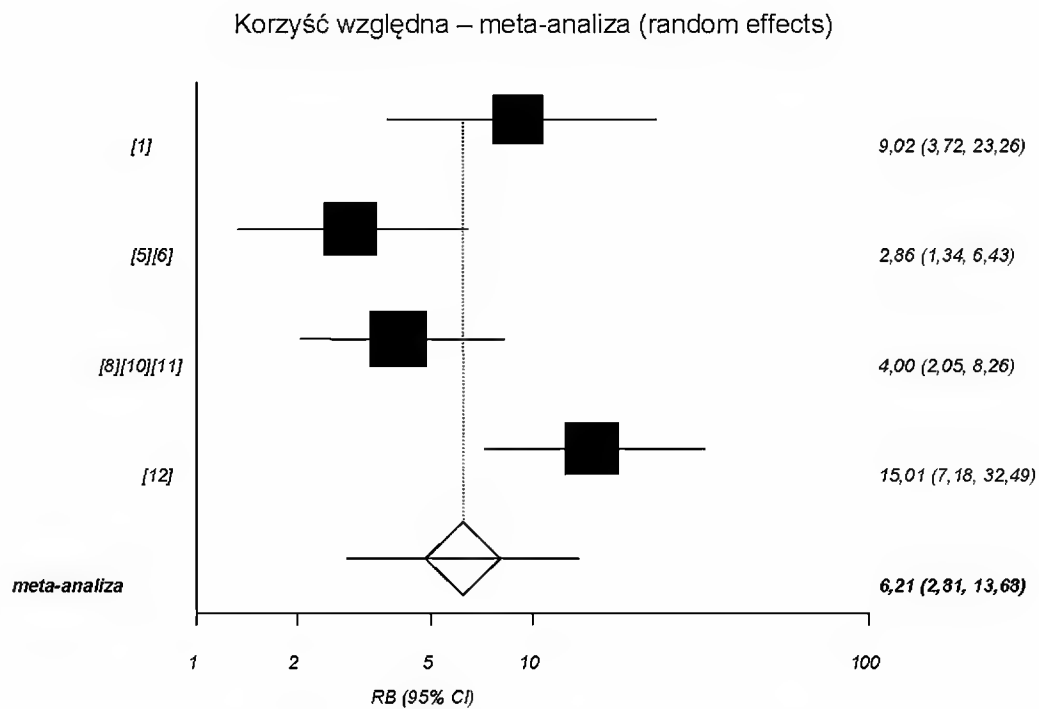


Wykres 22. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie ≥ 8 przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

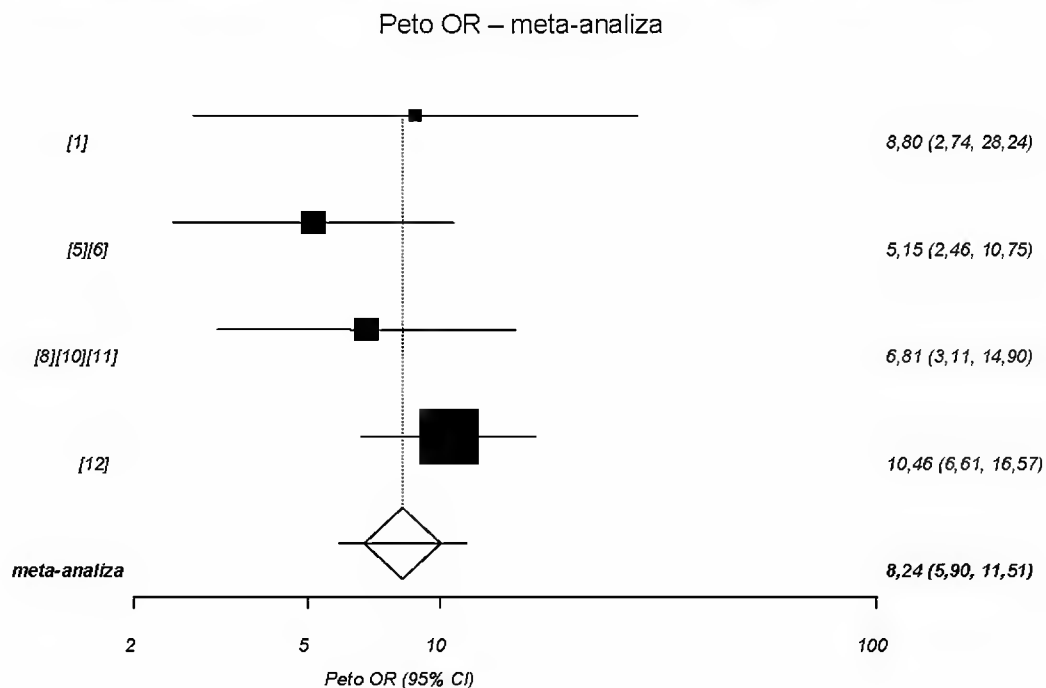


Wykres 23. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie ≥ 8 przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

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.



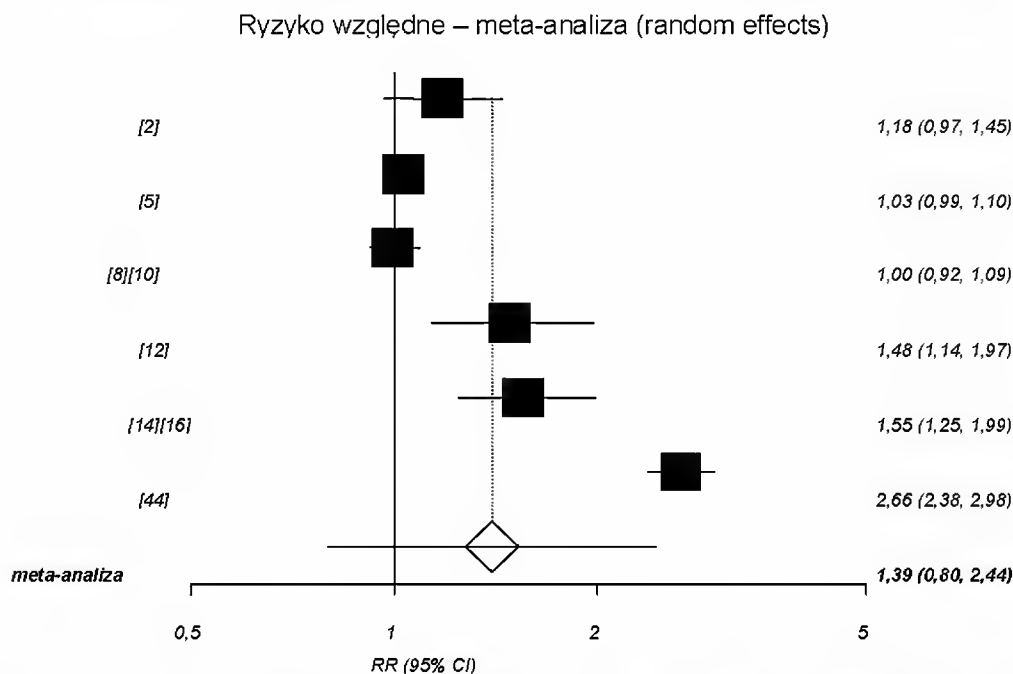
Wykres 24. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie ≥ 8 przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



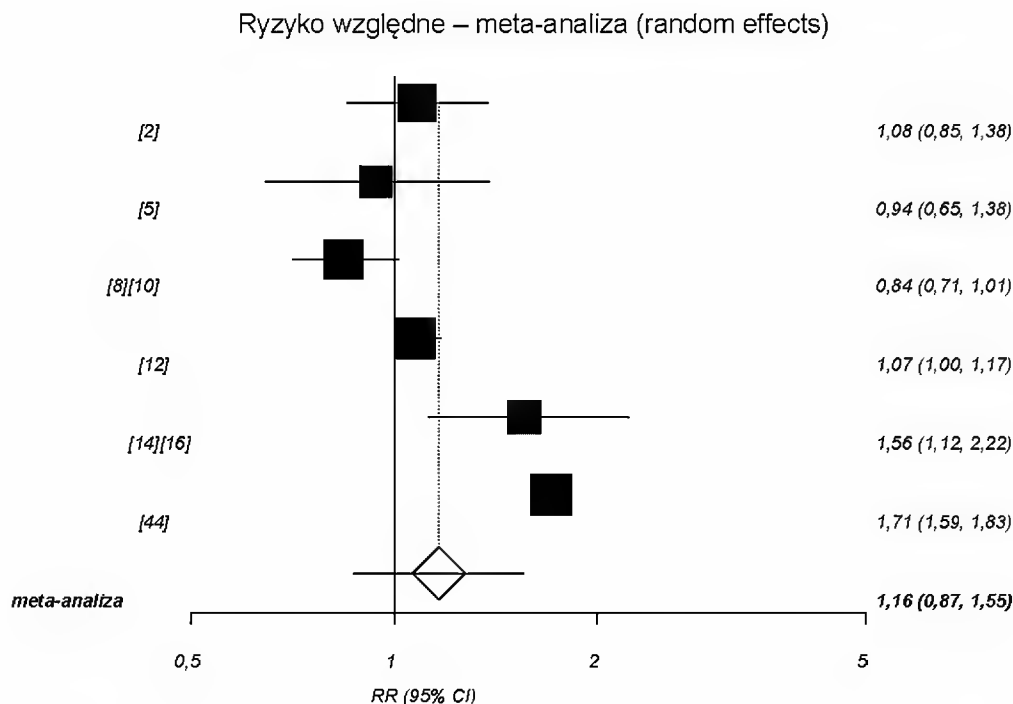
Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej

antygenów pneumokokowych w schemacie w schemacie 3+0 w populacji ogólnej

Wykres 25. Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu [2]; [5]; [8], [10]; [14], [16]; [44], 8 dni po każdym szczepieniu [12].



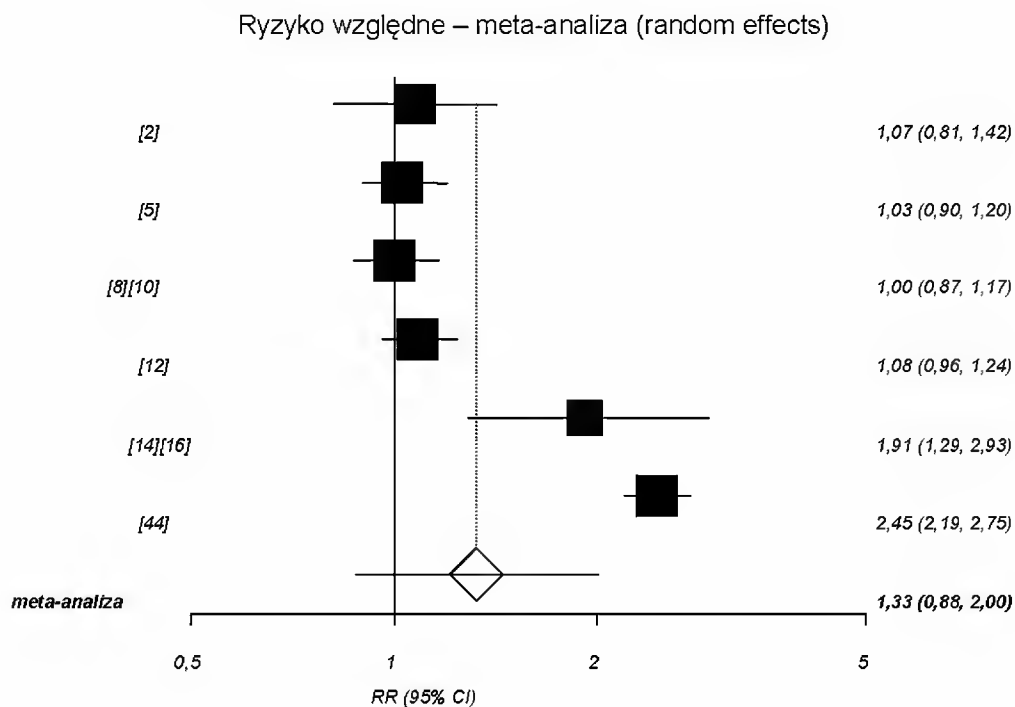
Wykres 26. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu [2]; [5]; [8], [10]; [14], [16]; [44], 8 dni po każdym szczepieniu [12].



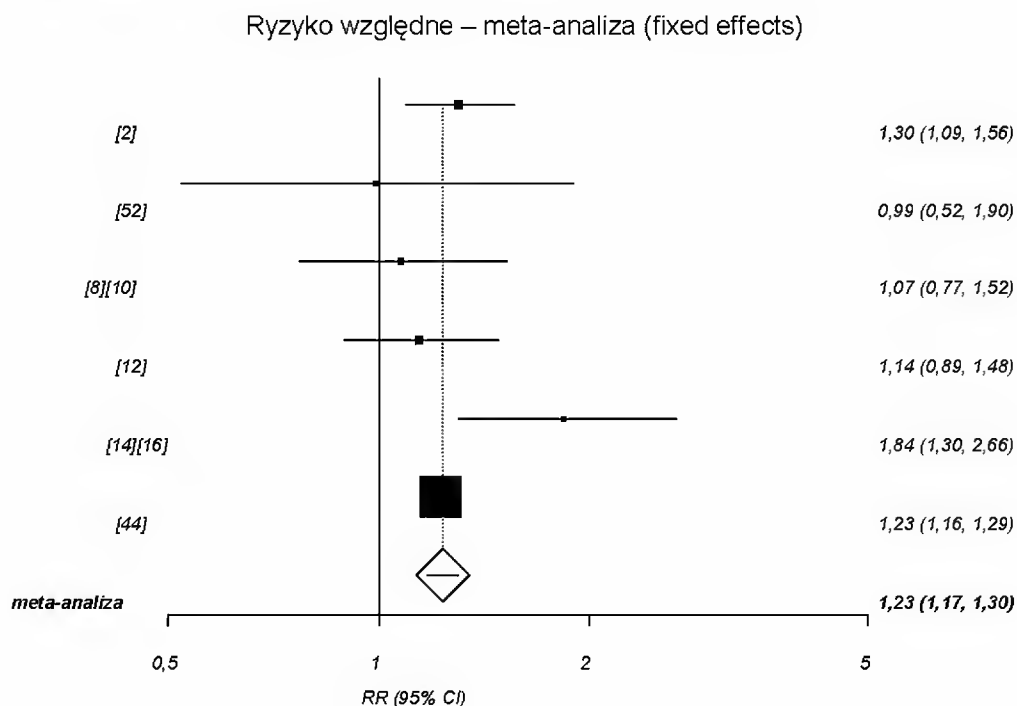
Wykres 27. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu [2]; [5]; [8], [10];

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.

[14], [16]; [44], 8 dni po każdym szczepieniu [12].

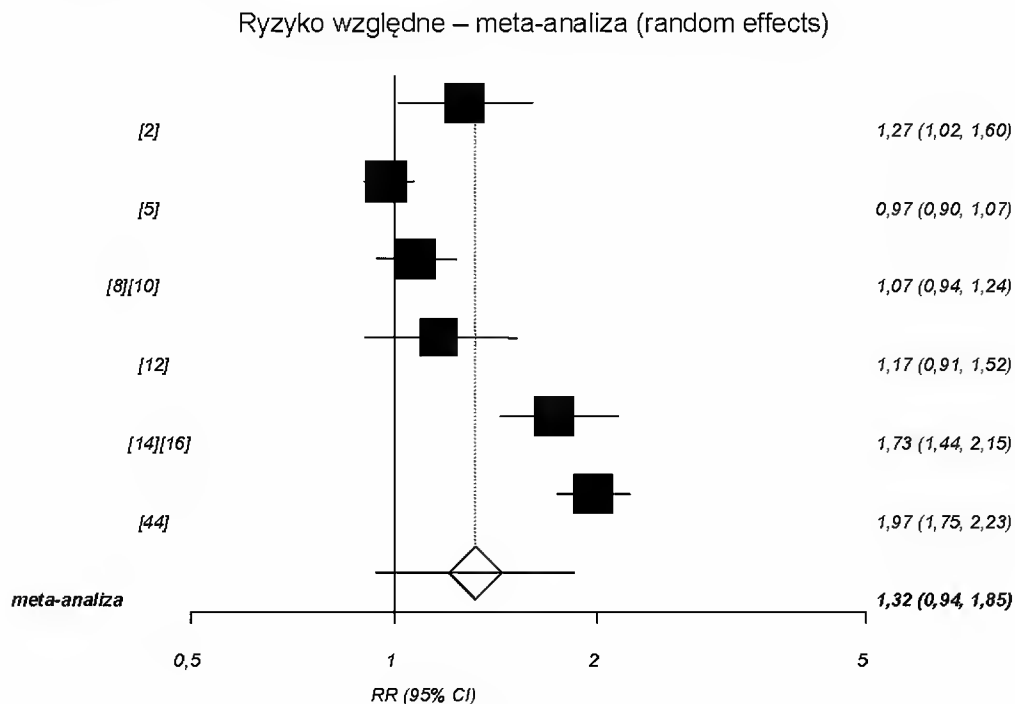


Wykres 28. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu [2]; [5]; [8], [10]; [14], [16]; [44], 8 dni po każdym szczepieniu [12].

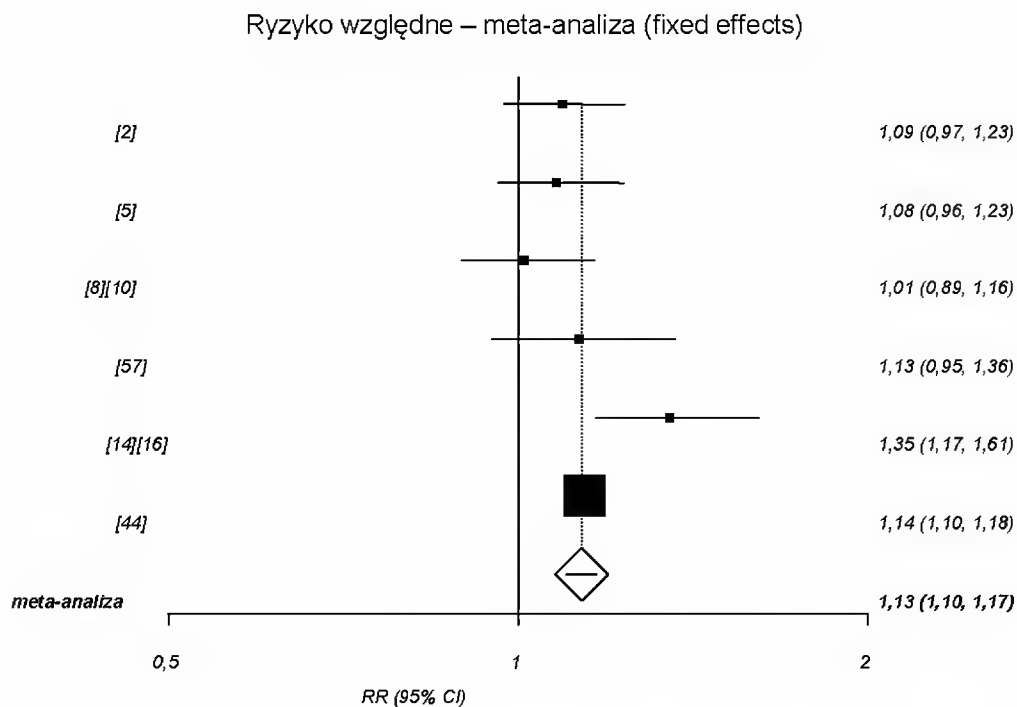


Wykres 29. Ryzyko wystąpienia gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu [2]; [5]; [8], [10];

[14], [16]; [44], 8 dni po każdym szczepieniu [12].

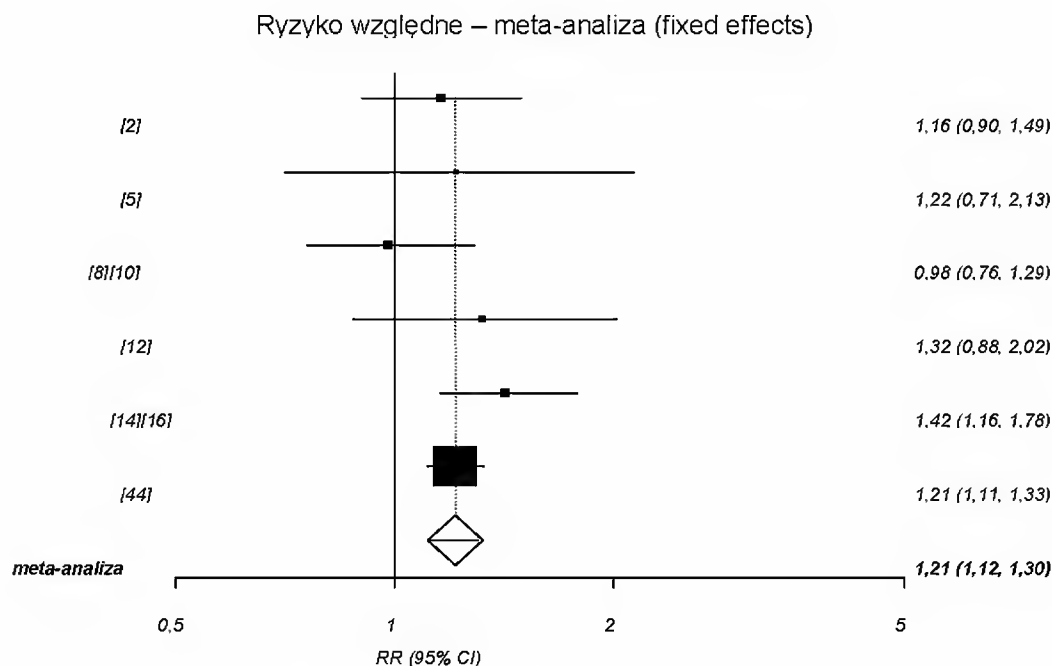


Wykres 30. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu [2]; [5]; [8], [10]; [14], [16]; [44], 8 dni po każdym szczepieniu [12].

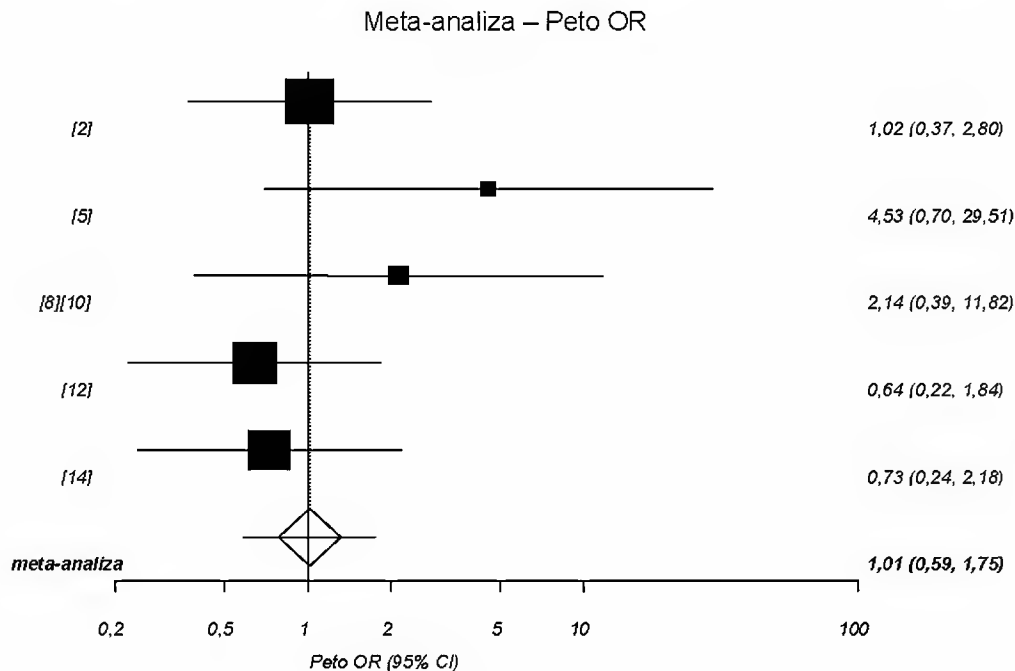


Wykres 31. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu [2]; [5]; [8], [10]; [14], [16]; [44], 8 dni po każdym szczepieniu [12].

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.



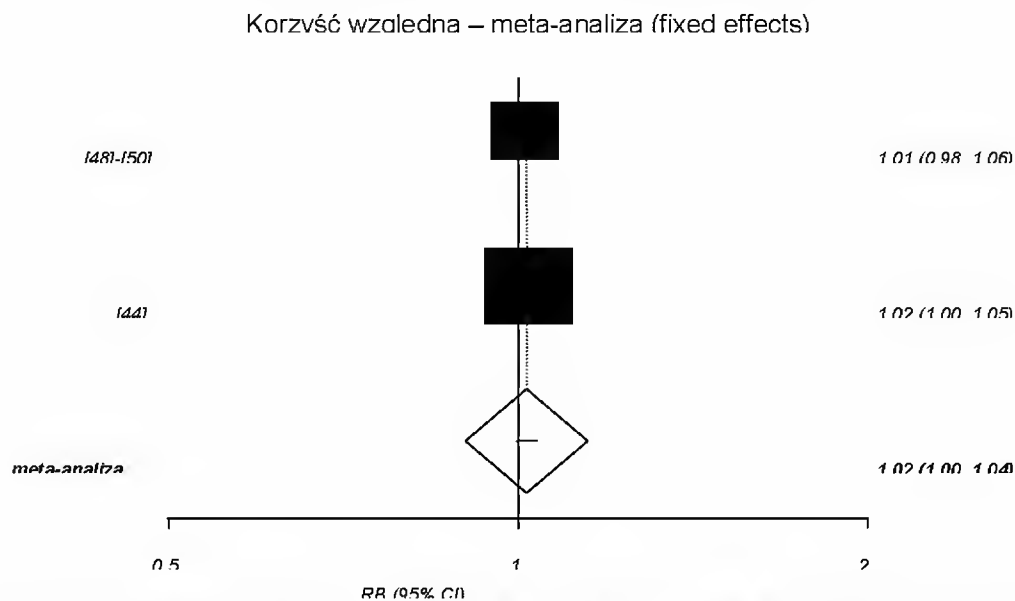
Wykres 32. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 3 miesiące [5]; [8], [10]; [12]; [14]; 5 miesięcy [2].



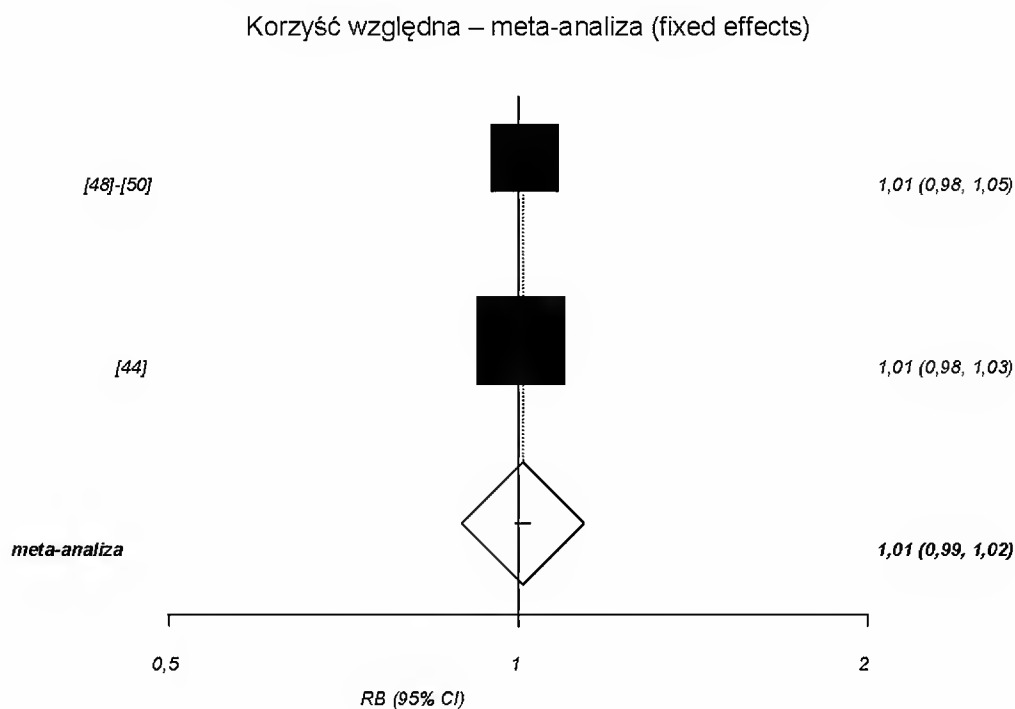
Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w porównaniu do schematu 2+1 w populacji ogólnej

Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+0 w porównaniu do schematu 2+0 w populacji ogólnej

Wykres 33. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

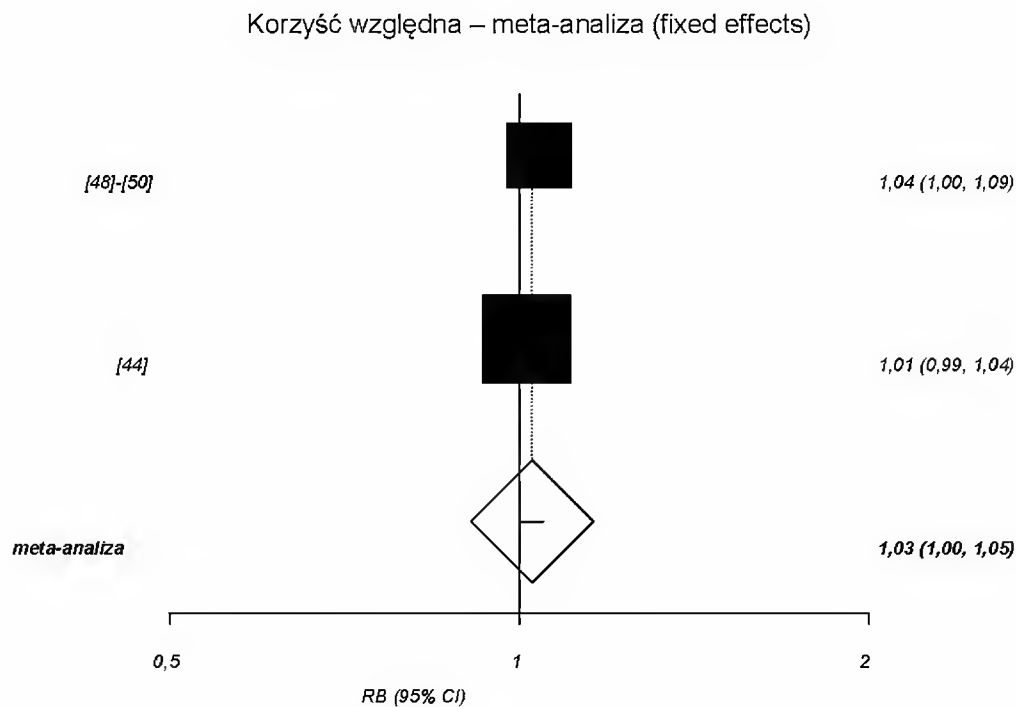


Wykres 34. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

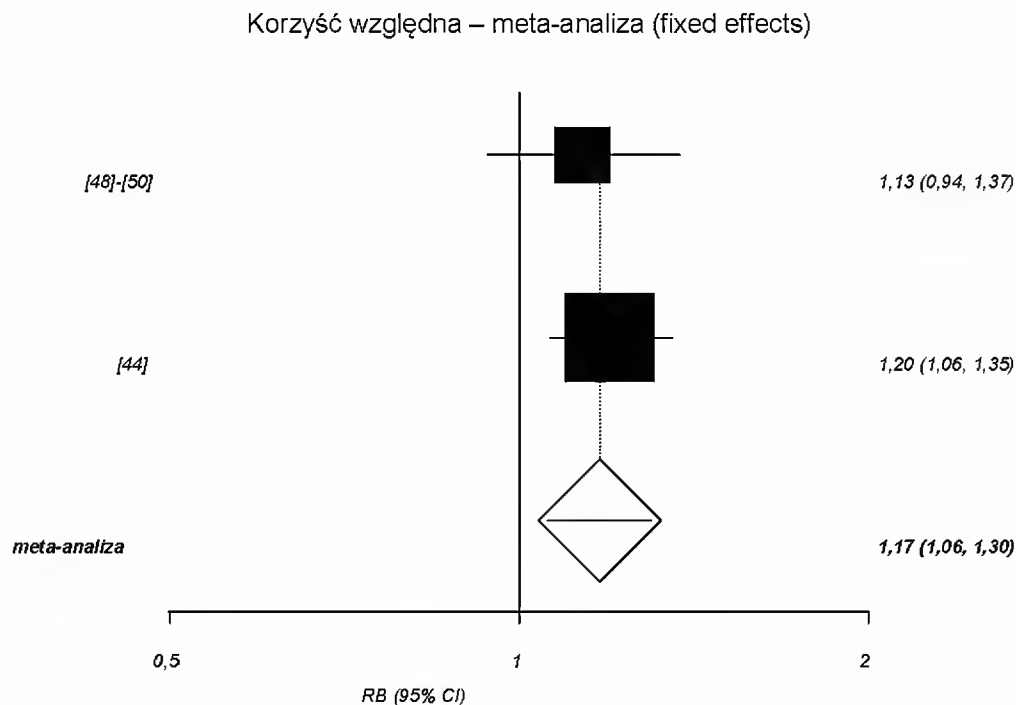


Wykres 35. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 5.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

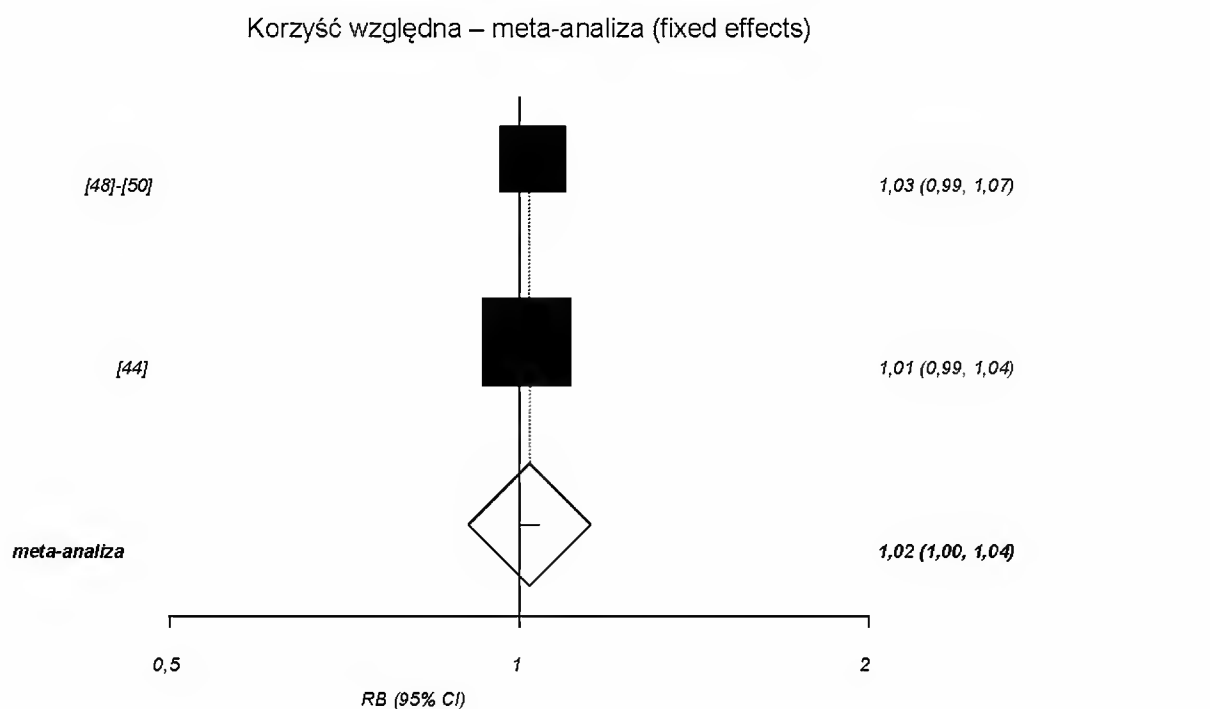
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix[®], PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13[®], PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny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



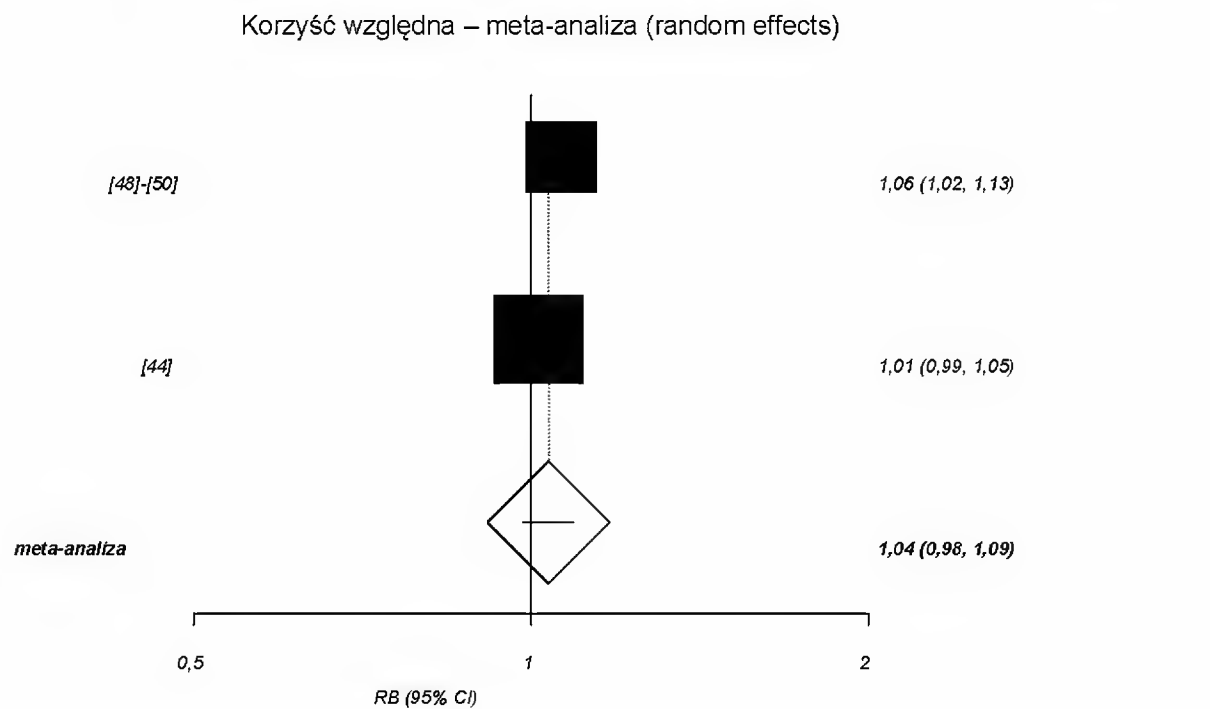
Wykres 36. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6B.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionką PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



Wykres 37. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 7F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionką PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

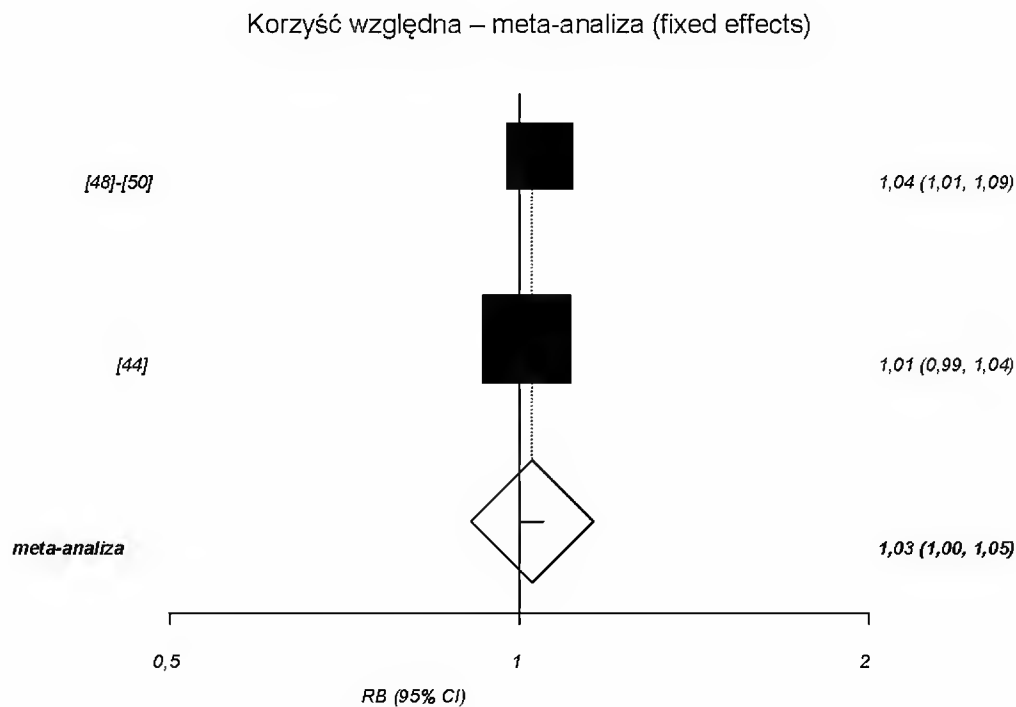


Wykres 38. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 2+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 3+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

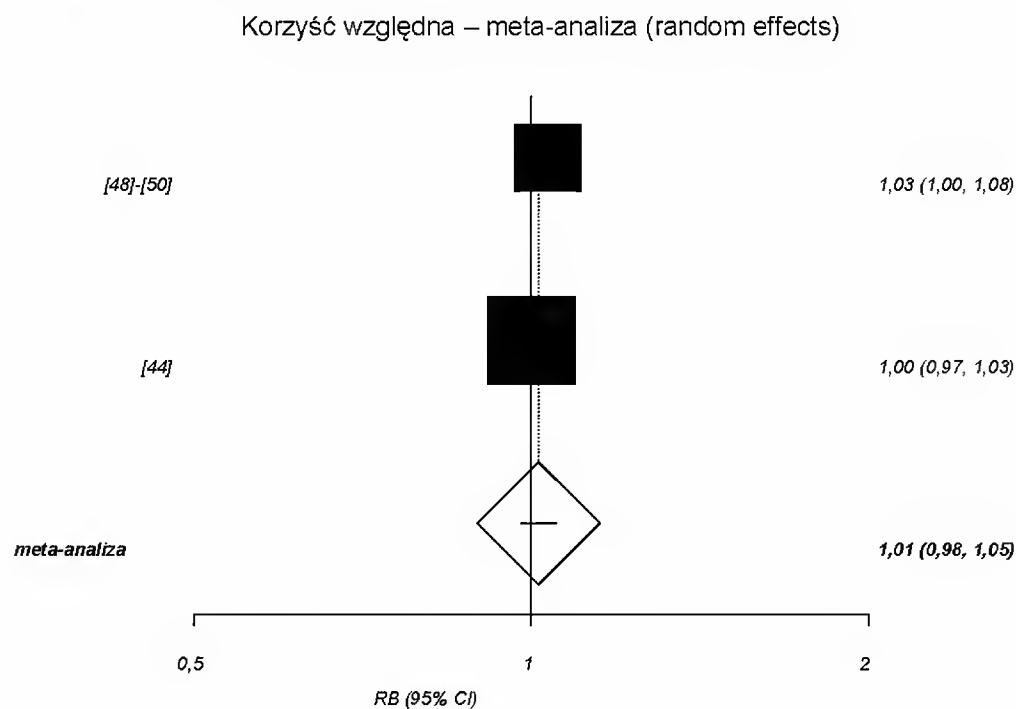


Wykres 39. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

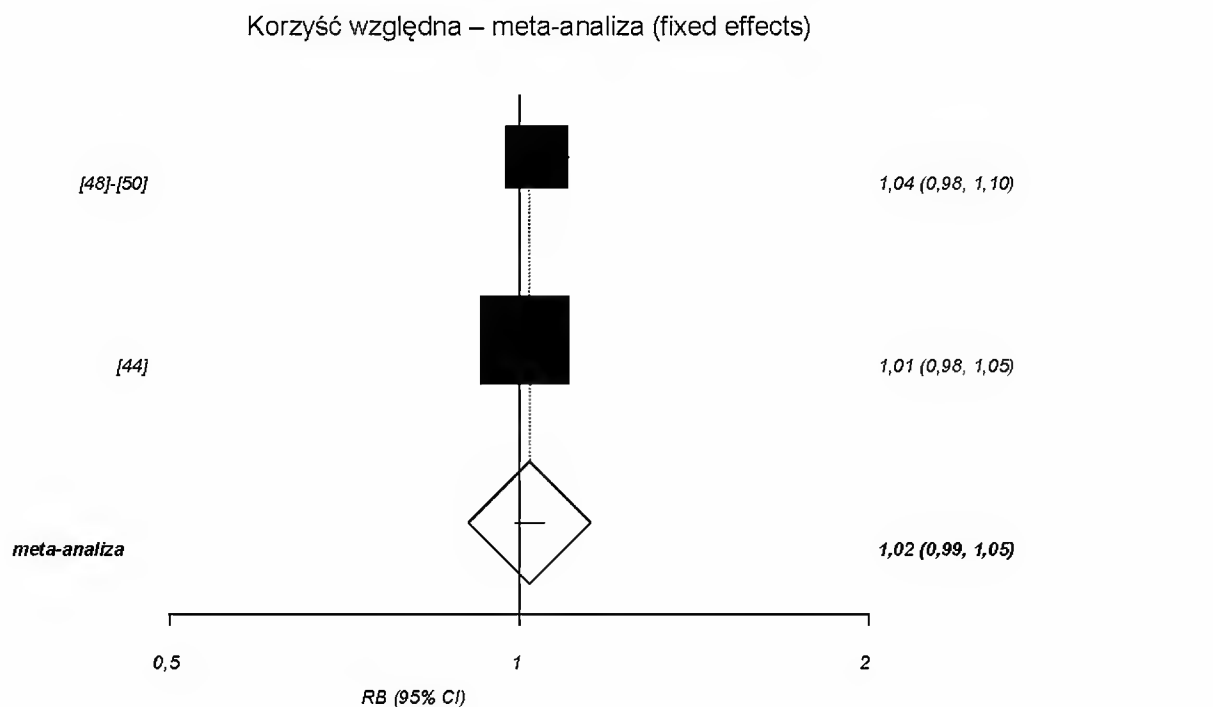
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań.



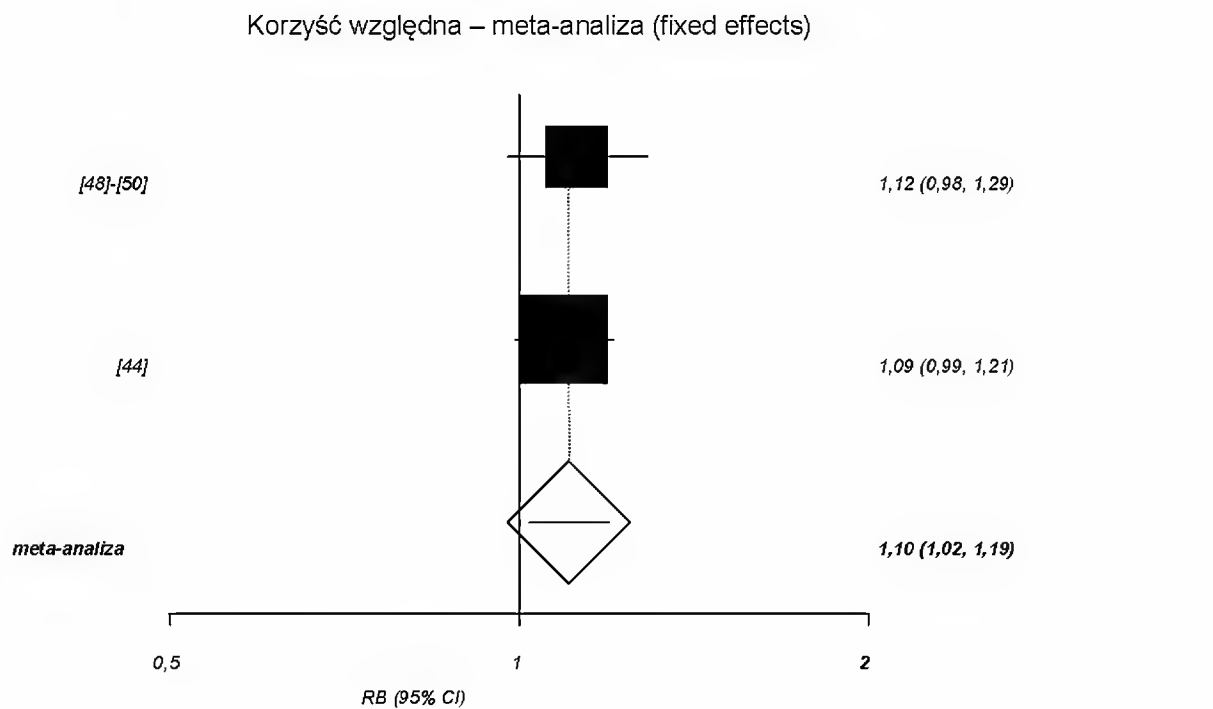
Wykres 40. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



Wykres 41. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

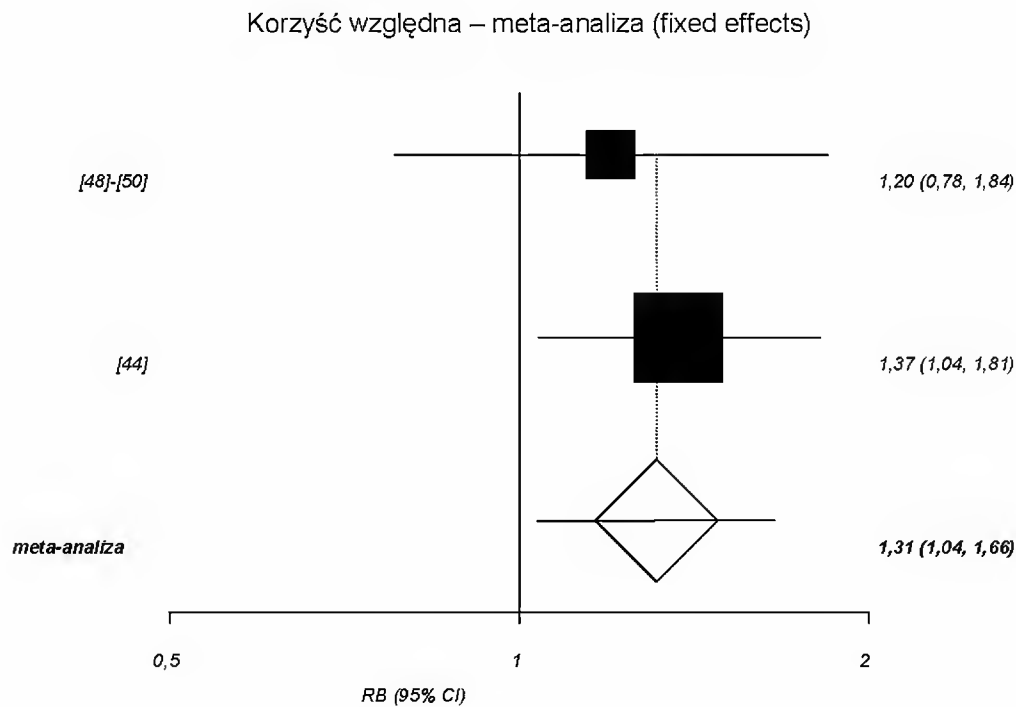


Wykres 42. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

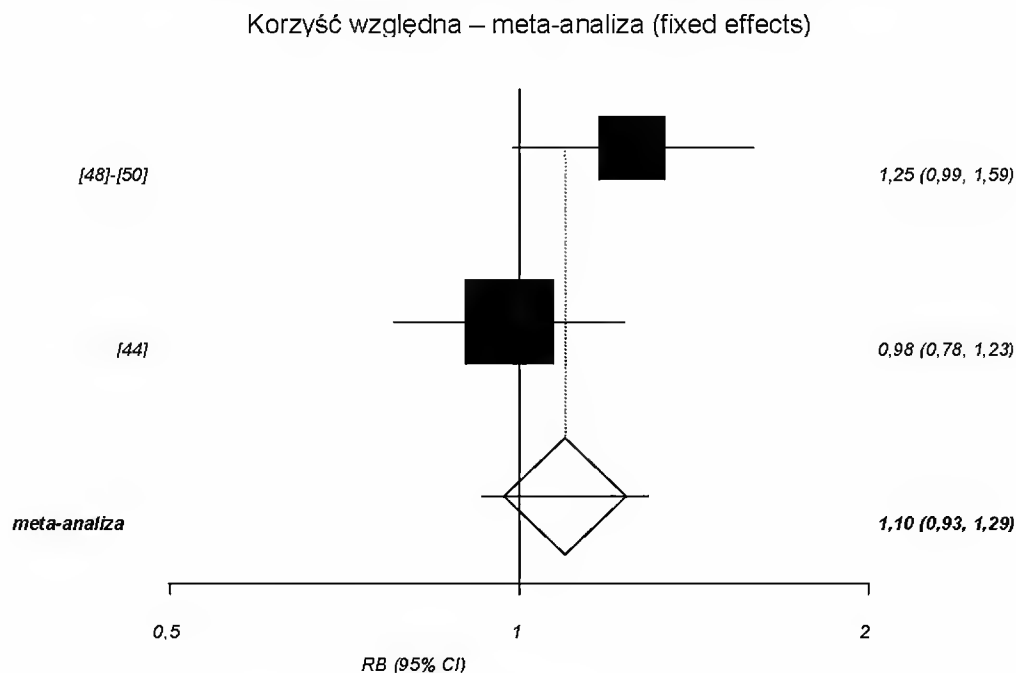


Wykres 43. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

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.

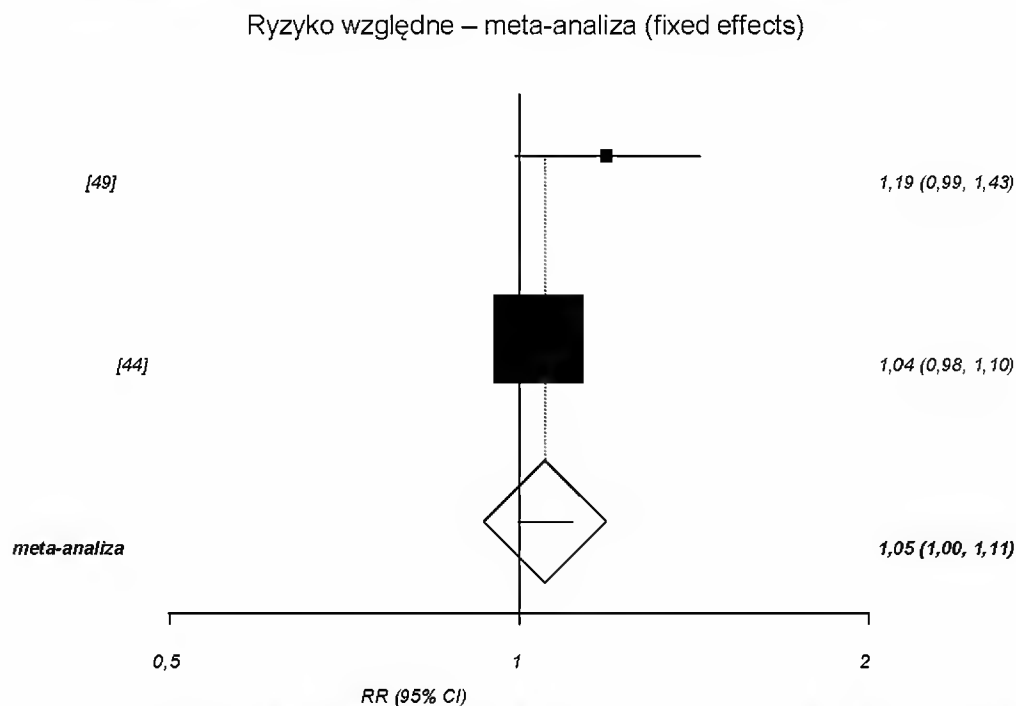


Wykres 44. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionką PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

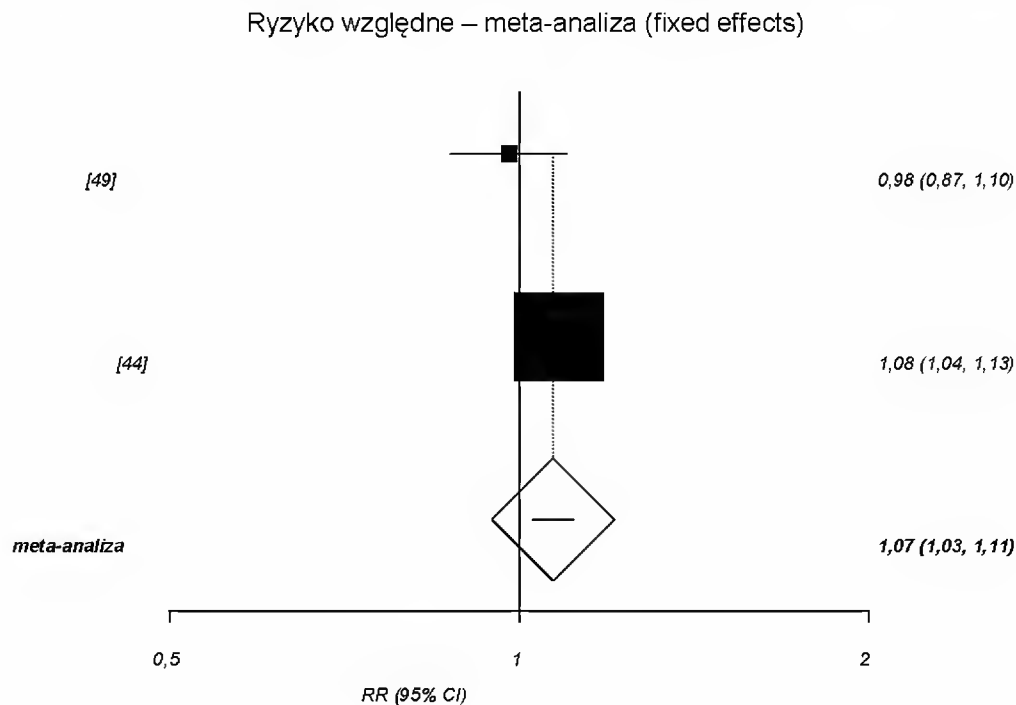


Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie 3+0 w populacji ogólnej

Wykres 45. Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu.



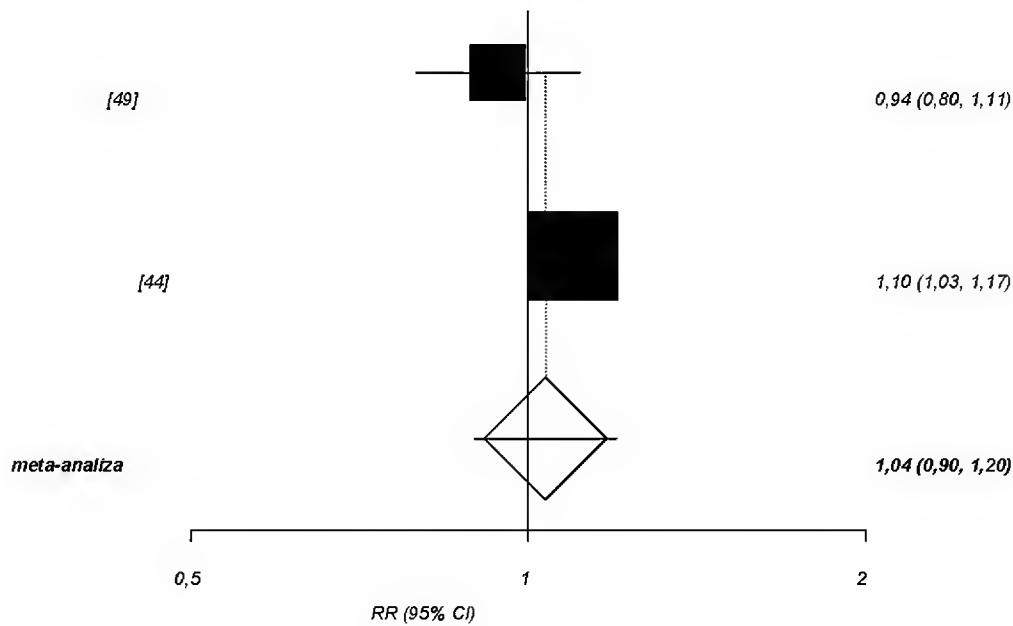
Wykres 46. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu.



Wykres 47. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu.

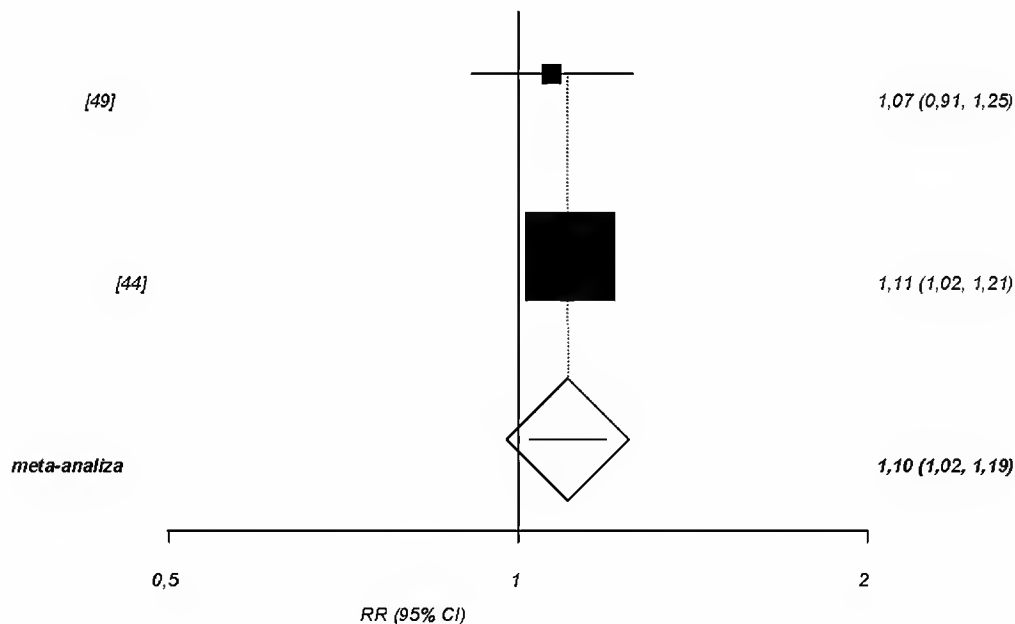
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix[®], PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13[®], PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny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

Ryzyko względne – meta-analiza (random effects)

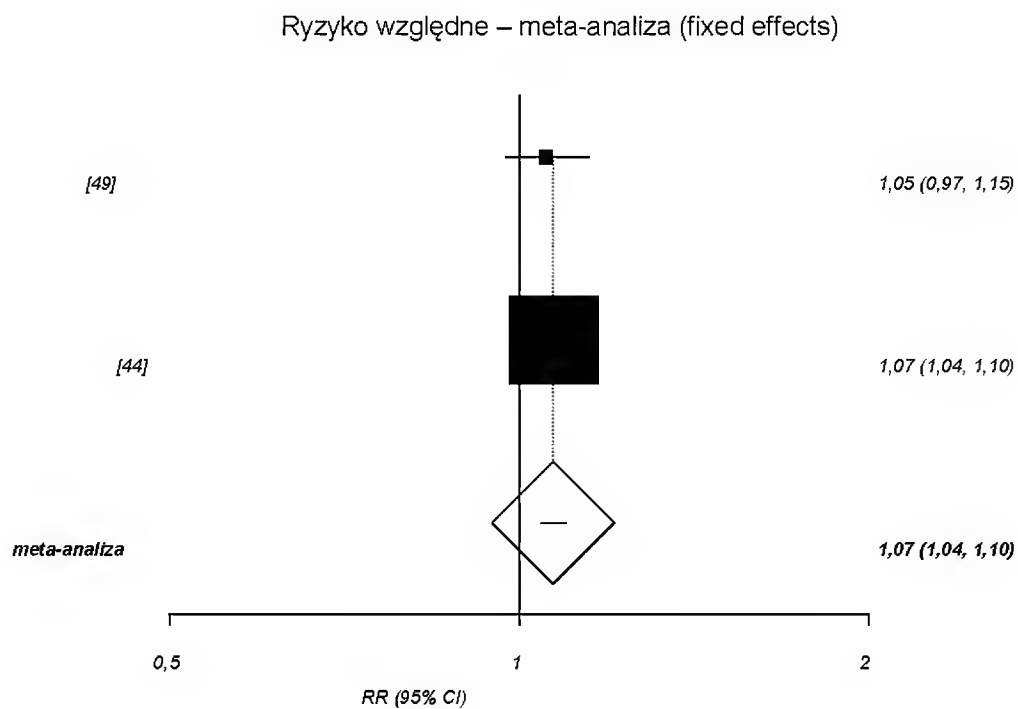


Wykres 48. Ryzyko wystąpienia gorączki; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionką PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu.

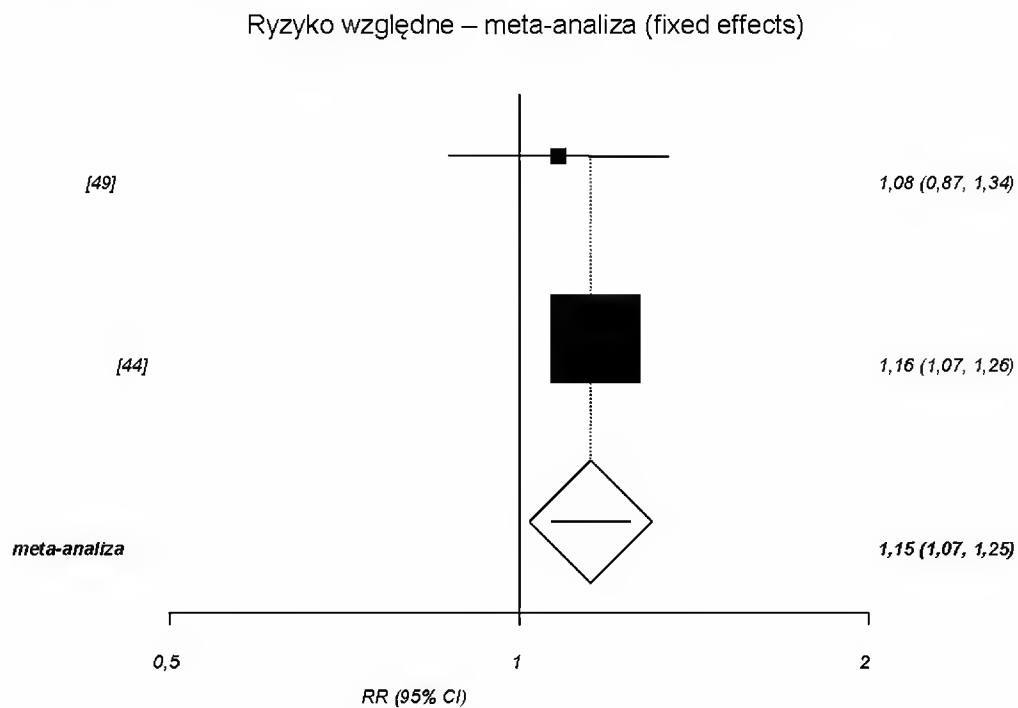
Ryzyko względne – meta-analiza (fixed effects)



Wykres 49. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionką PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu.



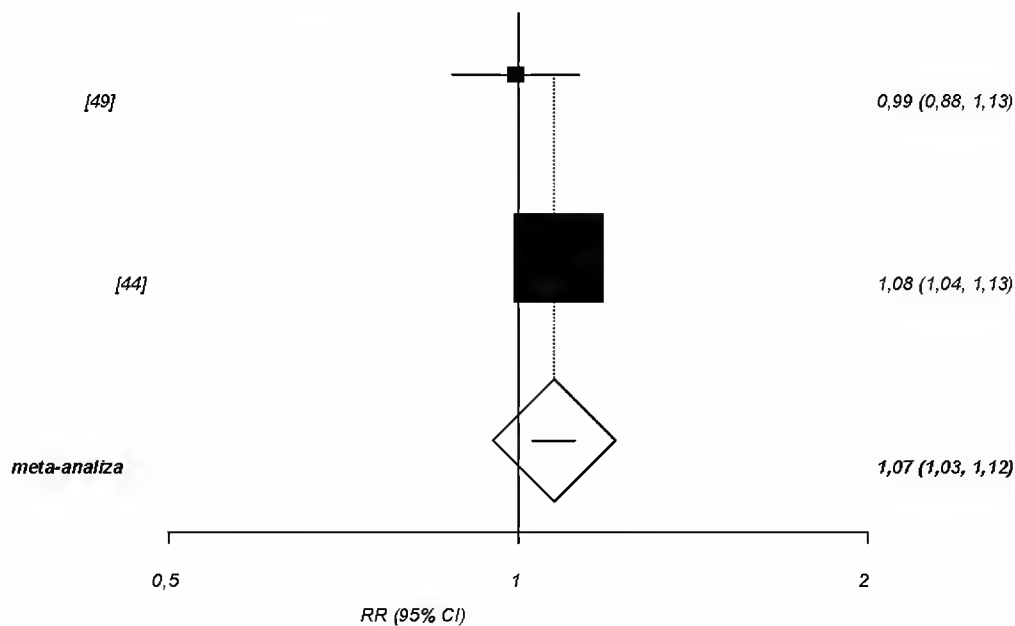
Wykres 50. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionką PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu.



Wykres 51. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionką PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po każdym 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.

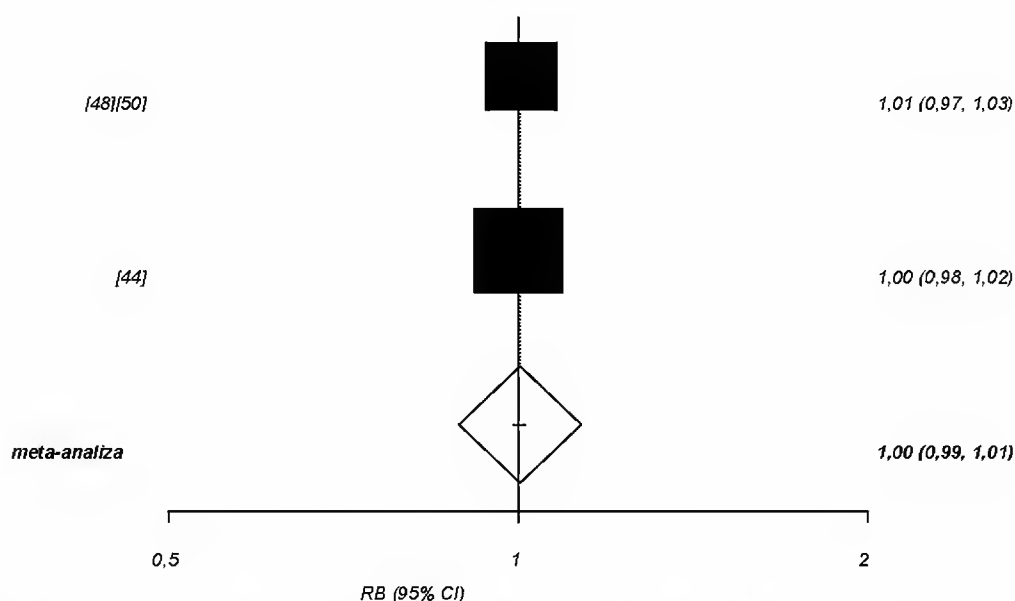
Ryzyko względne – meta-analiza (fixed effects)



Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w porównaniu do schematu 2+1 w populacji ogólnej

Wykres 52. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

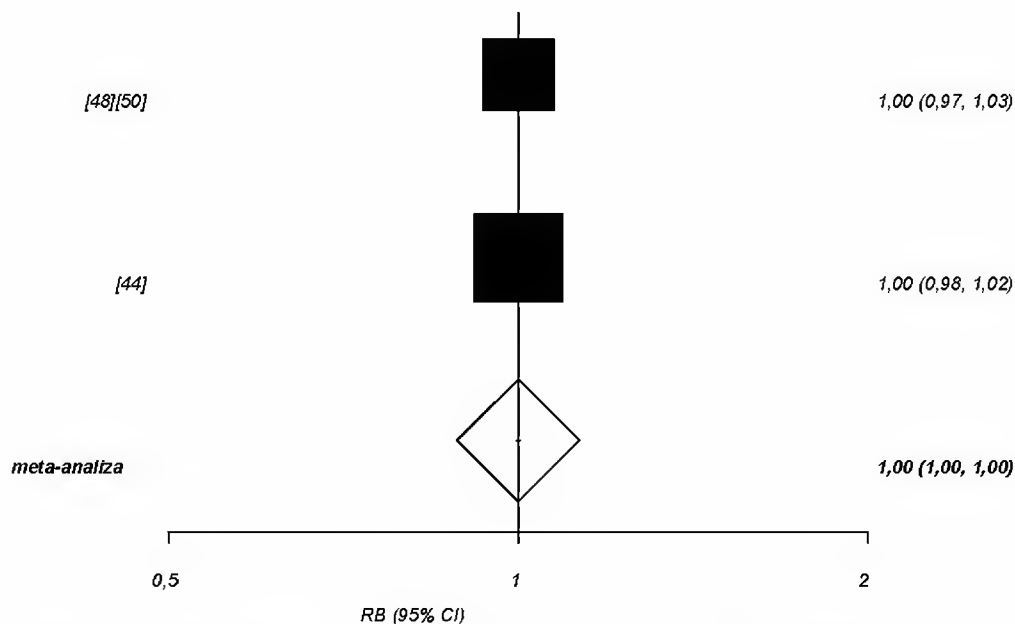
Korzyść względna – meta-analiza (fixed effects)



Wykres 53. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs

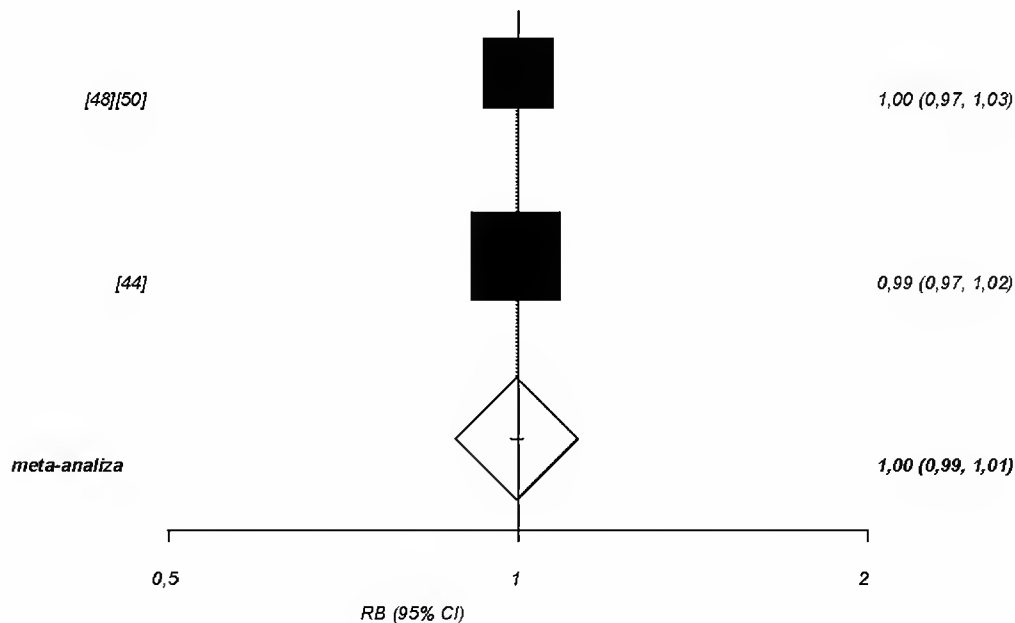
szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

Korzyść względna – meta-analiza (fixed effects)



Wykres 54. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 5.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

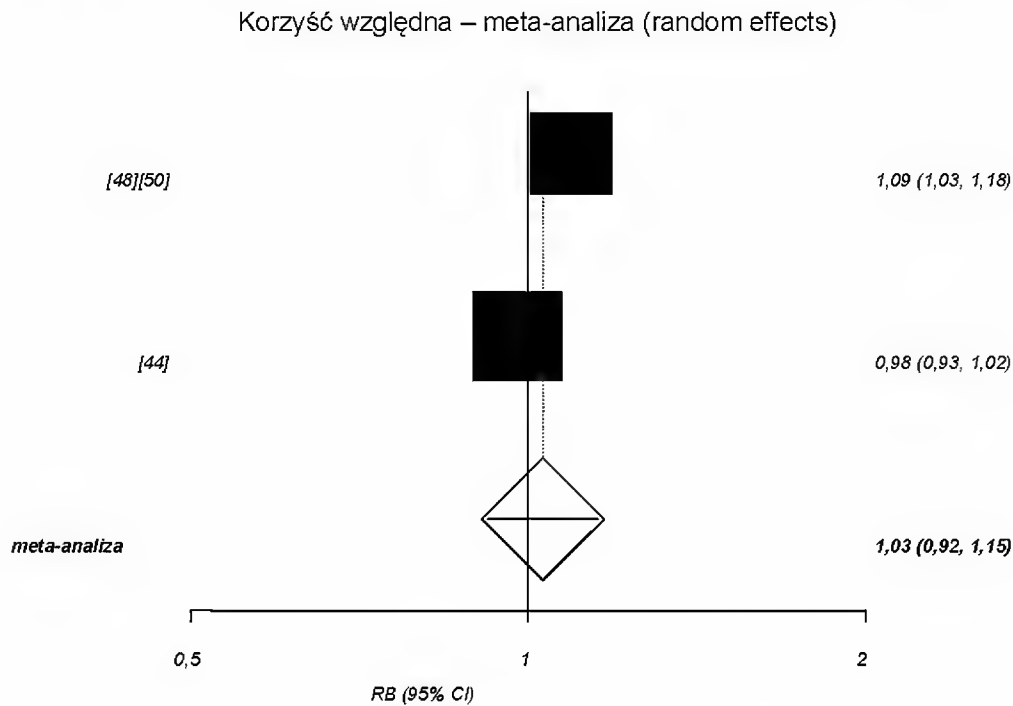
Korzyść względna – meta-analiza (fixed effects)



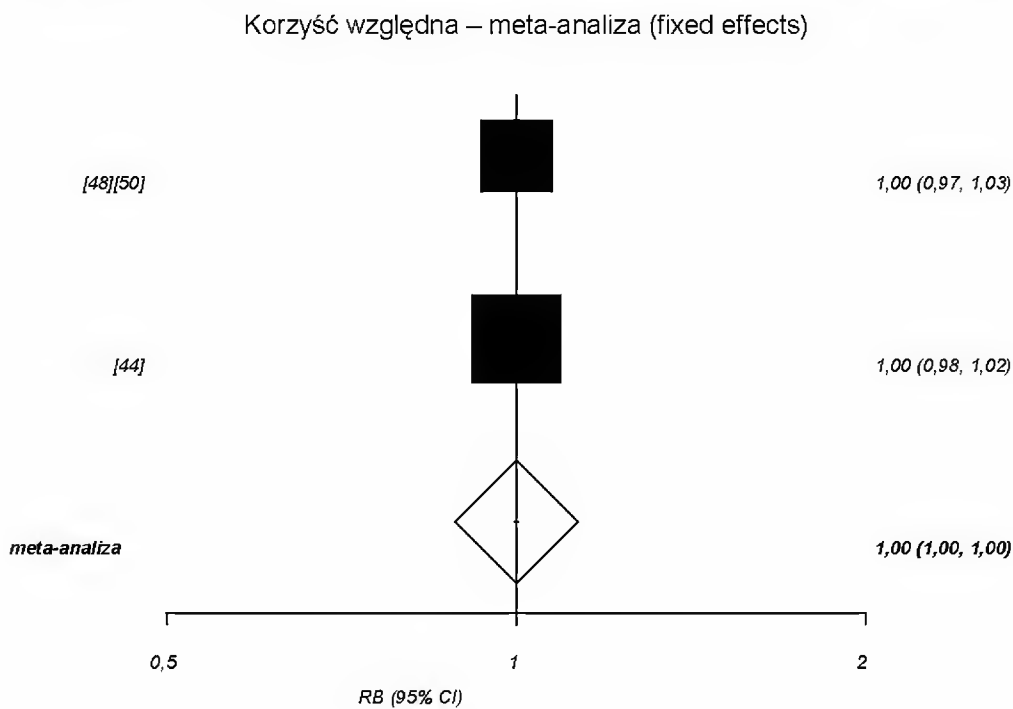
Wykres 55. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6B.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs

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.

szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

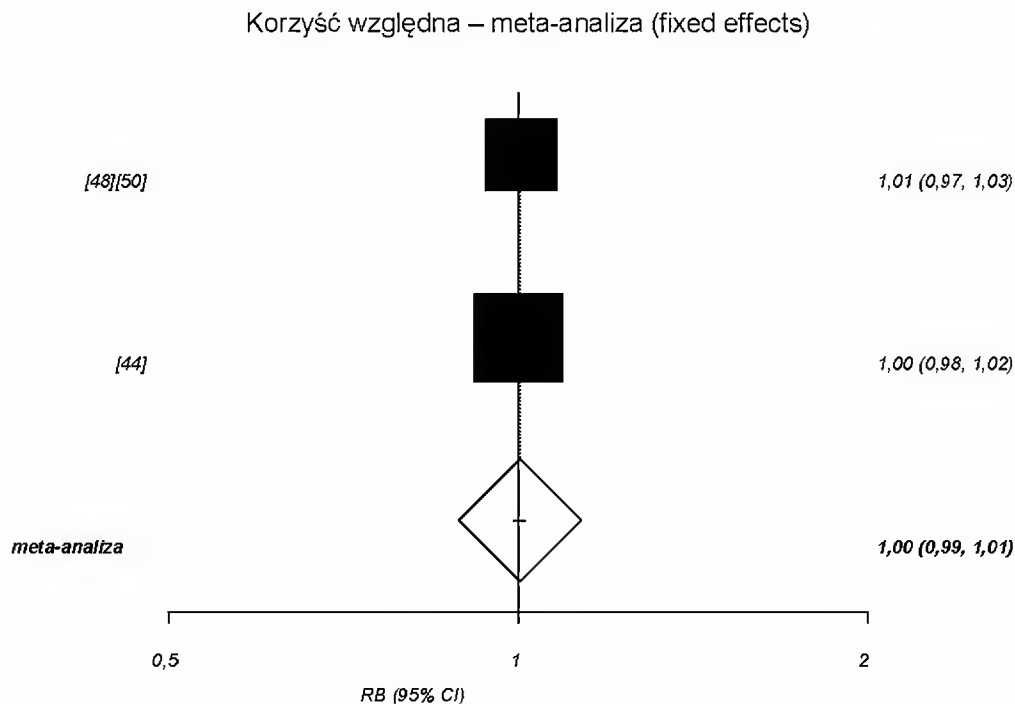


Wykres 56. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 7F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

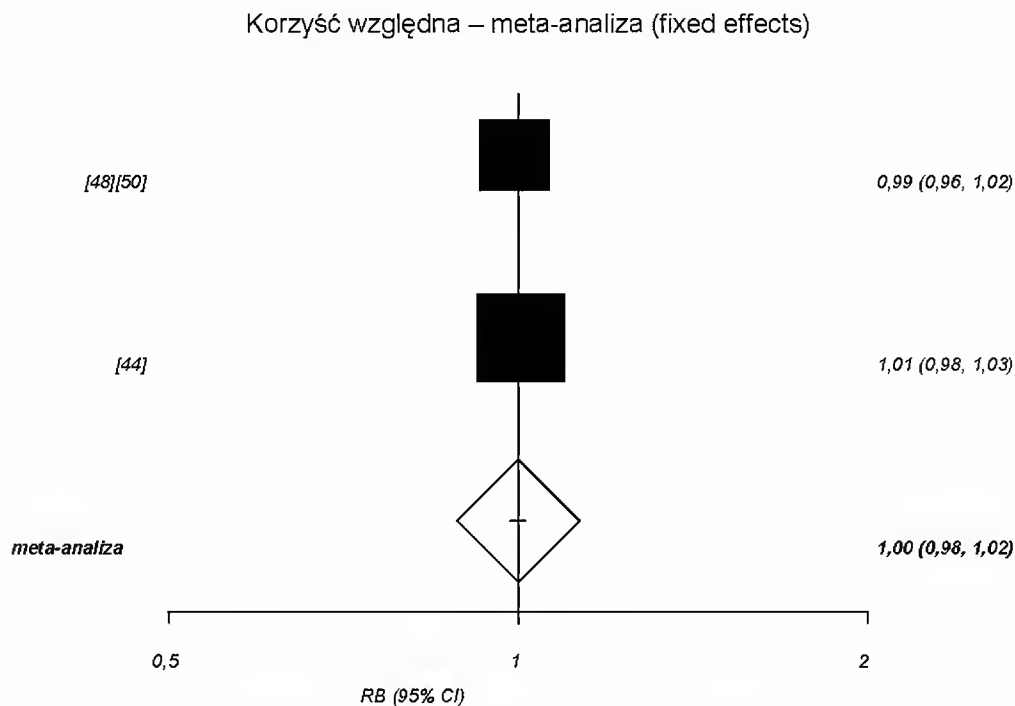


Wykres 57. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs

szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

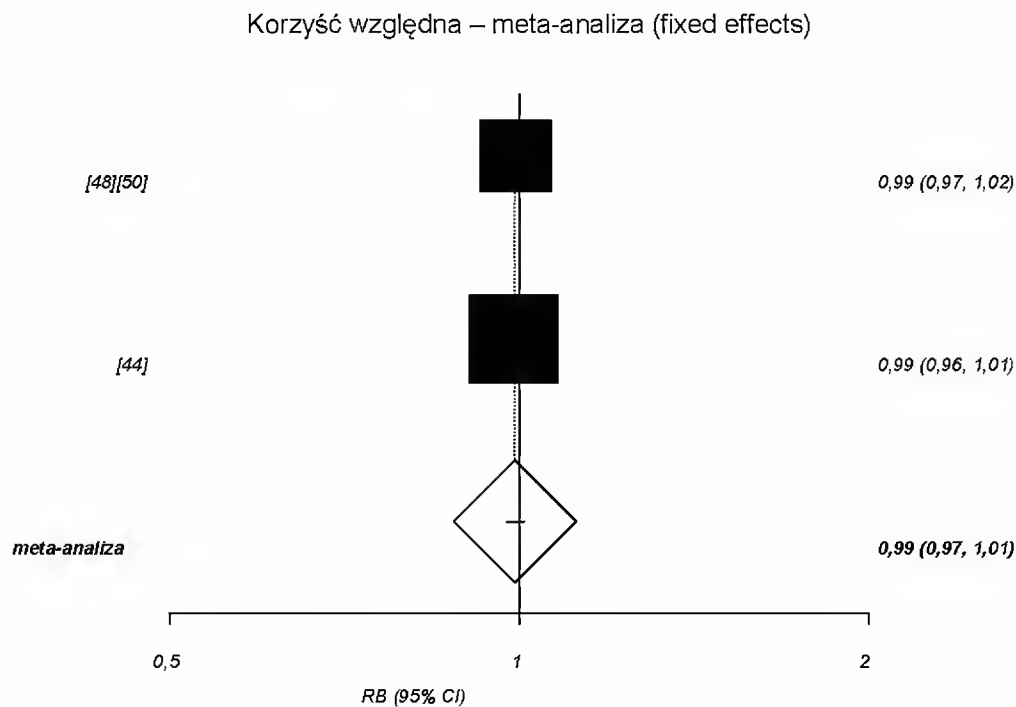


Wykres 58. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

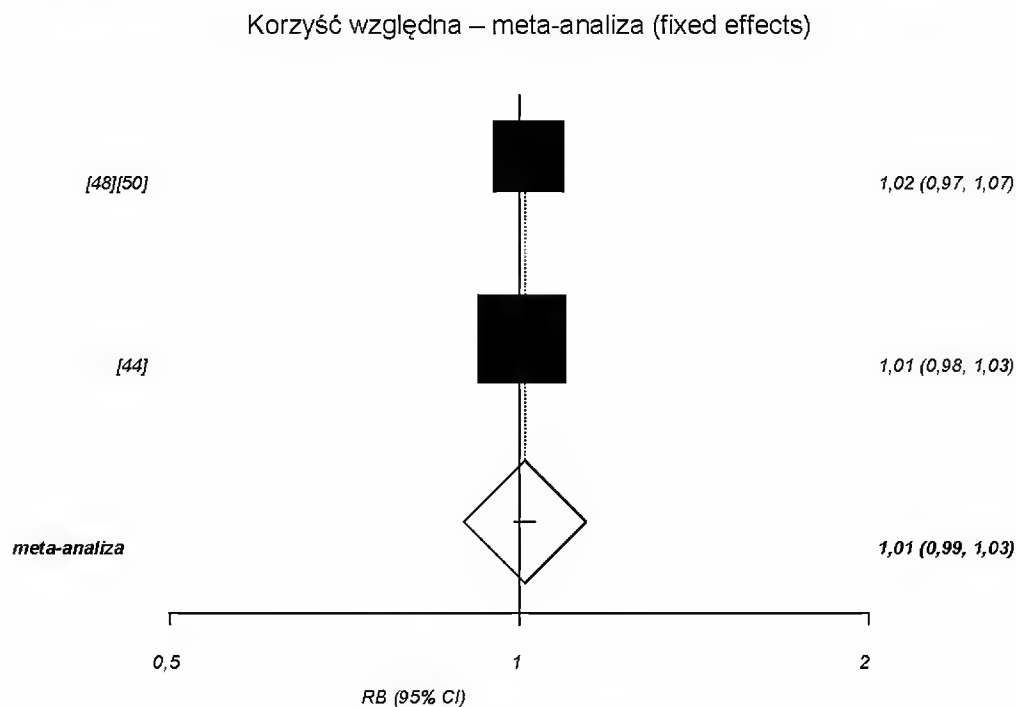


Wykres 59. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

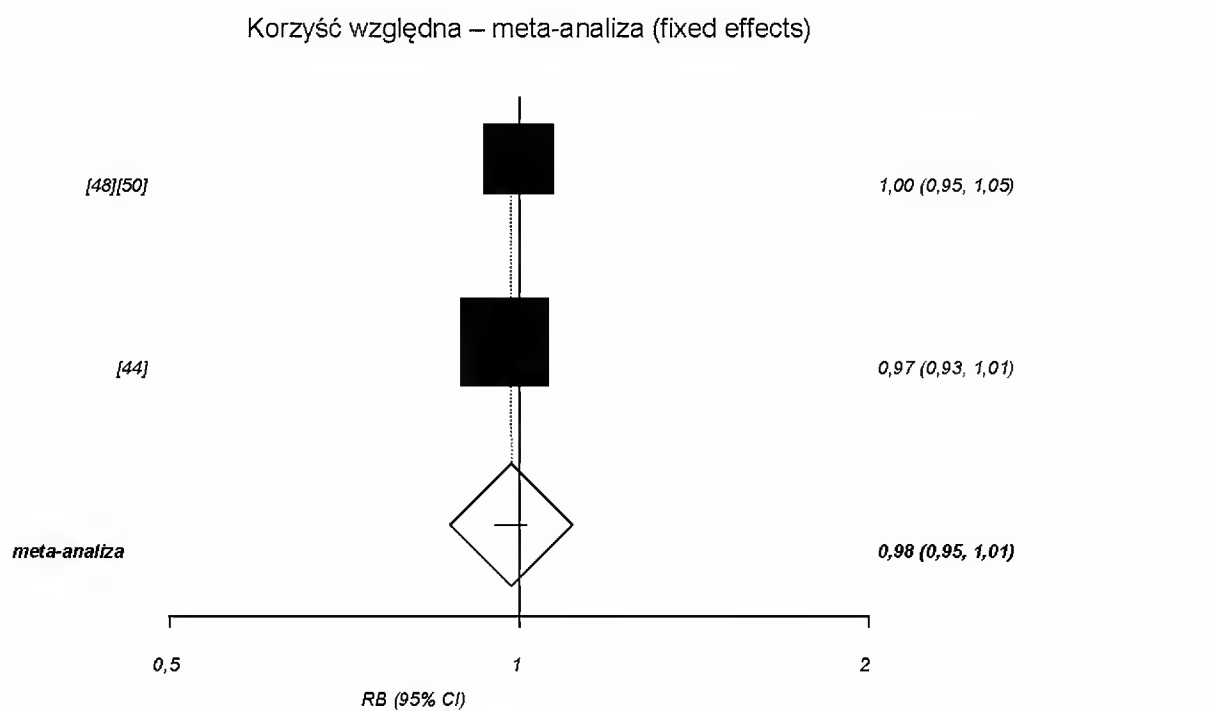
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań.



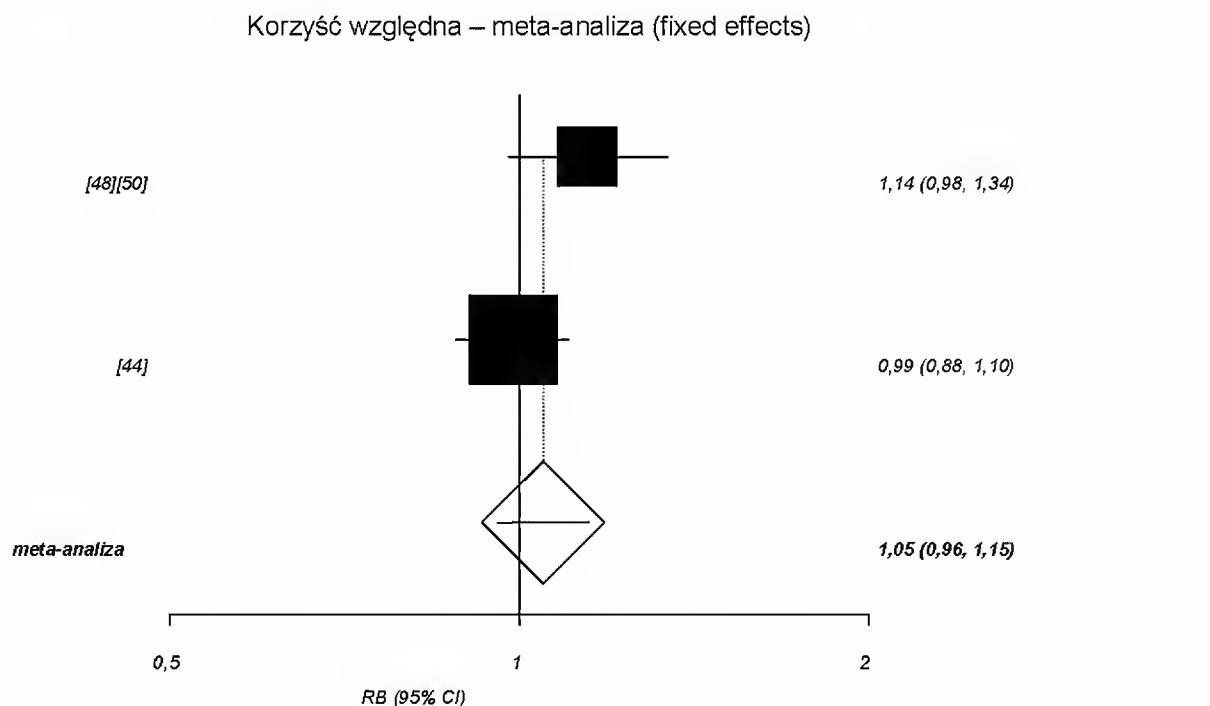
Wykres 60. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



Wykres 61. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



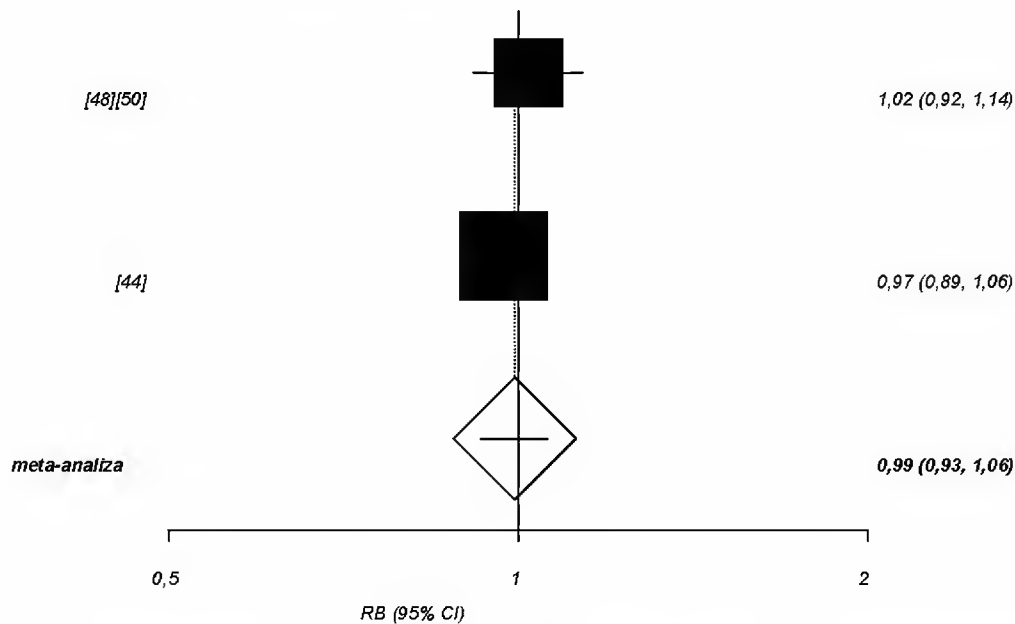
Wykres 62. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



Wykres 63. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1, 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.

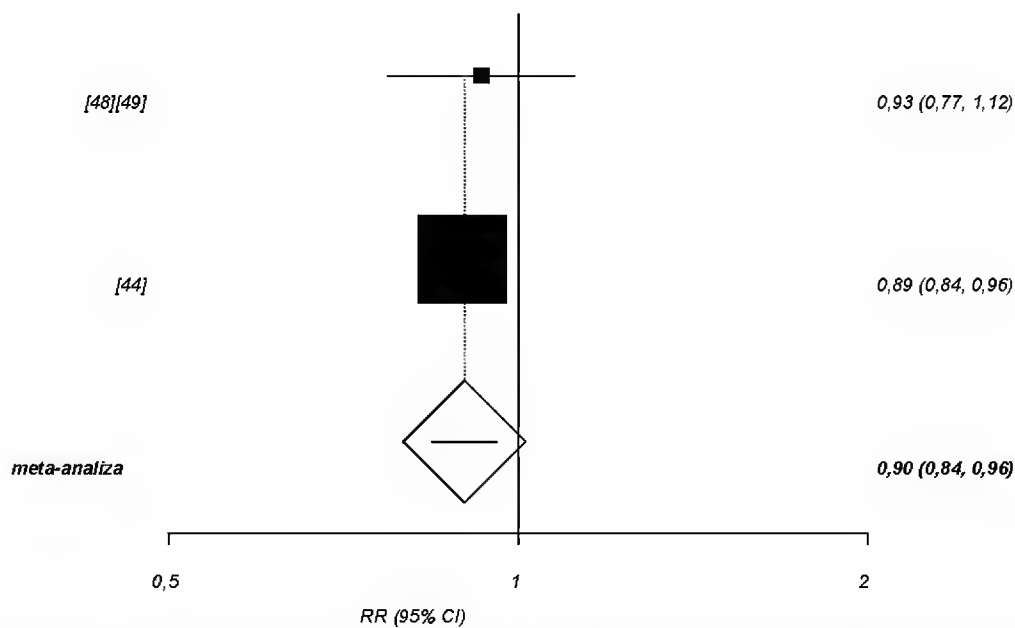
Korzyść względna – meta-analiza (fixed effects)



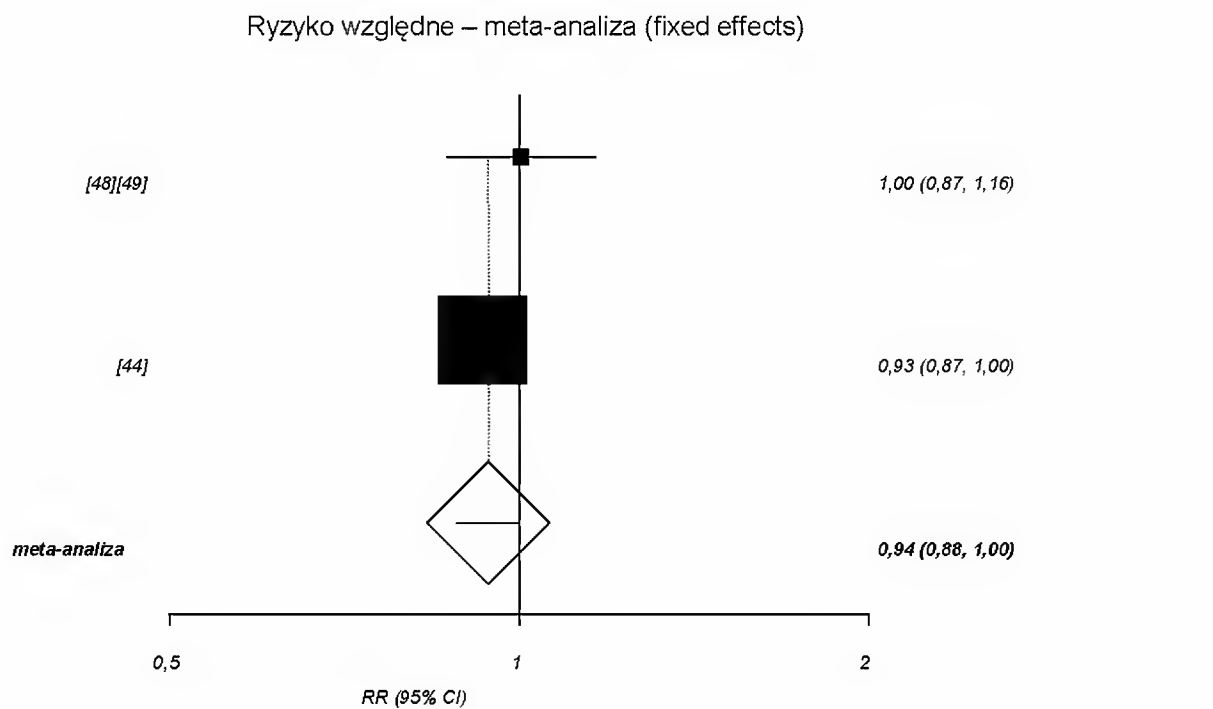
Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie 3+1 w populacji ogólnej

Wykres 64. Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po szczepieniu.

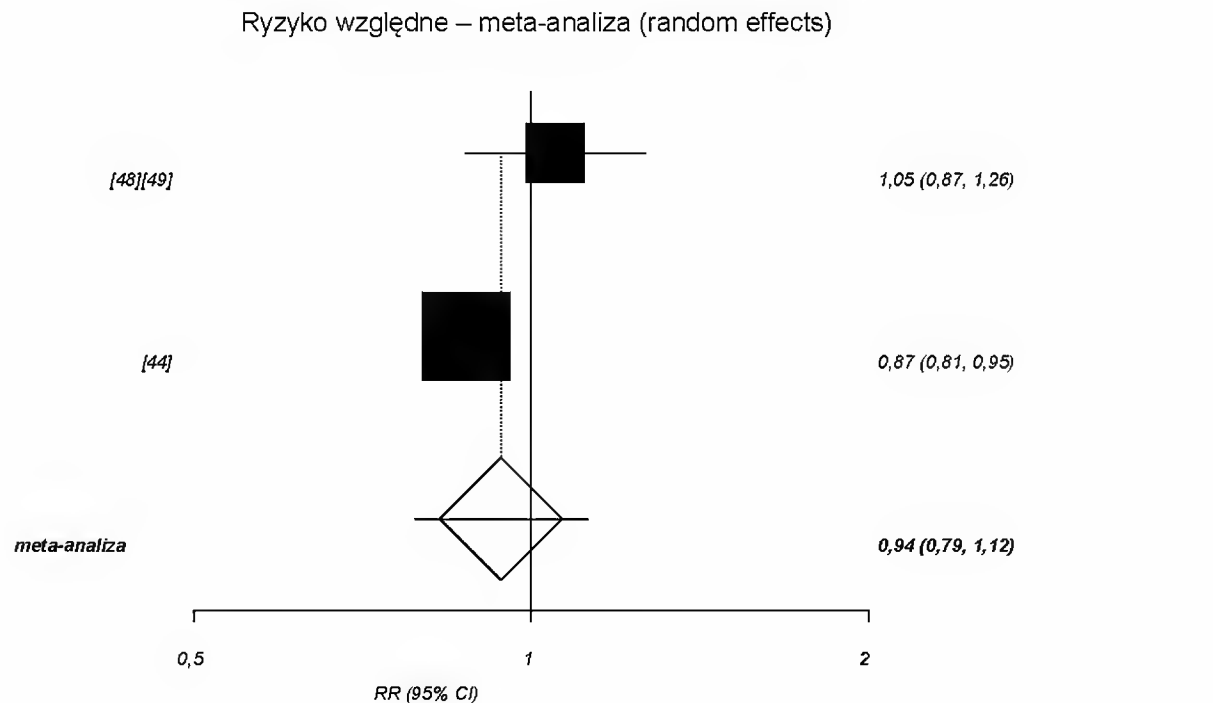
Ryzyko względne – meta-analiza (fixed effects)



Wykres 65. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po szczepieniu.



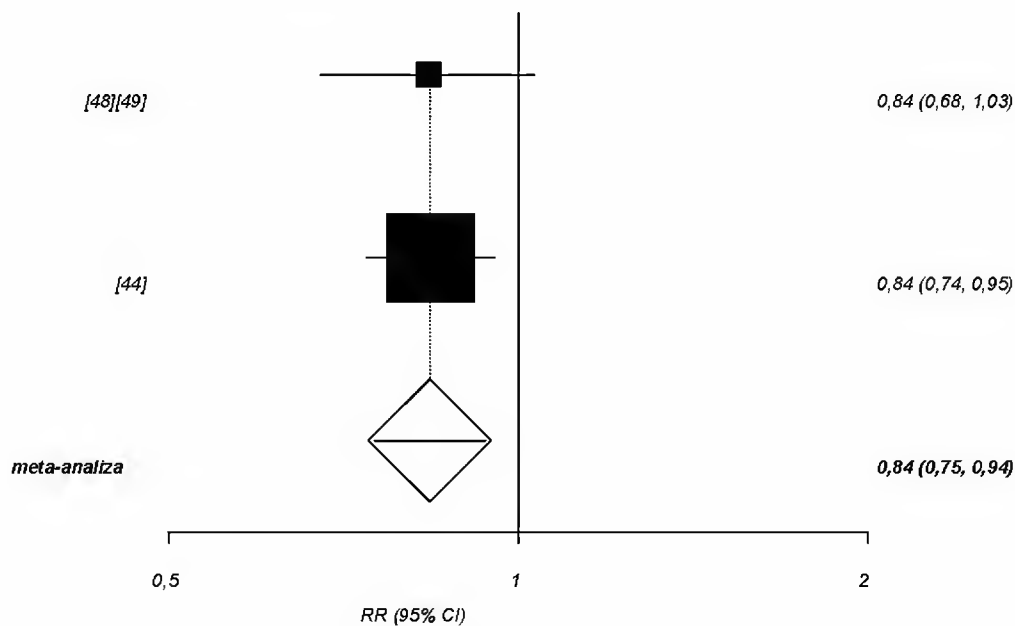
Wykres 66. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po szczepieniu.



Wykres 67. Ryzyko wystąpienia gorączki; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po szczepieniu.

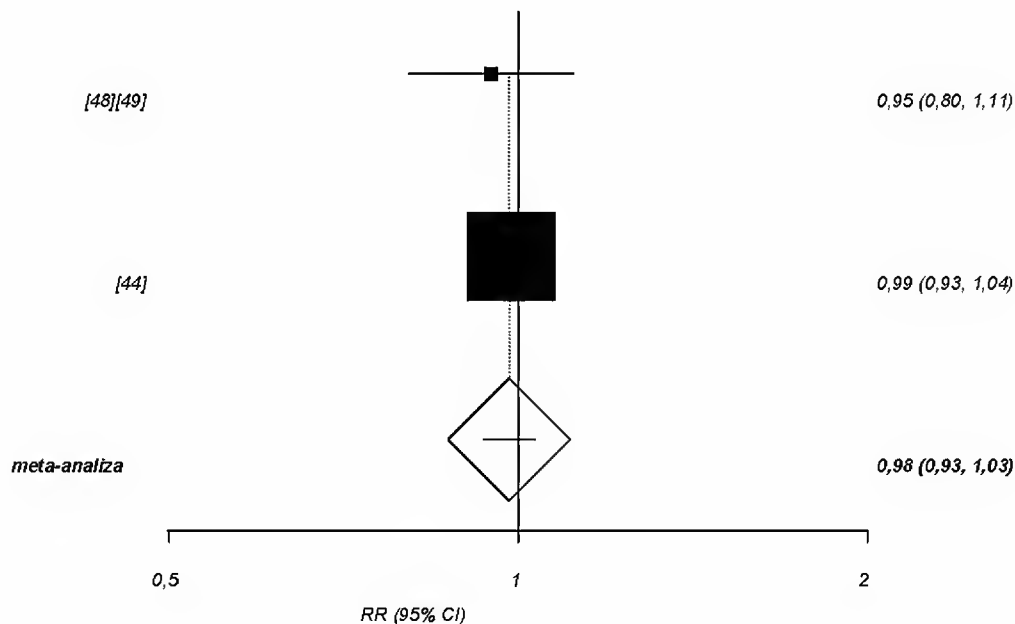
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań.

Ryzyko względne – meta-analiza (fixed effects)

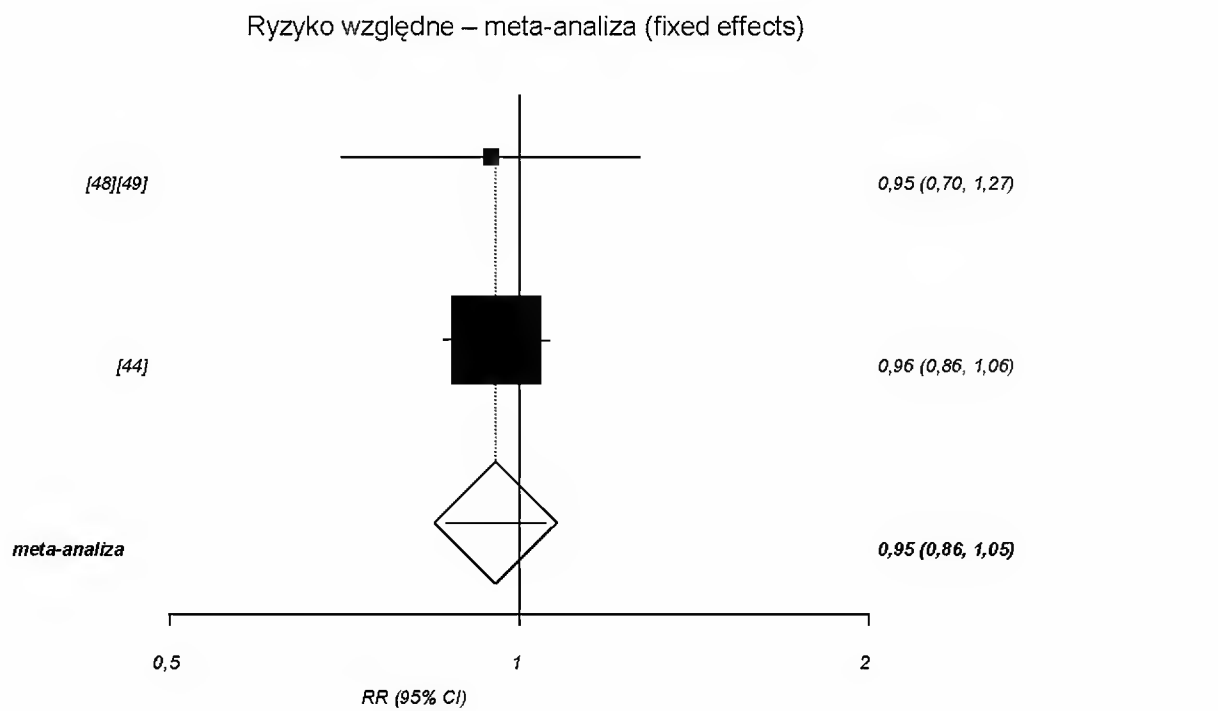


Wykres 68. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po szczepieniu.

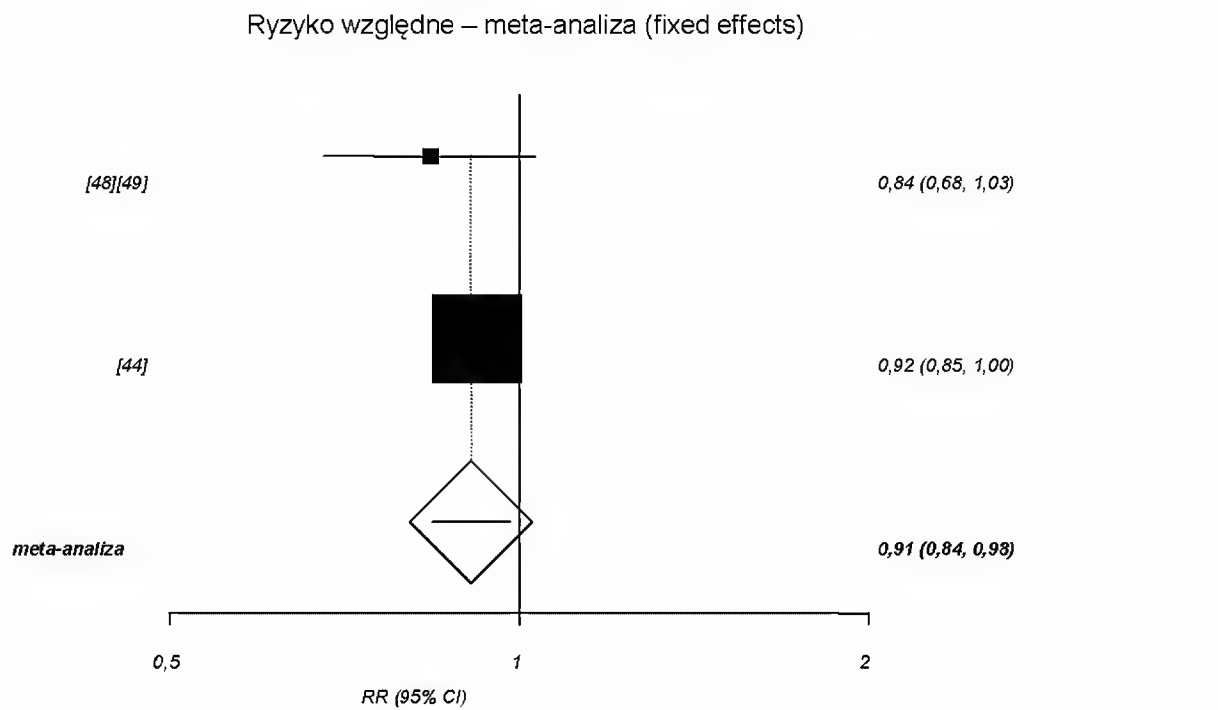
Ryzyko względne – meta-analiza (fixed effects)



Wykres 69. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po szczepieniu.



Wykres 70. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PHiD-CV w schemacie 2+1; okres obserwacji 4 dni po szczepieniu.

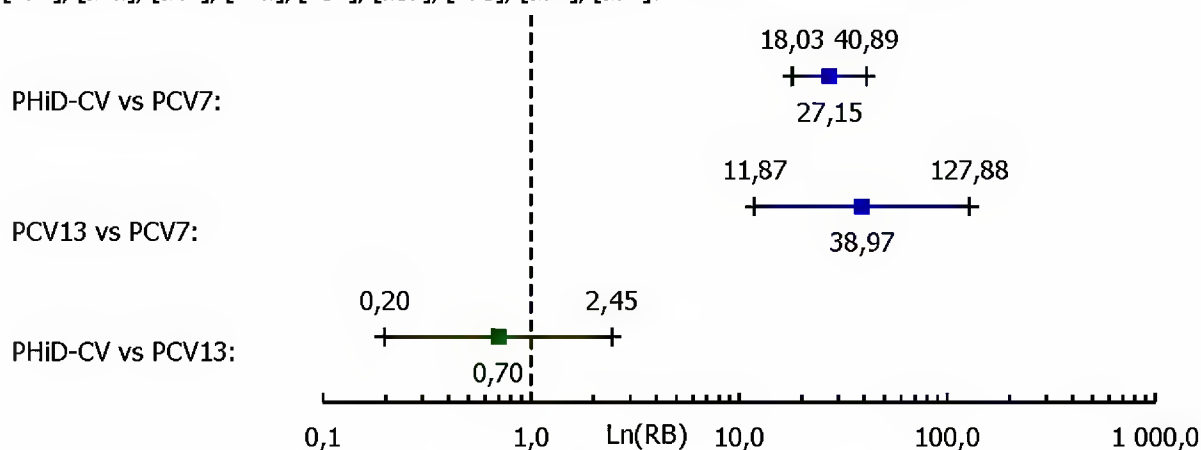


Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13 poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7

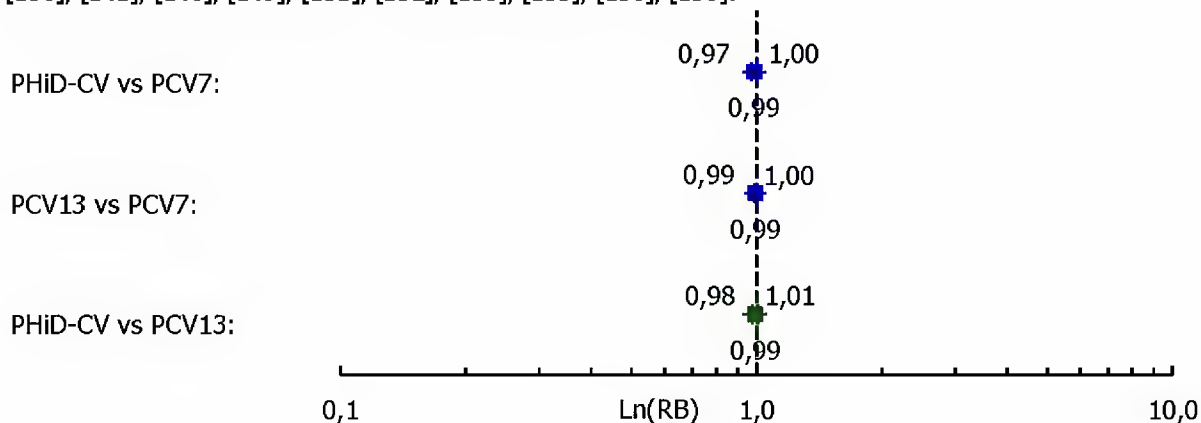
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań.

Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Wykres 71. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwiał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158].

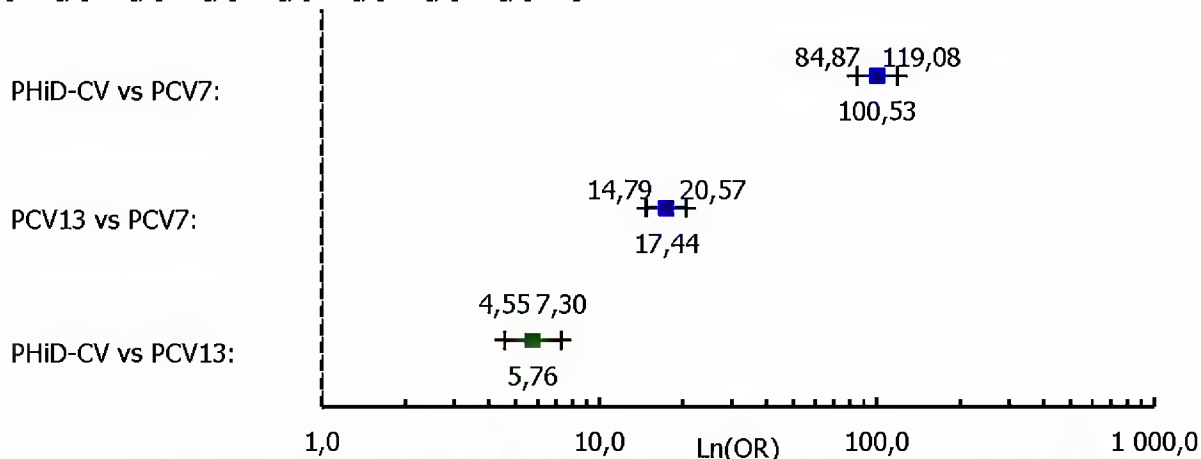


Wykres 72. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwiał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148], [149]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158].

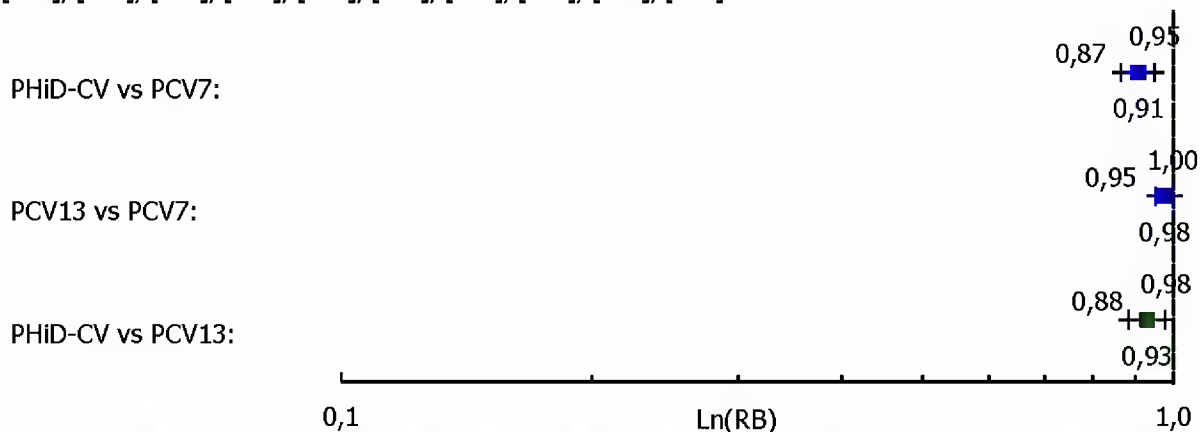


Wykres 73. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwiał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 5.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91],

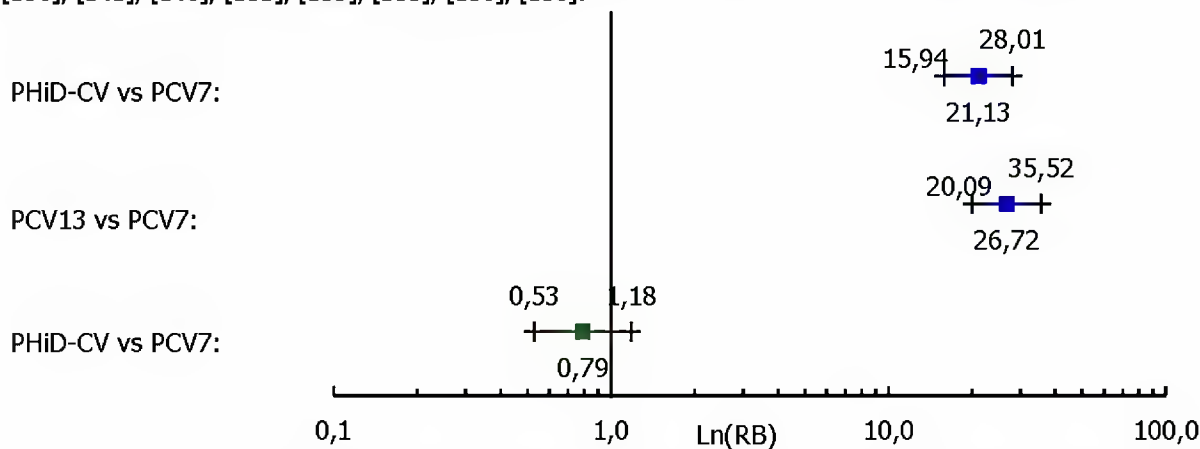
[92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148]; [151]; [153], [155]; [156], [158].



Wykres 74. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6B.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148], [149]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158].



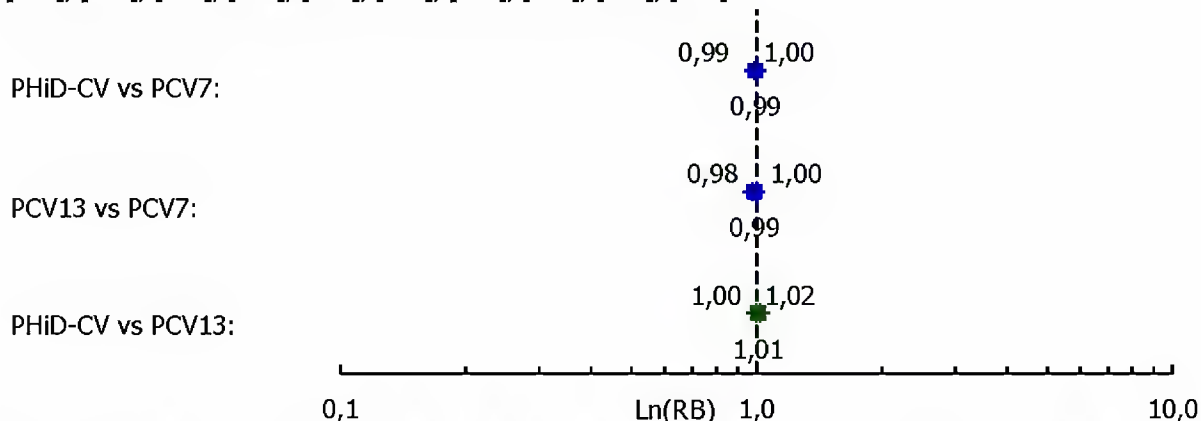
Wykres 75. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 7F.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148]; [151]; [153], [155]; [156], [158].



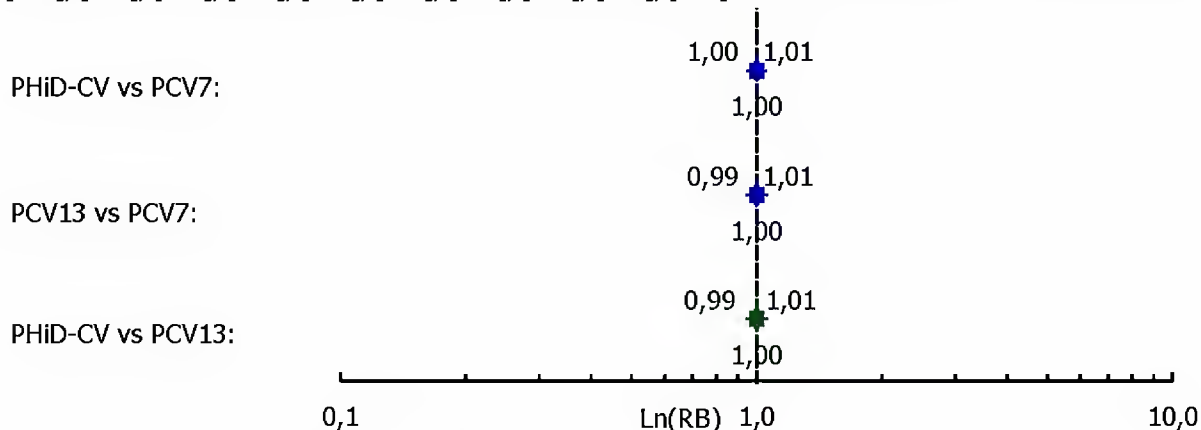
Wykres 76. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91],

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.

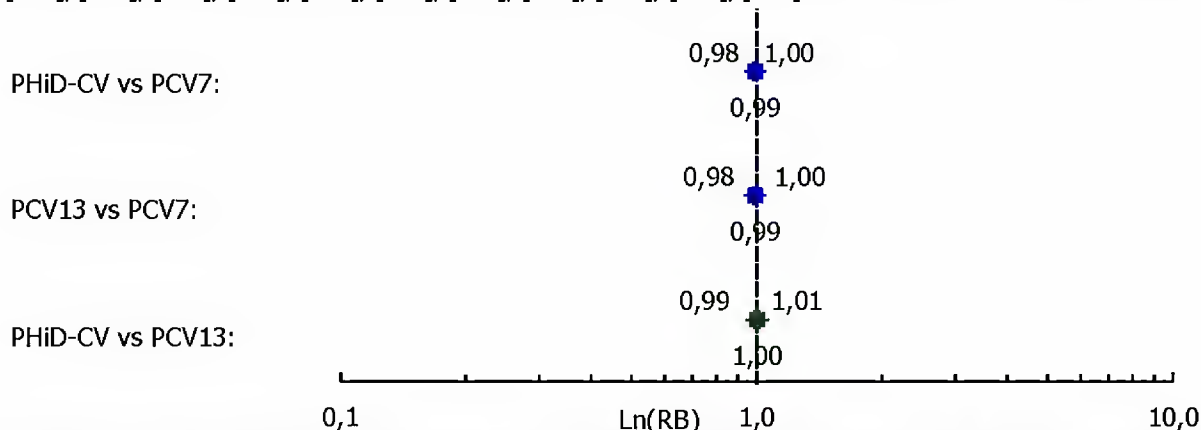
[92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148], [149]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158].



Wykres 77. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148], [149]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158].

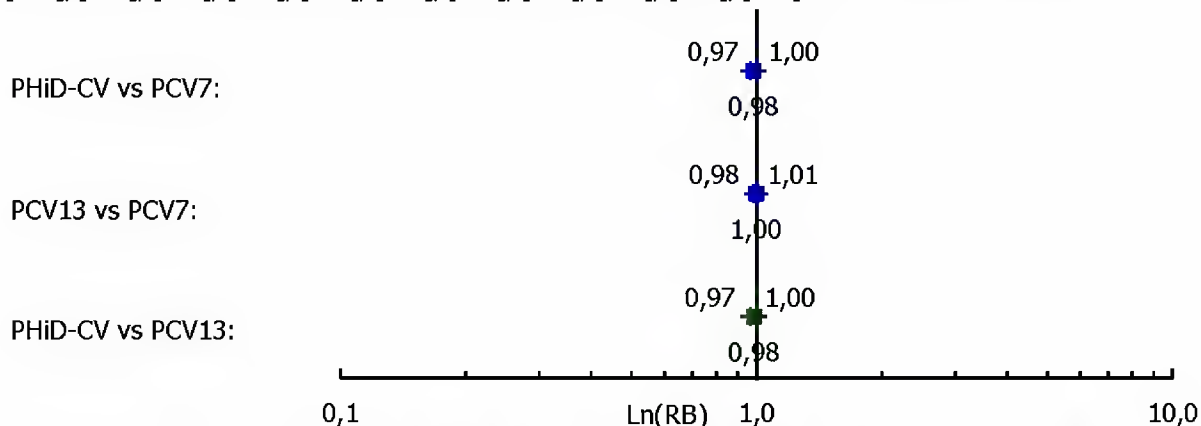


Wykres 78. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148], [149]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158].

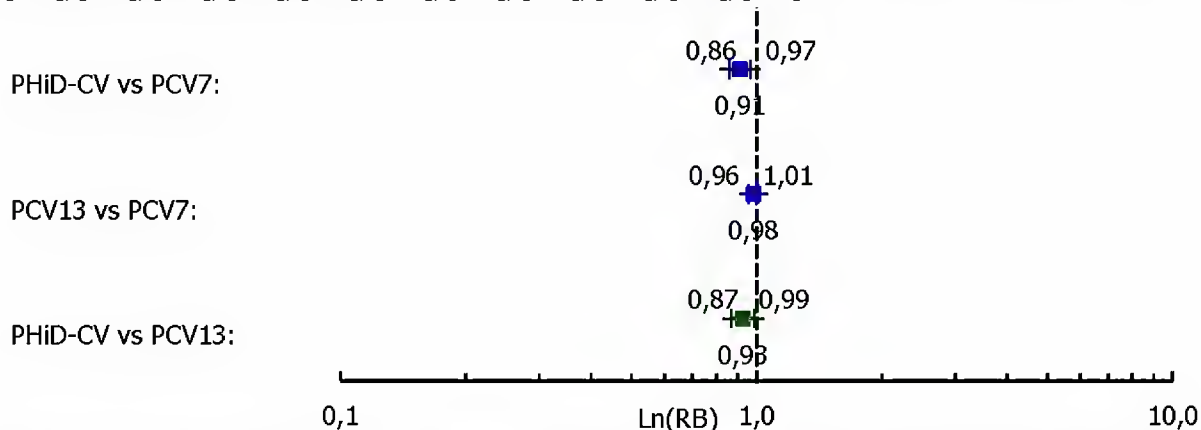


Wykres 79. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89];

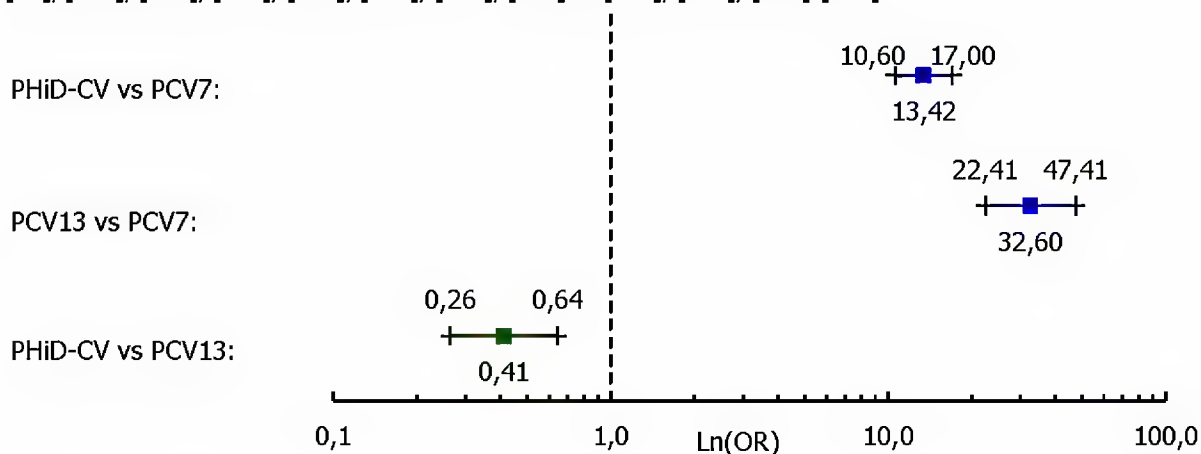
[91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148], [149]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158].



Wykres 80. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130]; [133], [134], [136]; [141]; [148], [149]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158].

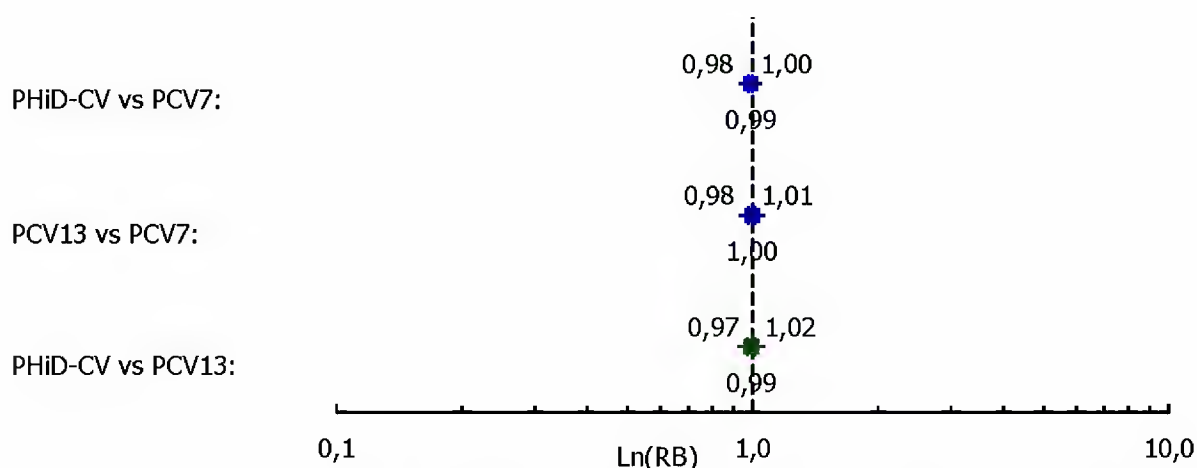


Wykres 81. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-1.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133]-[134].

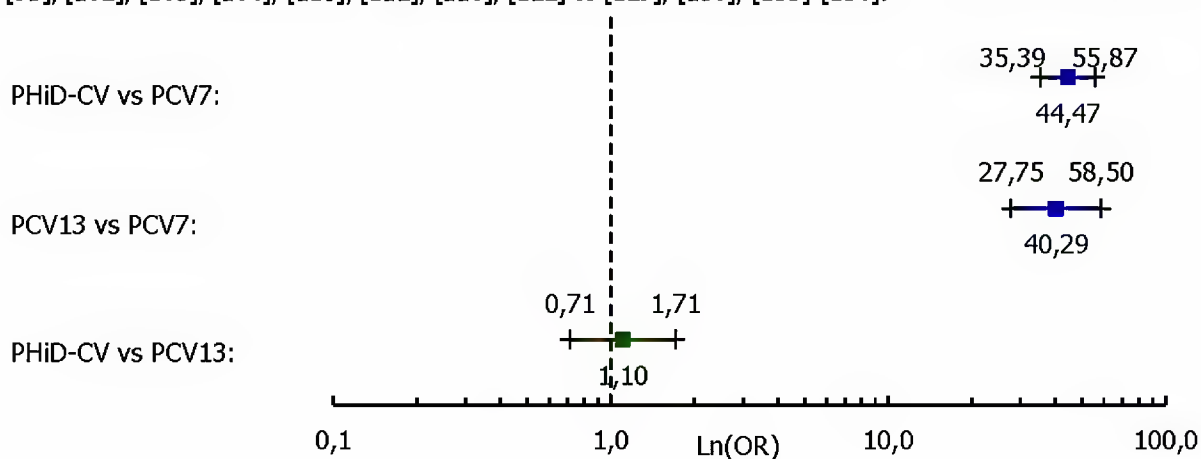


Wykres 82. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-4.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133]-[134].

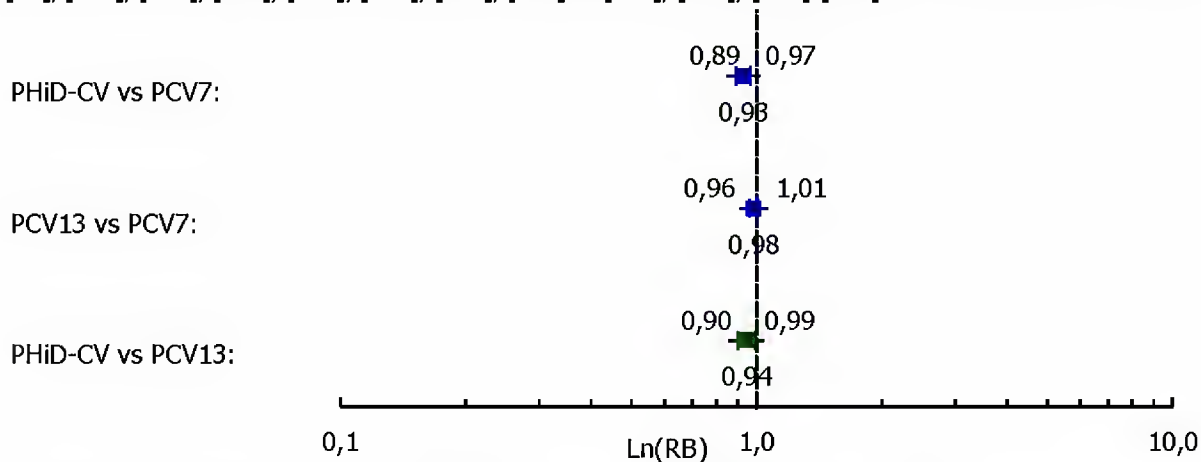
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań.



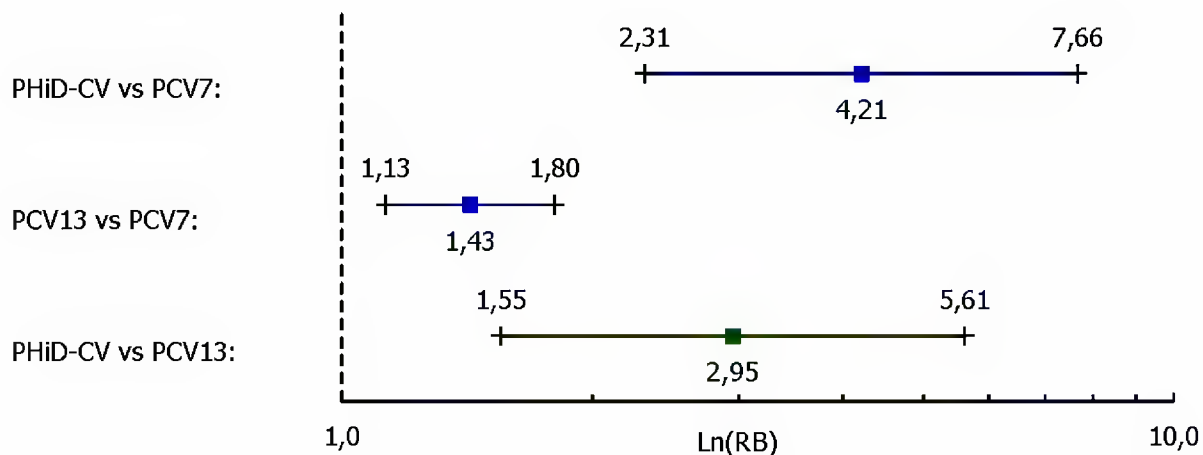
Wykres 83. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-5.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133]-[134].



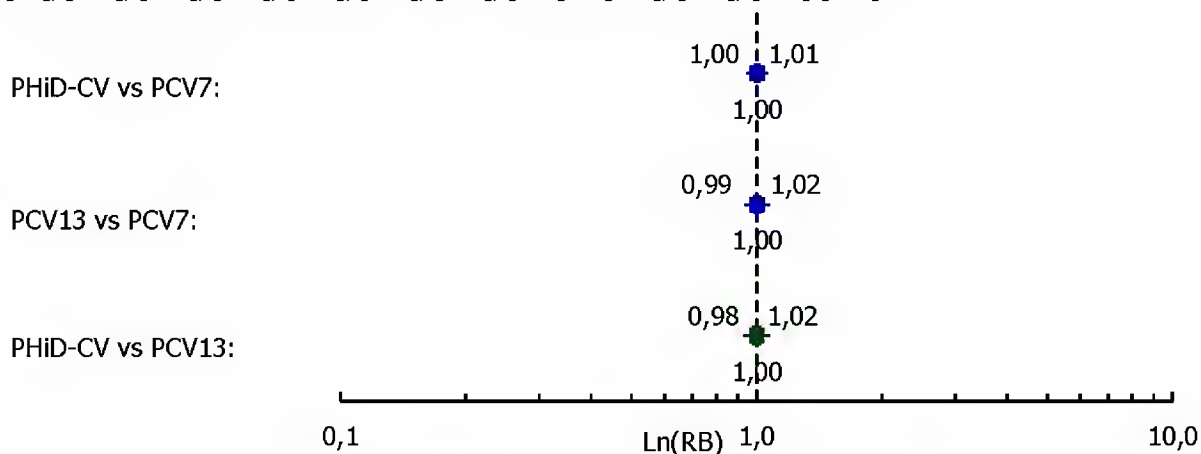
Wykres 84. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-6B.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133]-[134].



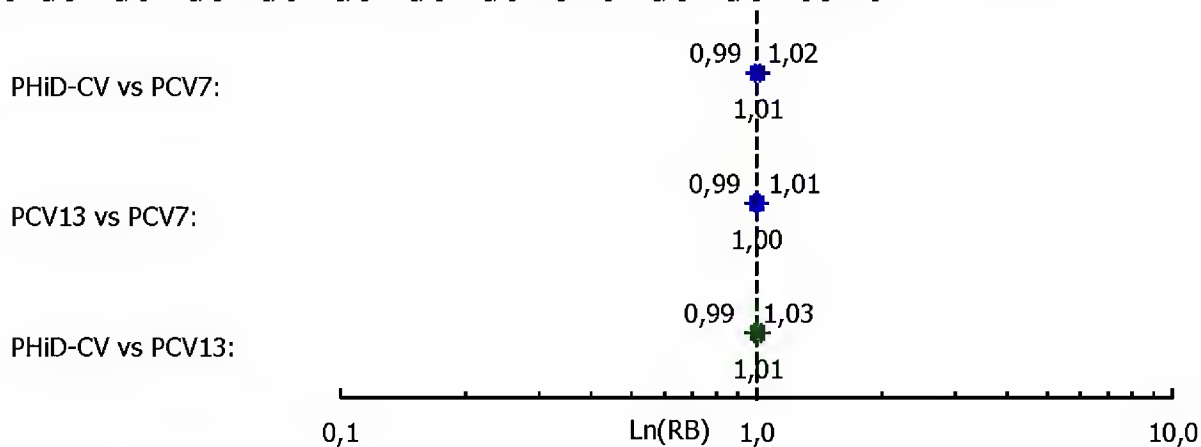
Wykres 85. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-7F.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133]-[134].



Wykres 86. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-9V.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133]-[134].

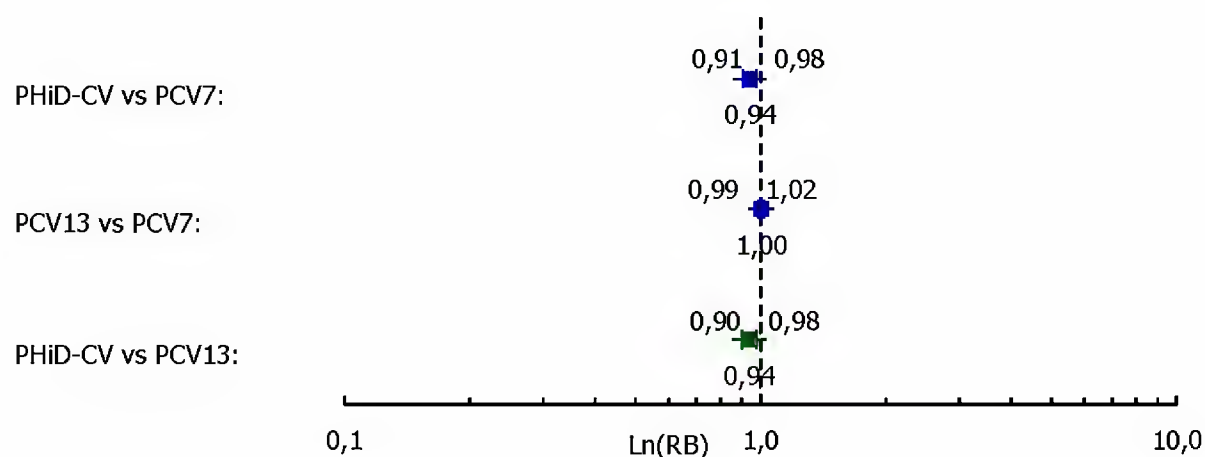


Wykres 87. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-14.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133]-[134].

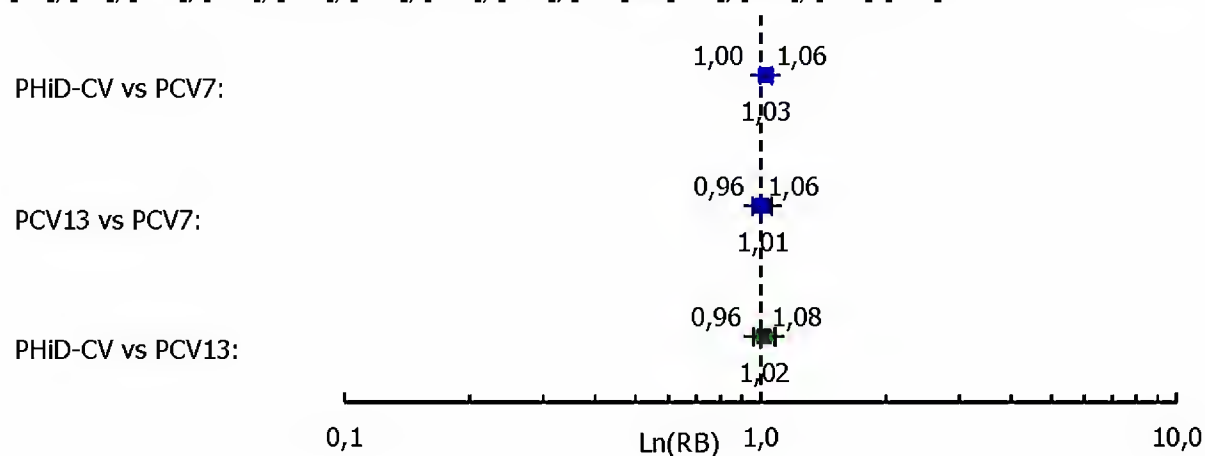


Wykres 88. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-18C.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133]-[134].

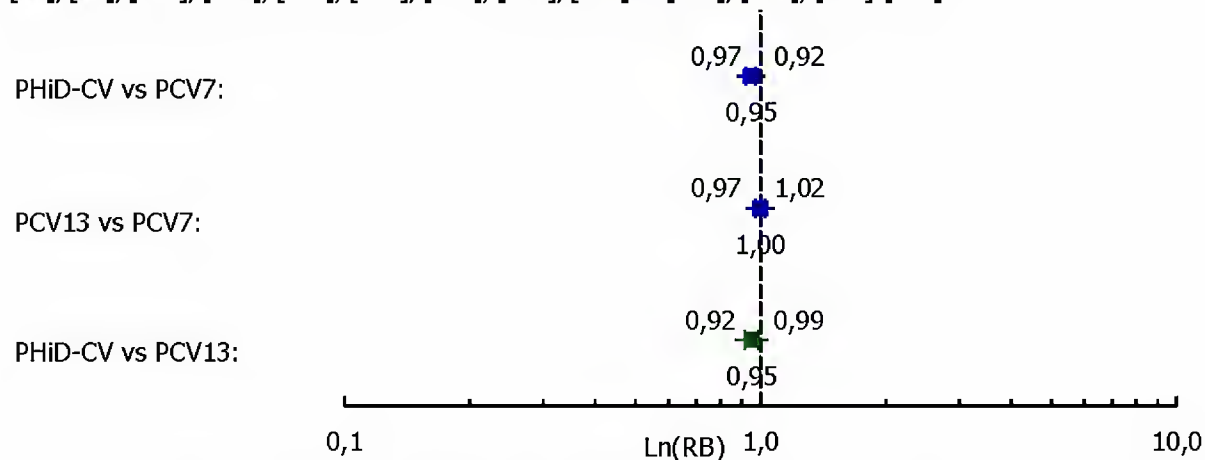
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań.



Wykres 89. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytablej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-19F.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133]-[134].

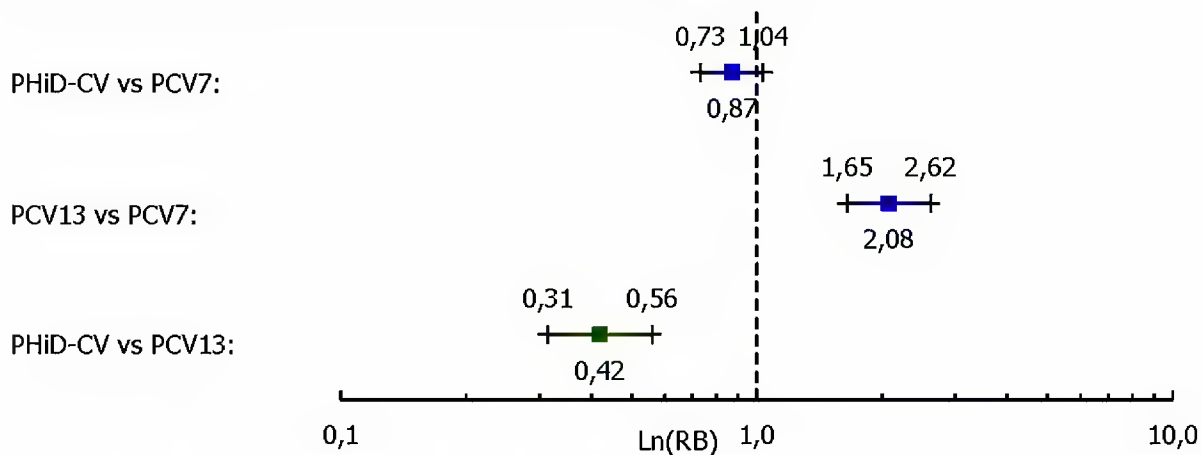


Wykres 90. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytablej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-23F.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [84], [85], [89]; [91], [92]; [94], [95], [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [133]-[134].

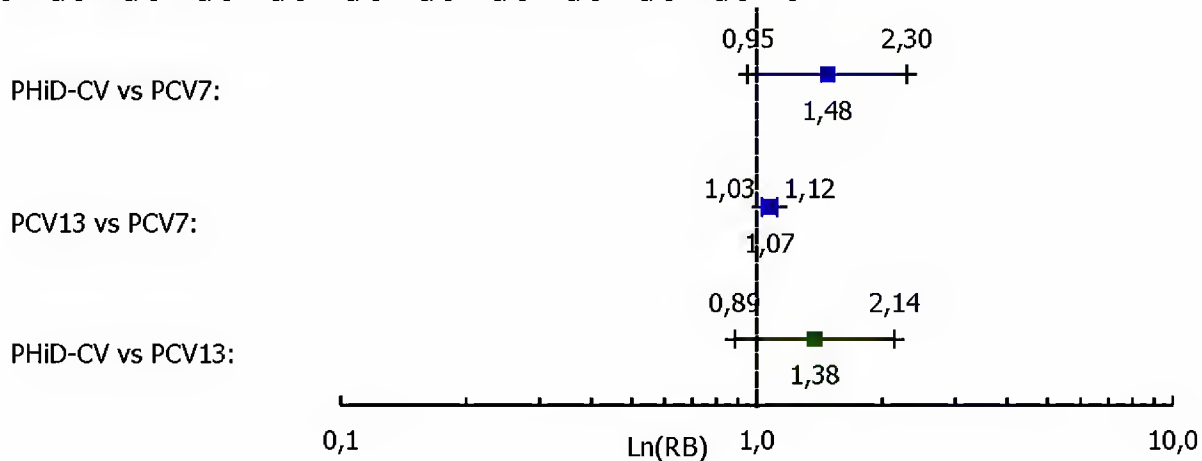


Wykres 91. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [89]; [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130], [133],

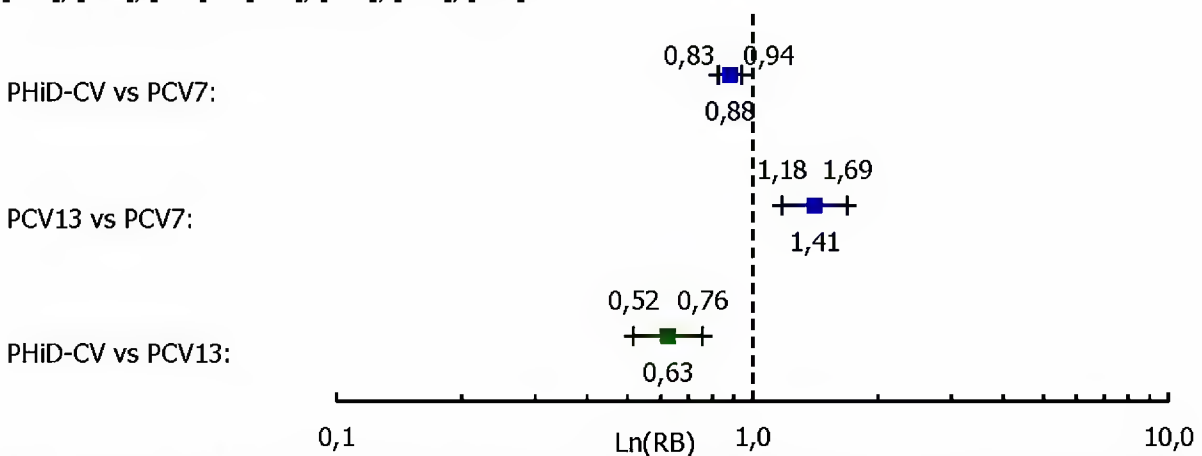
[134], [136]; [141], [143]; [148]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158].



Wykres 92. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [89]; [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [125], [127]; [128], [130], [133], [134], [136]; [141], [143]; [148]; [151], [152]; [153], [155]; [156], [158].

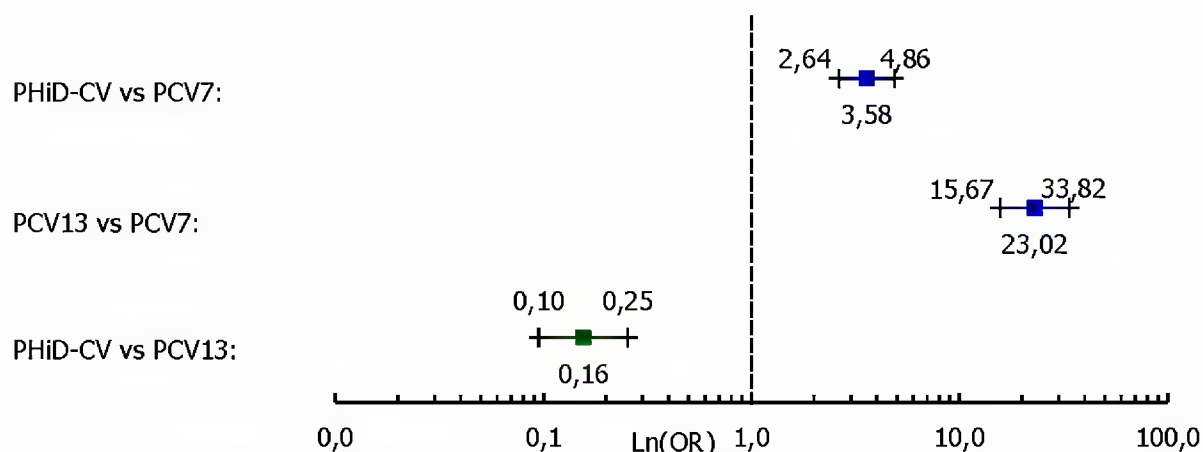


Wykres 93. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-6A.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [89]; [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [134], [136].



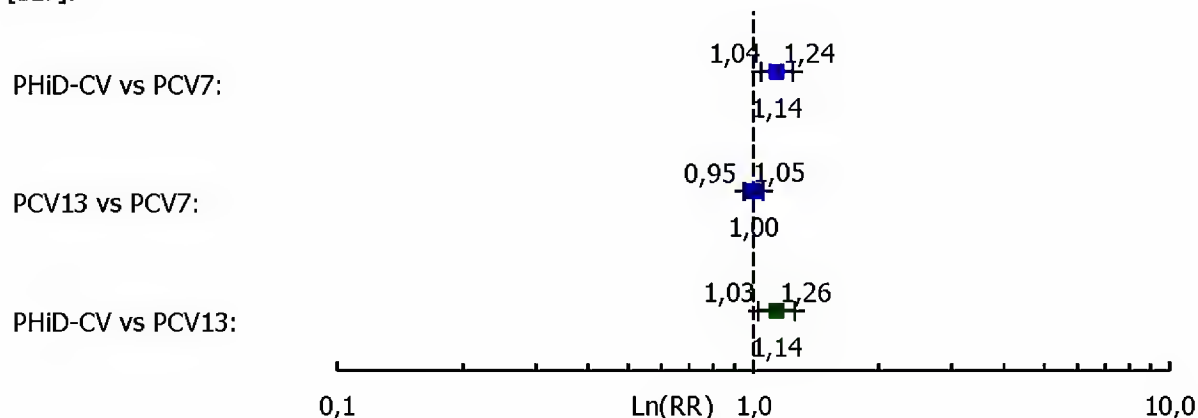
Wykres 94. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-19A.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [89]; [102]; [103], [104]; [110], [112]; [116], [122] vs [127]; [130]; [134], [136].

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.

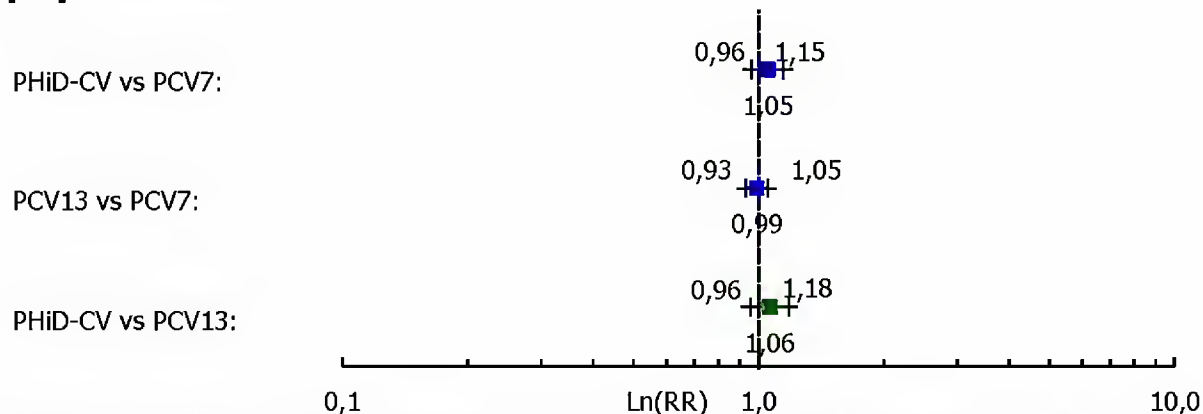


Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Wykres 95. Ryzyko wystąpienia bolesności w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].

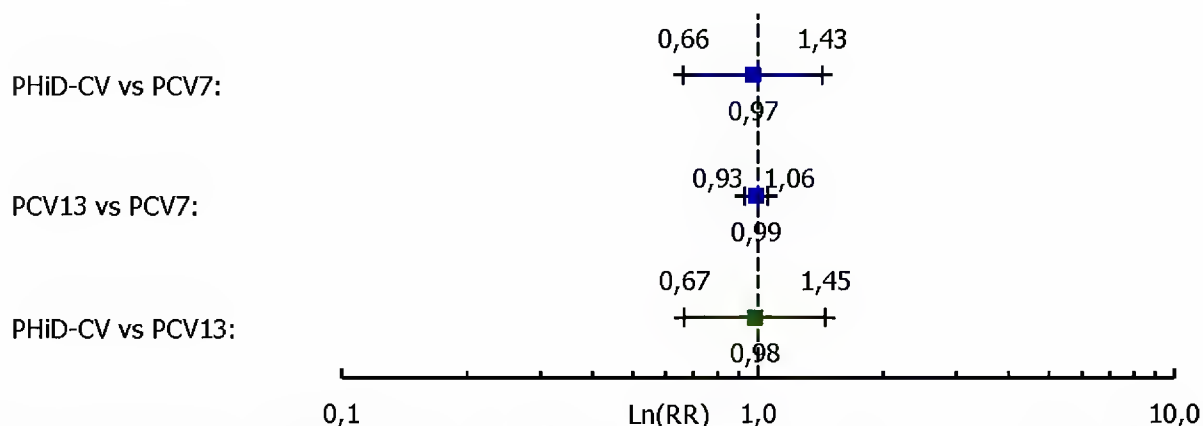


Wykres 96. Ryzyko wystąpienia bolesności w miejscu iniekcji po 2. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].

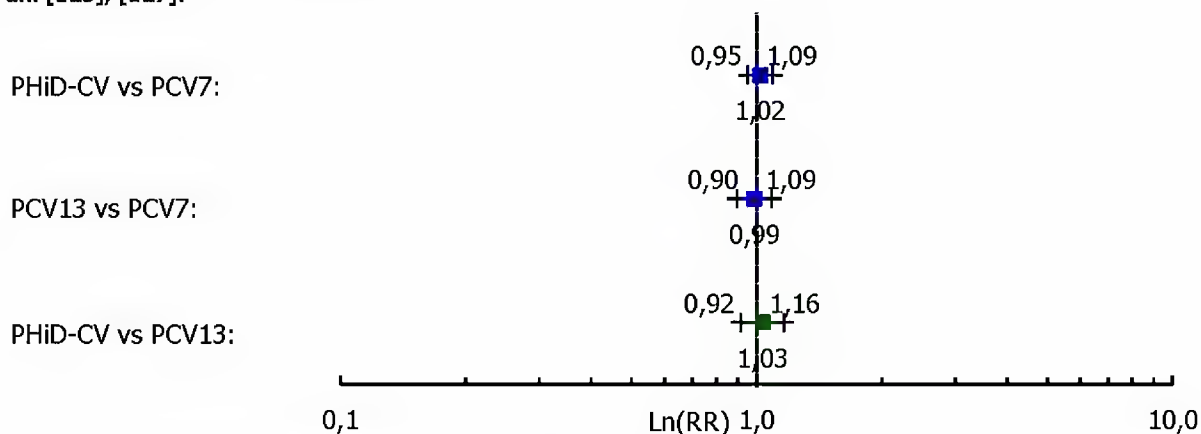


Wykres 97. Ryzyko wystąpienia bolesności w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].

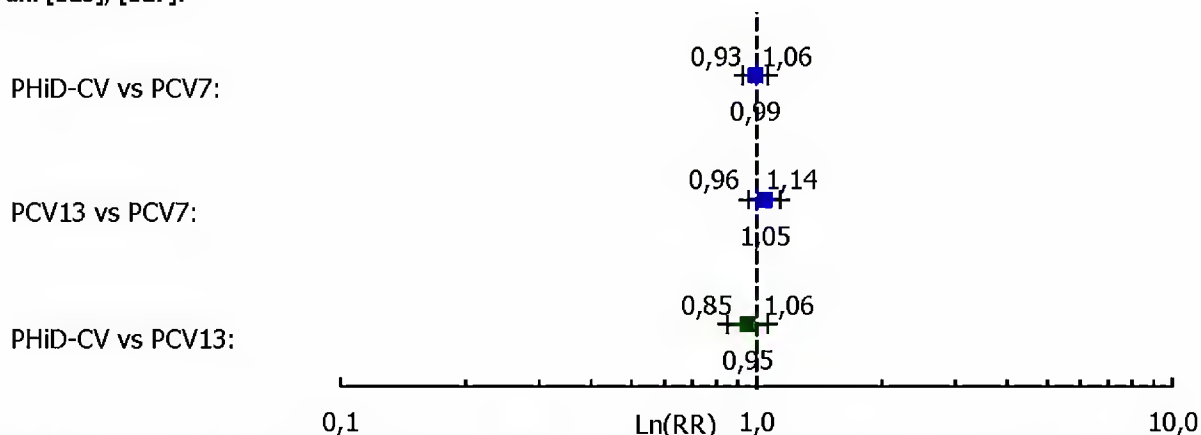
[143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].



Wykres 98. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].



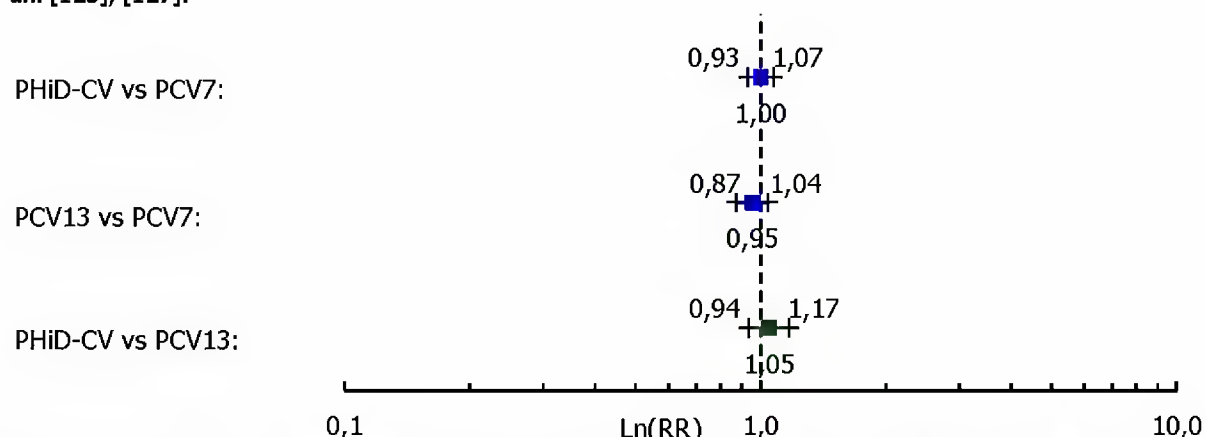
Wykres 99. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 2. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].



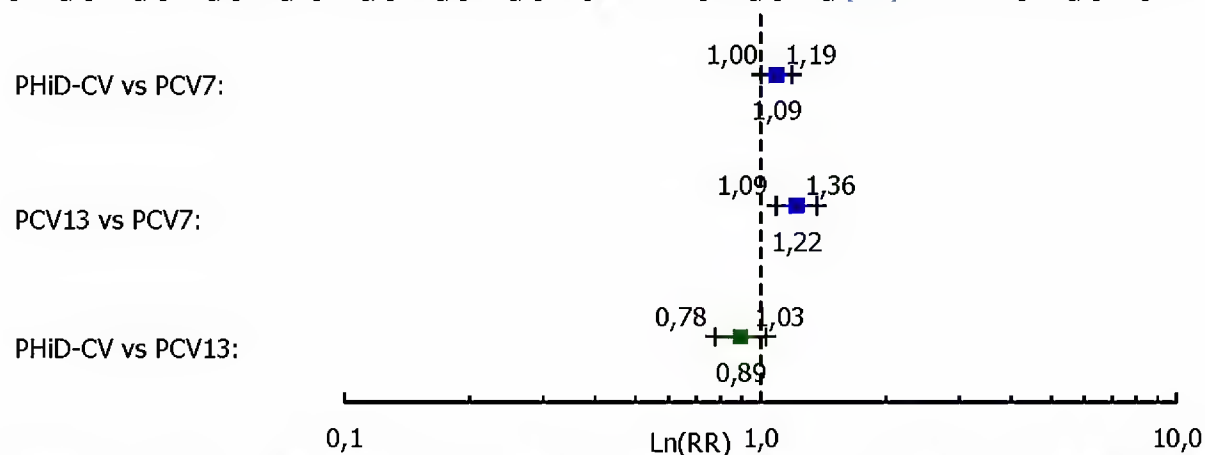
Wykres 100. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].

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.

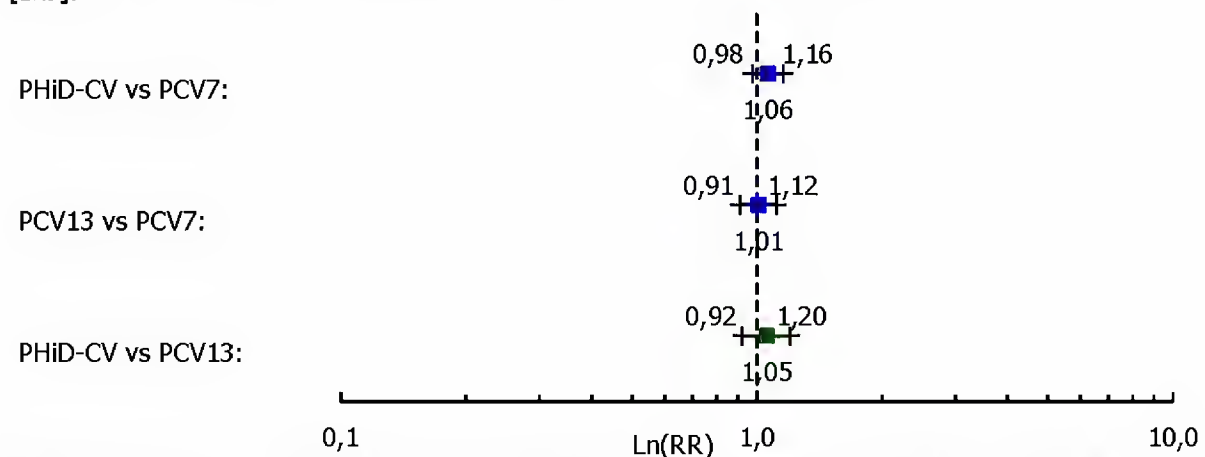
dni [125], [127].



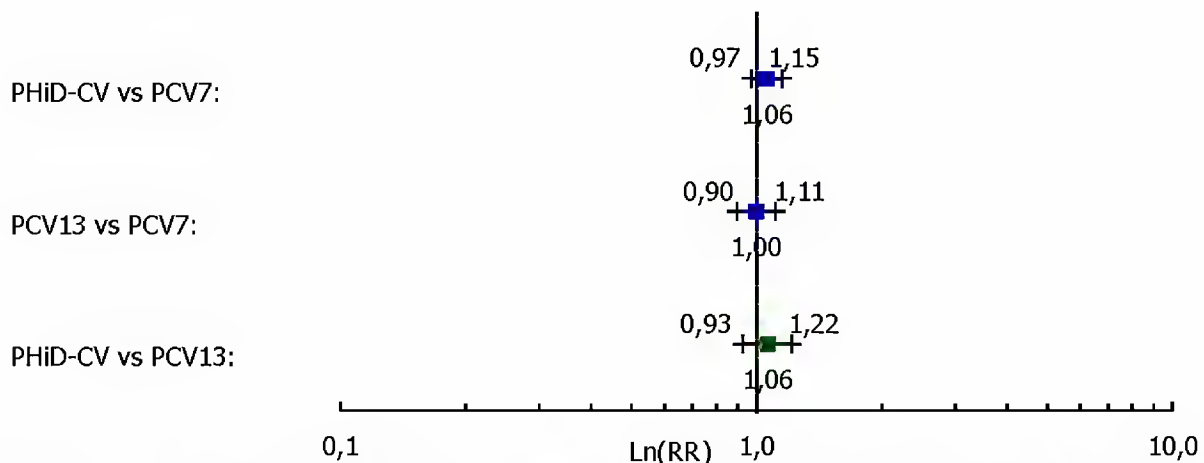
Wykres 101. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147] lub 15 dni [125], [127].



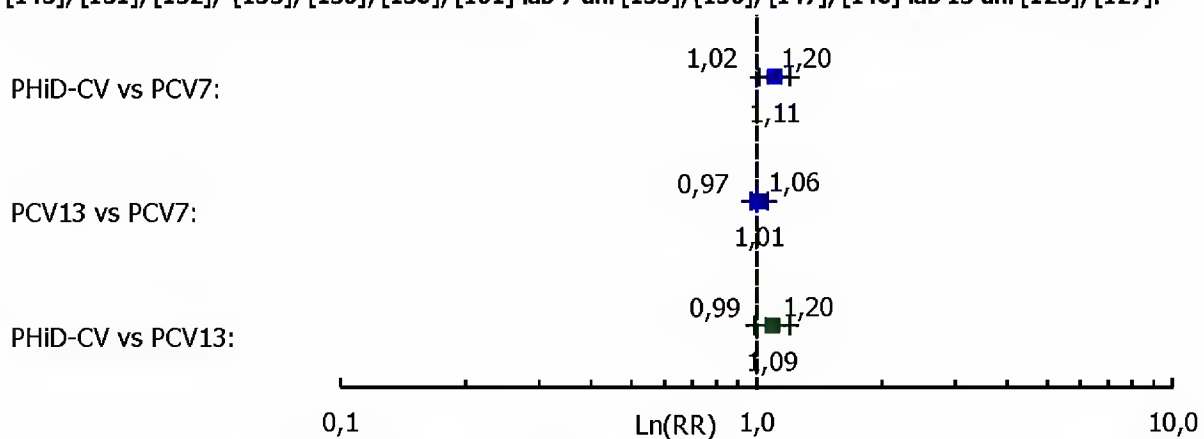
Wykres 102. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji po 2. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].



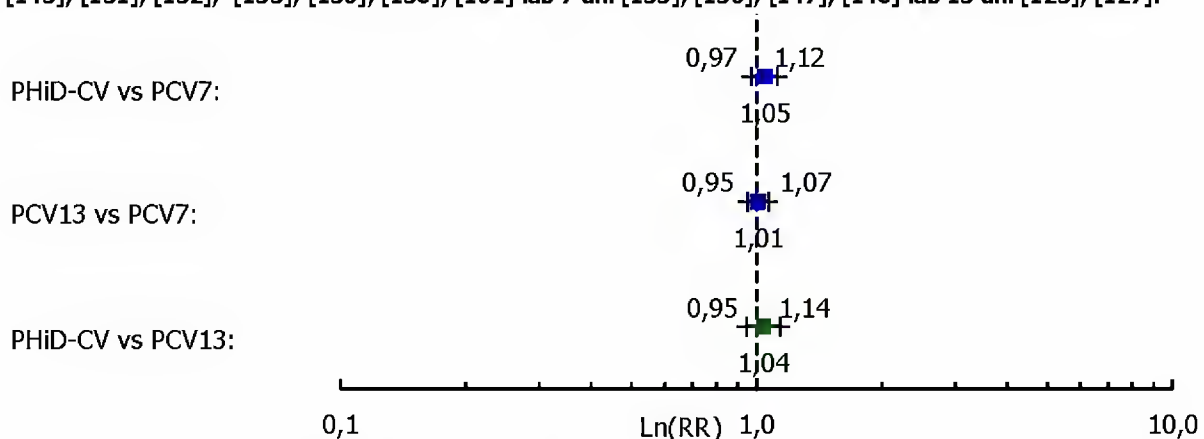
Wykres 103. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].



Wykres 104. Ryzyko wystąpienia ospałości po 1. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].

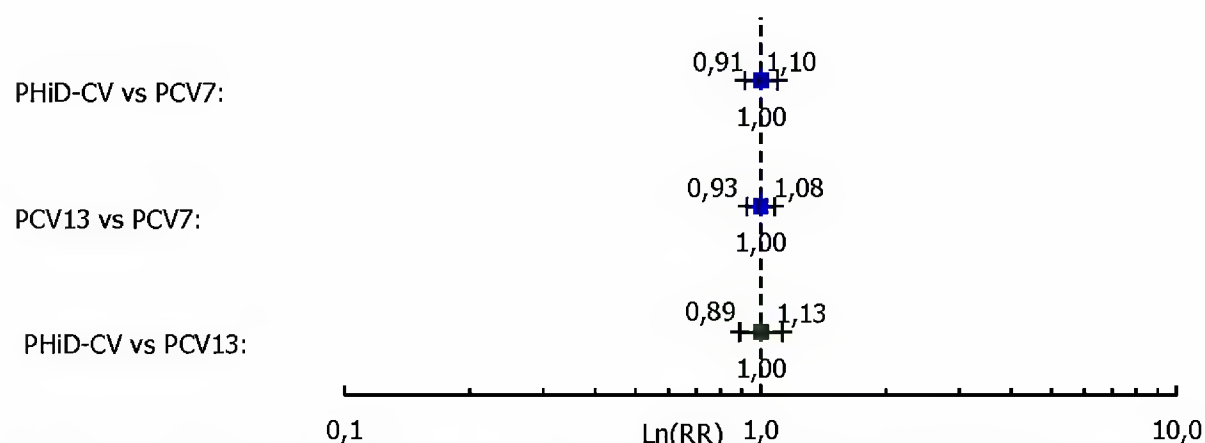


Wykres 105. Ryzyko wystąpienia ospałości po 2. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].

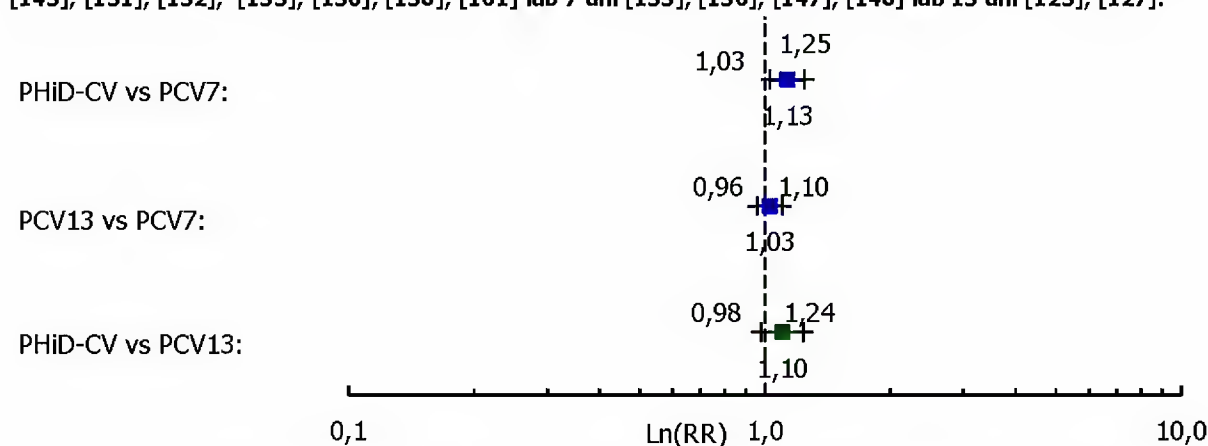


Wykres 106. Ryzyko wystąpienia ospałości po 3. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].

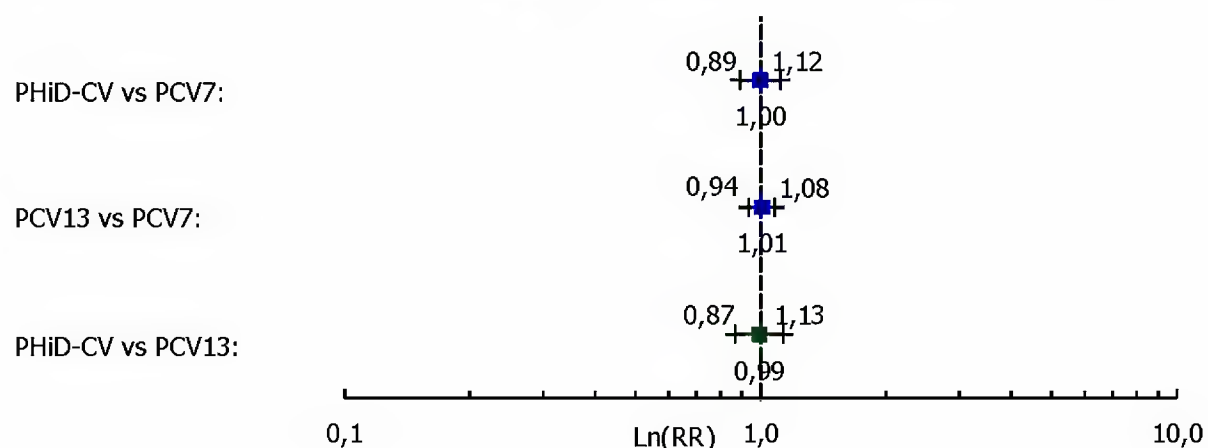
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań.



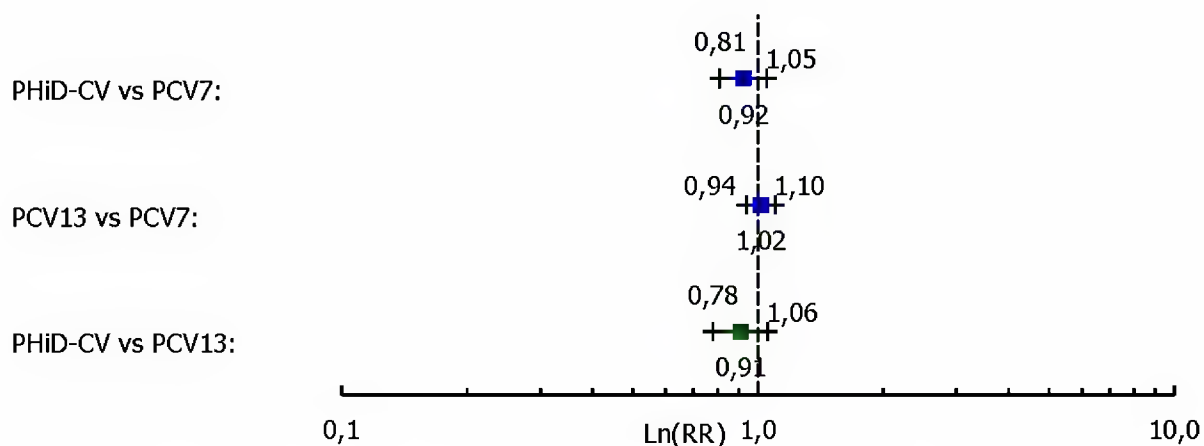
Wykres 107. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu po 1. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].



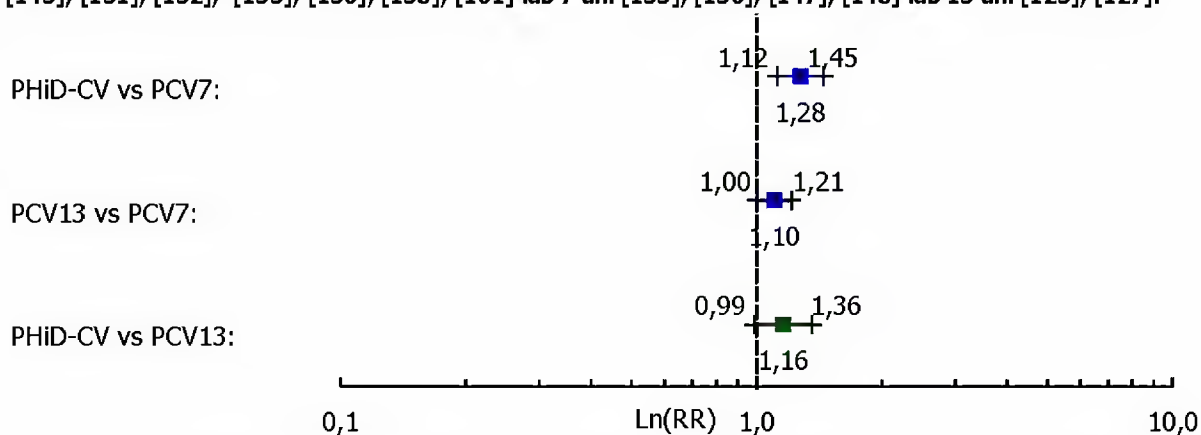
Wykres 108. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu po 2. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].



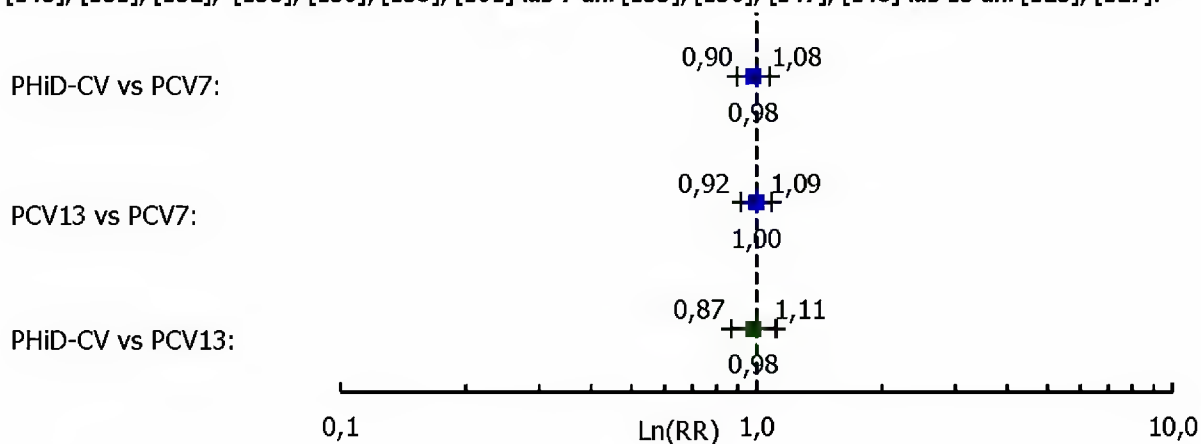
Wykres 109. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu po 3. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].



Wykres 110. Ryzyko wystąpienia gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ po 1. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].

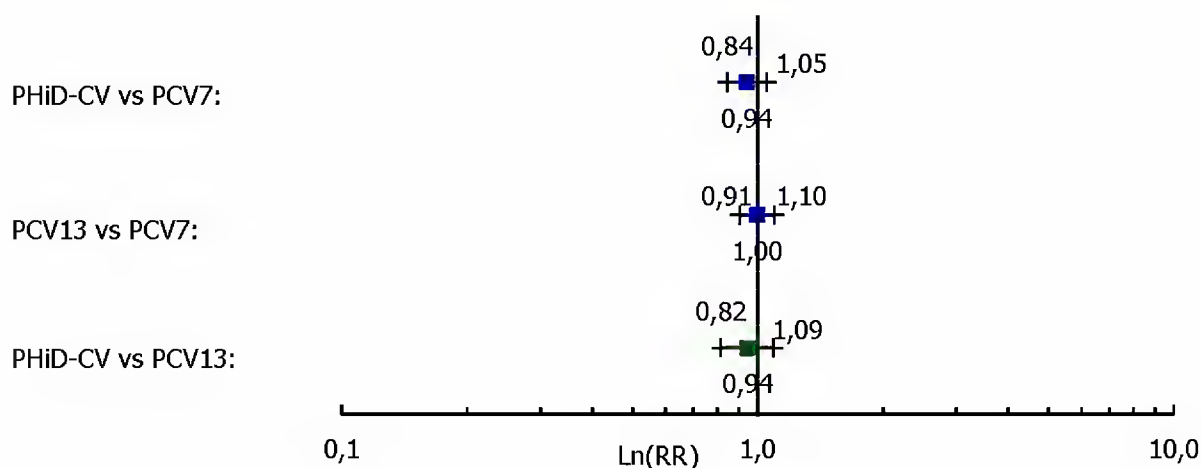


Wykres 111. Ryzyko wystąpienia gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ po 2. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].

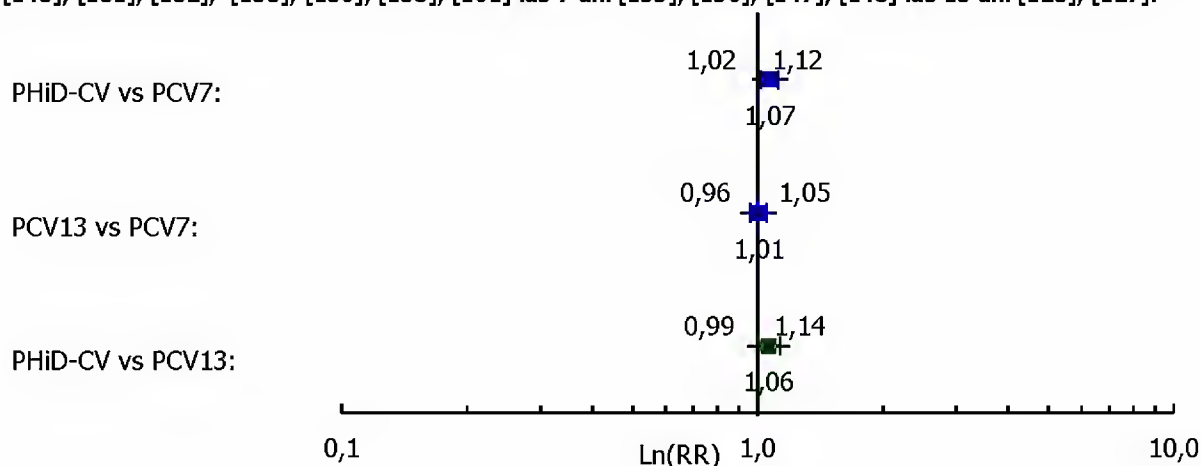


Wykres 112. Ryzyko wystąpienia gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ po 3. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].

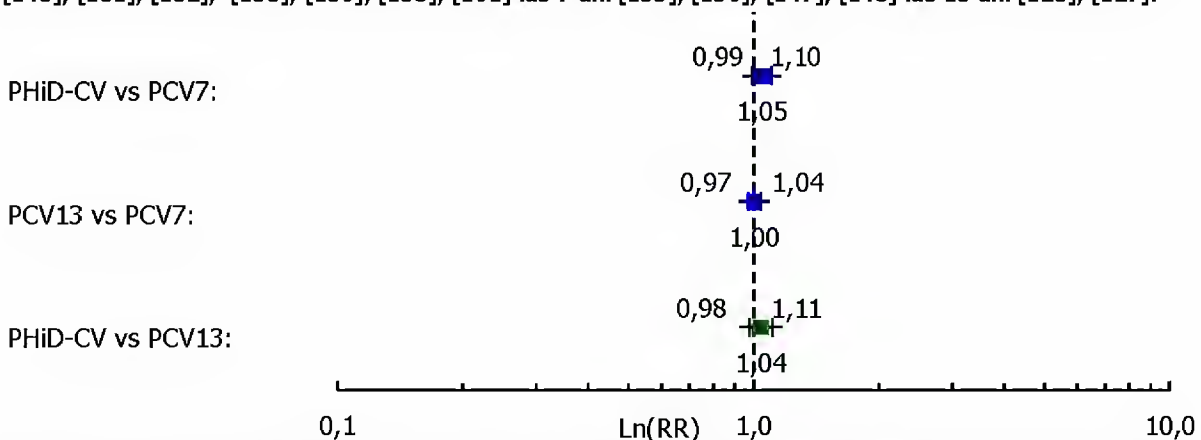
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań.



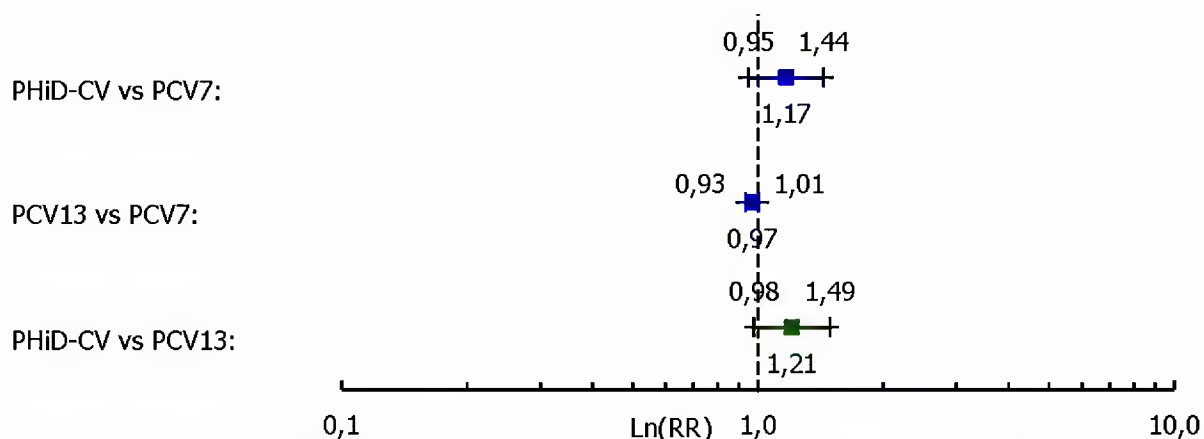
Wykres 113. Ryzyko wystąpienia drażliwości po 1. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].



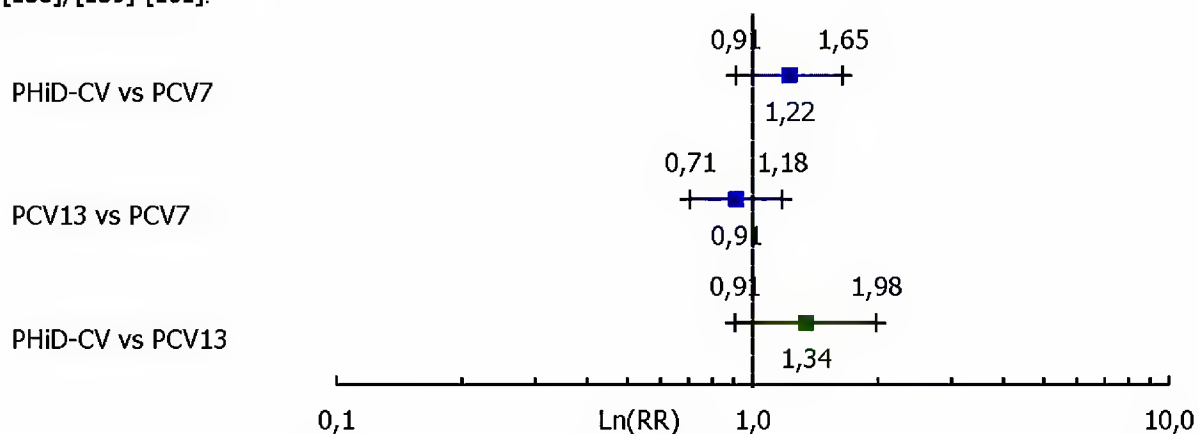
Wykres 114. Ryzyko wystąpienia drażliwości po 2. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].



Wykres 115. Ryzyko wystąpienia drażliwości po 3. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po zaszczepieniu [85]; [92]; [95], [105]; [103]; [110], [112]; [116]; [128], [130]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [125], [127].

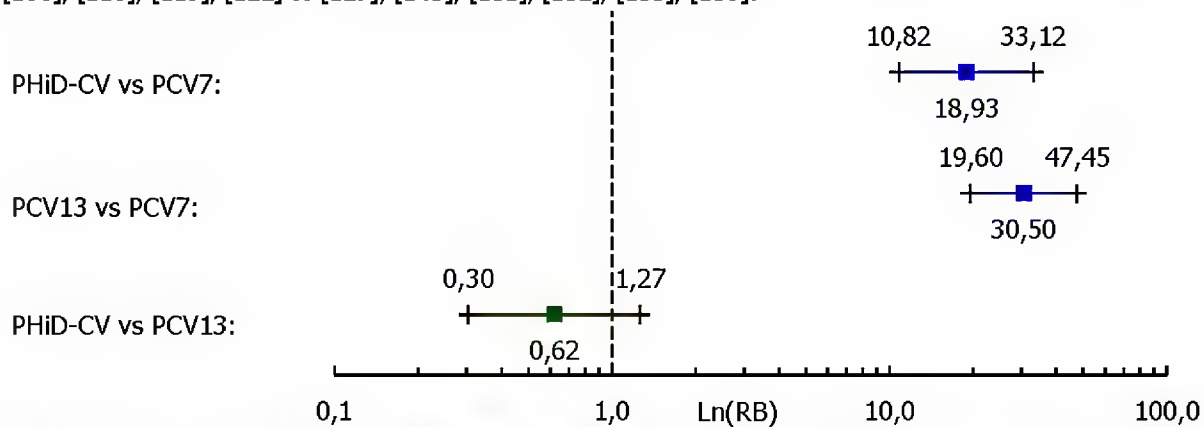


Wykres 116. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po 3 dawkach szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 3 miesiące [84]-[90], [91]-[93], [110]-[115], [128]-[132], [133]-[137], [138]-[140], [141]-[143], [146]-[149] lub 5 miesięcy [94]-[102], [103]-[109], [116]-[122], [125]-[127], [150]-[152], [153]-[155], [156]-[158], [159]-[161].



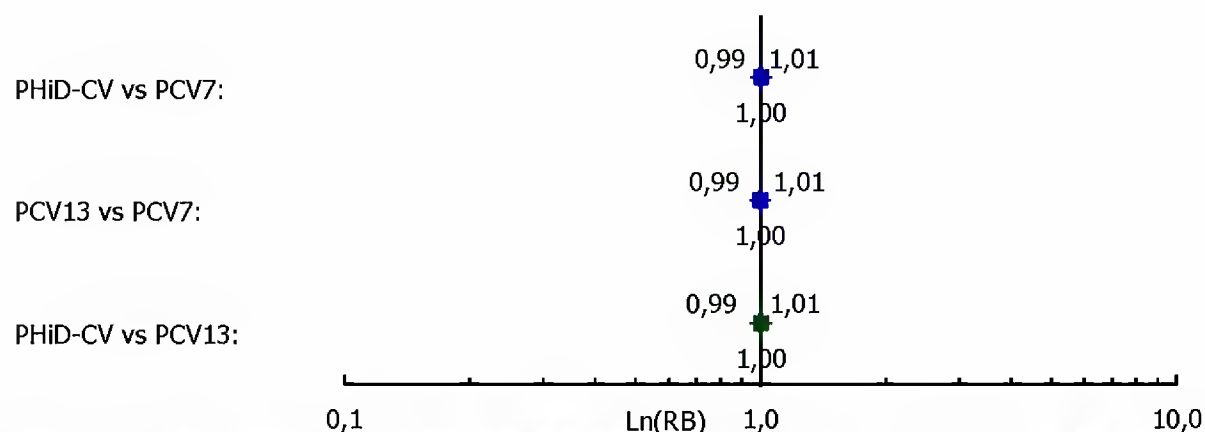
Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13 w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

Wykres 117. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [151], [152]; [155]; [158].

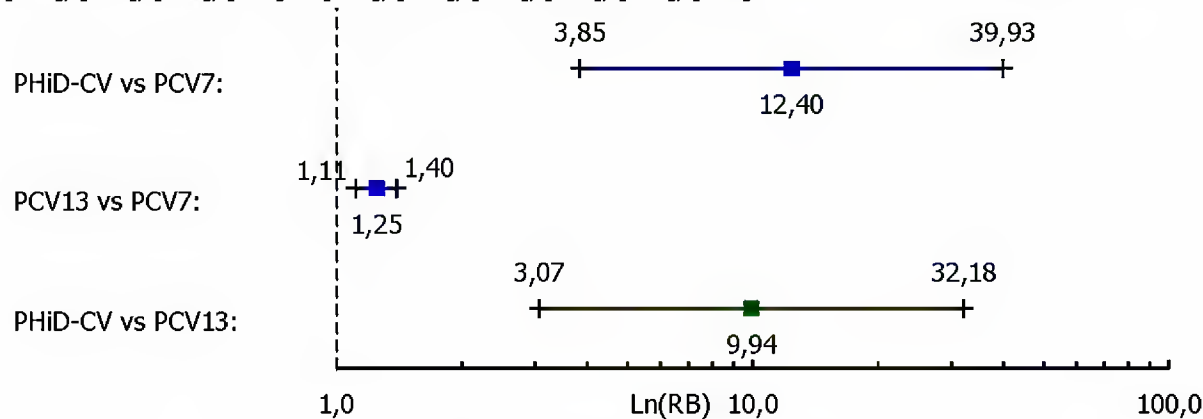


Wykres 118. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [149]; [151], [152]; [155]; [158].

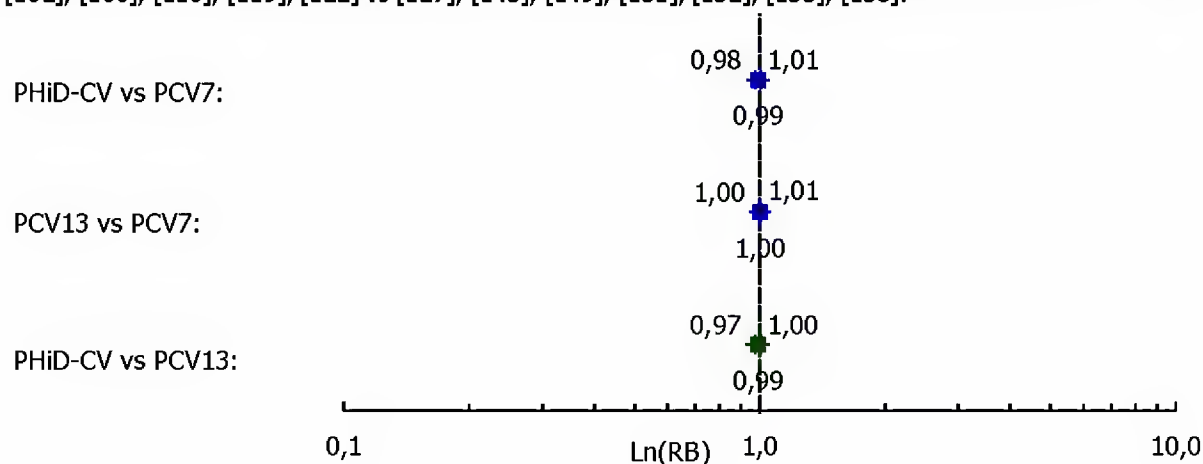
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań.



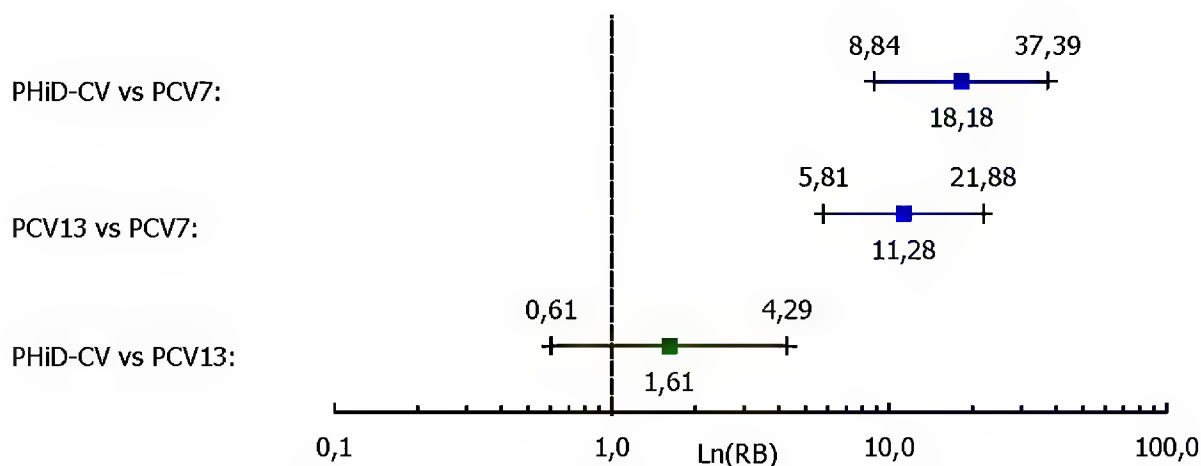
Wykres 119. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 5.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [151], [152]; [155]; [158].



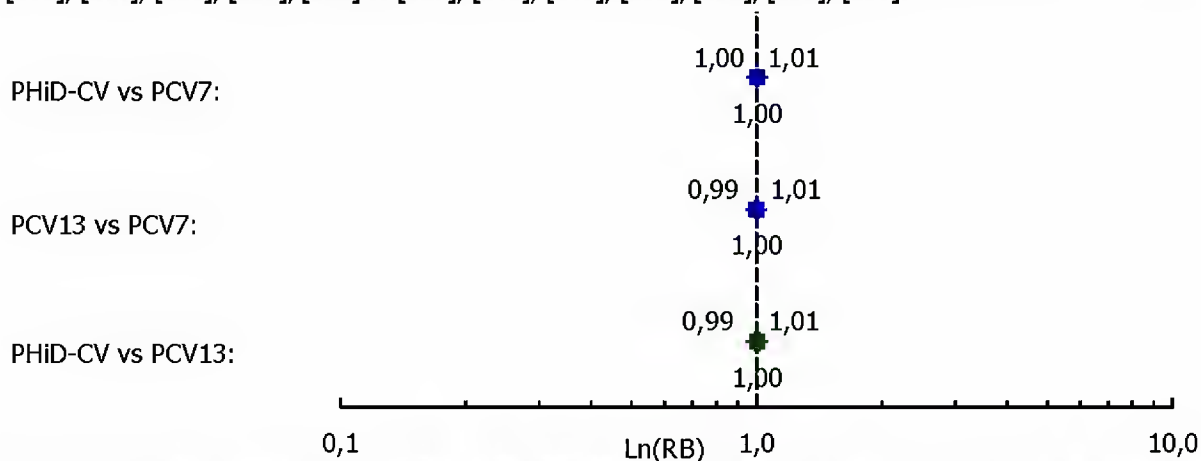
Wykres 120. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6B.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [149]; [151], [152]; [155]; [158].



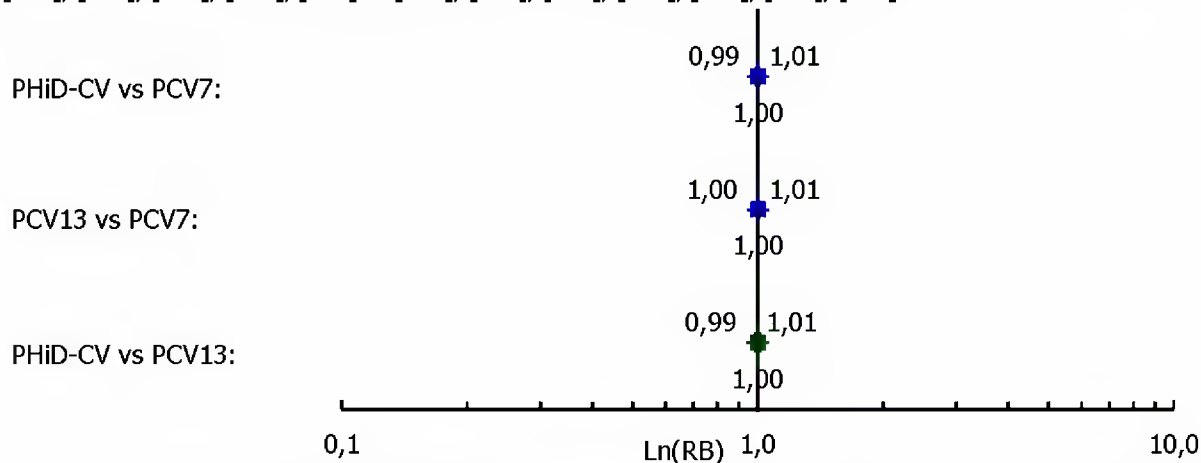
Wykres 121. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 7F.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [151], [152]; [155]; [158].



Wykres 122. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [149]; [151], [152]; [155]; [158].

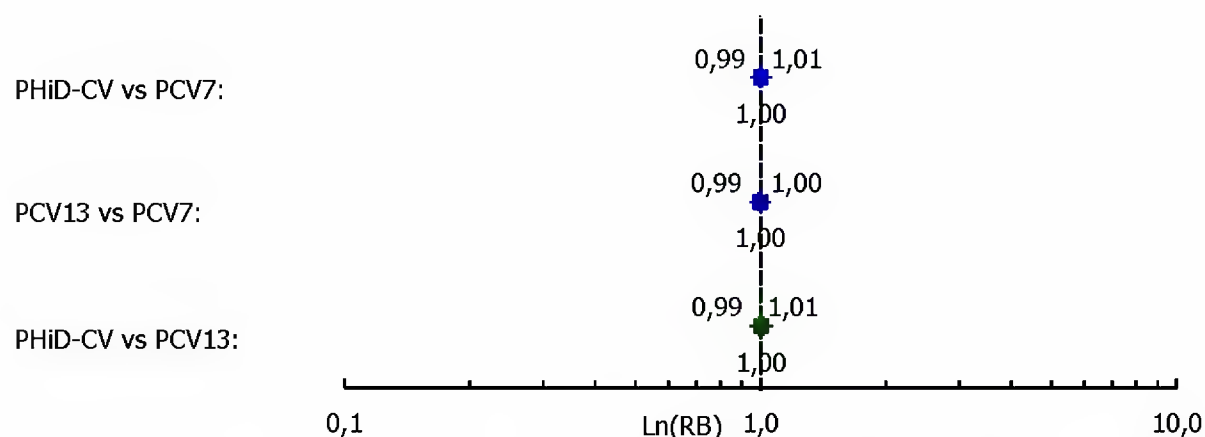


Wykres 123. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [149]; [151], [152]; [155]; [158].

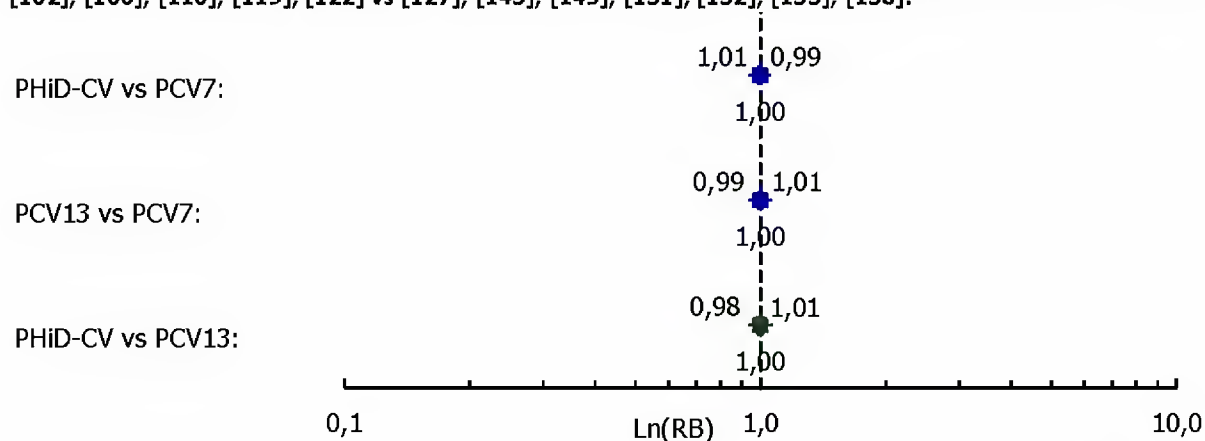


Wykres 124. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [149]; [151], [152]; [155]; [158].

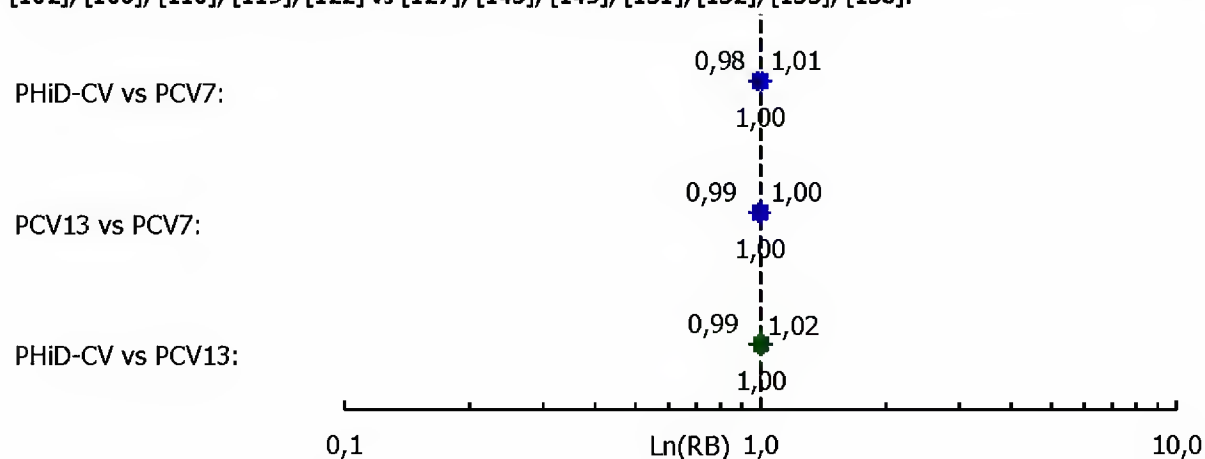
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań.



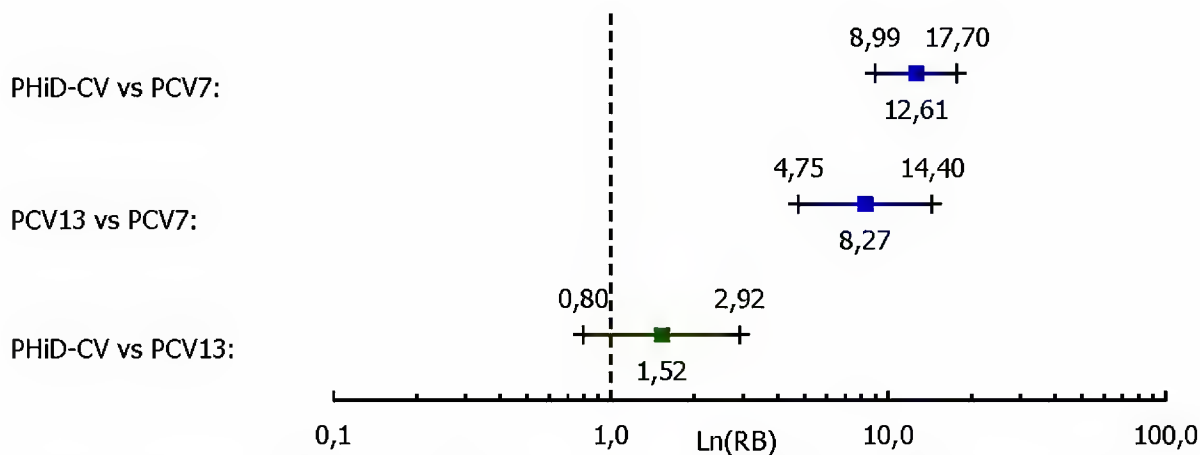
Wykres 125. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [149]; [151], [152]; [155]; [158].



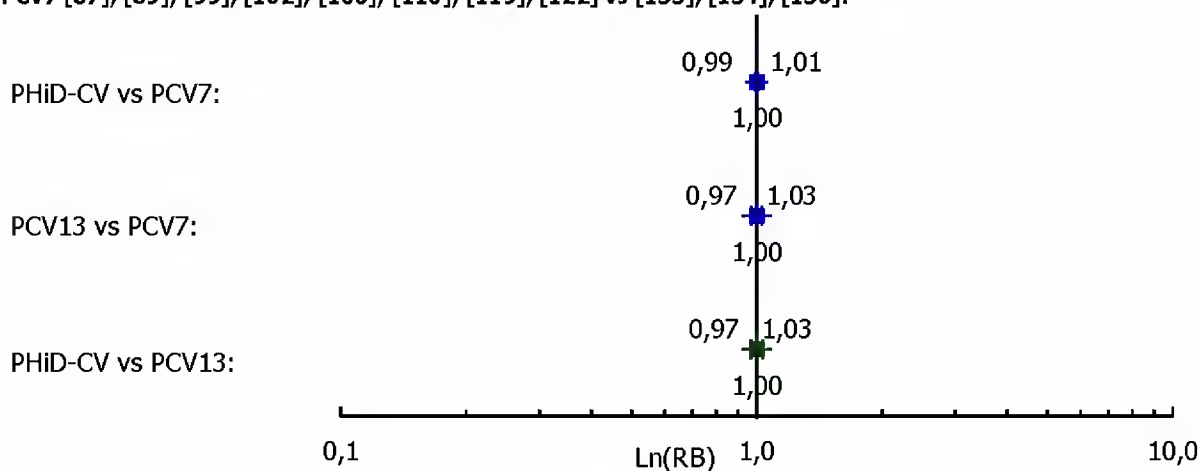
Wykres 126. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [149]; [151], [152]; [155]; [158].



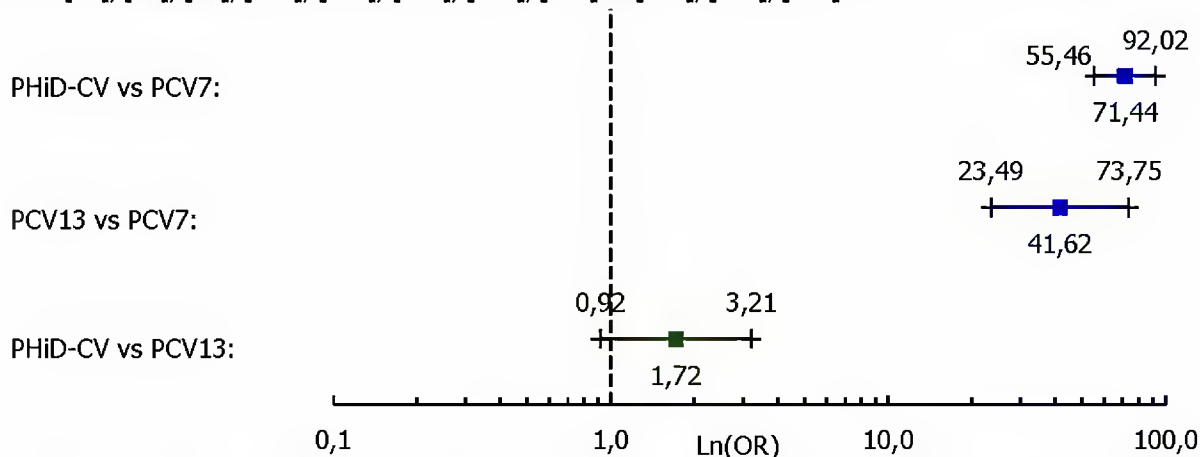
Wykres 127. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-1; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136].



Wykres 128. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-4; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136].

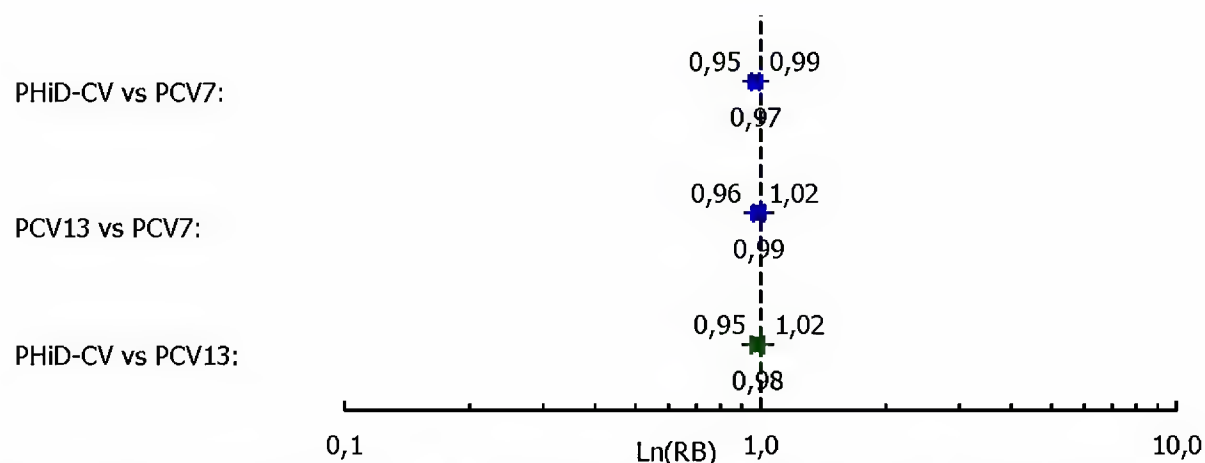


Wykres 129. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-5; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136].

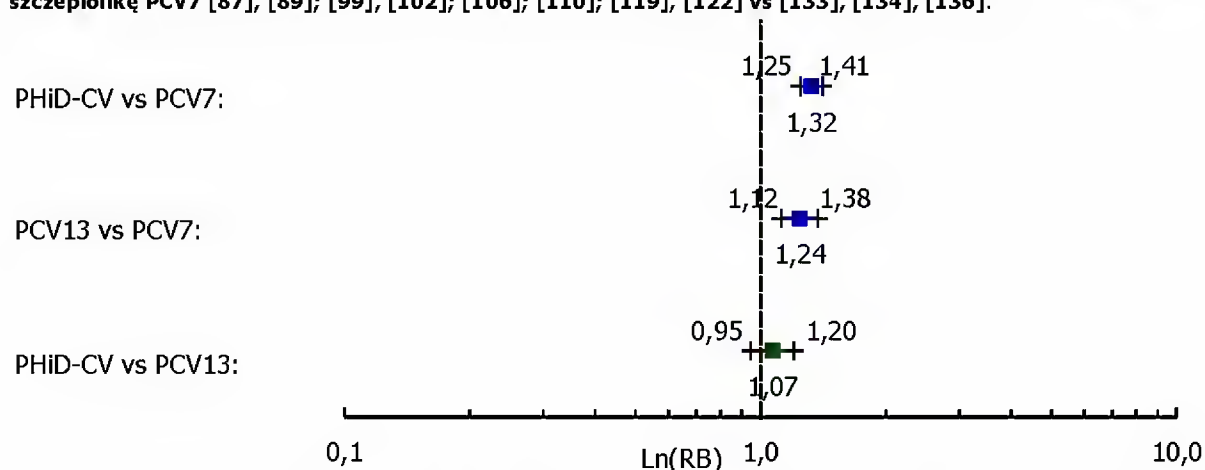


Wykres 130. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-6B; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136].

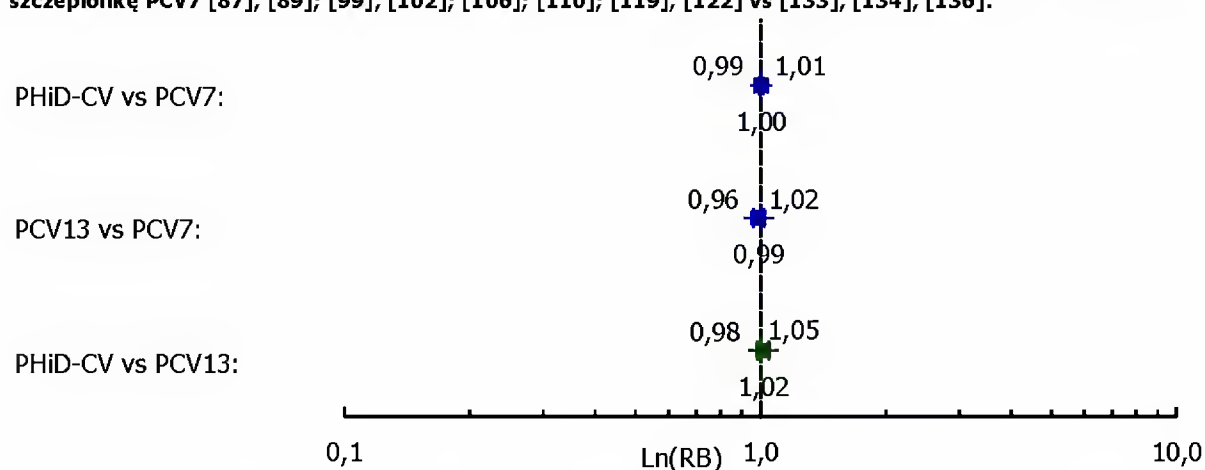
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań.



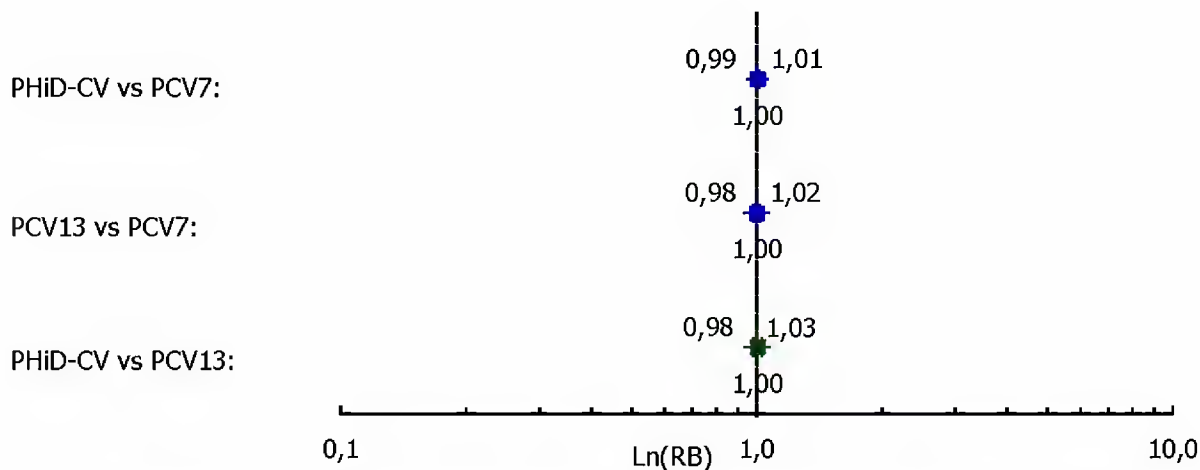
Wykres 131. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-7F; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136].



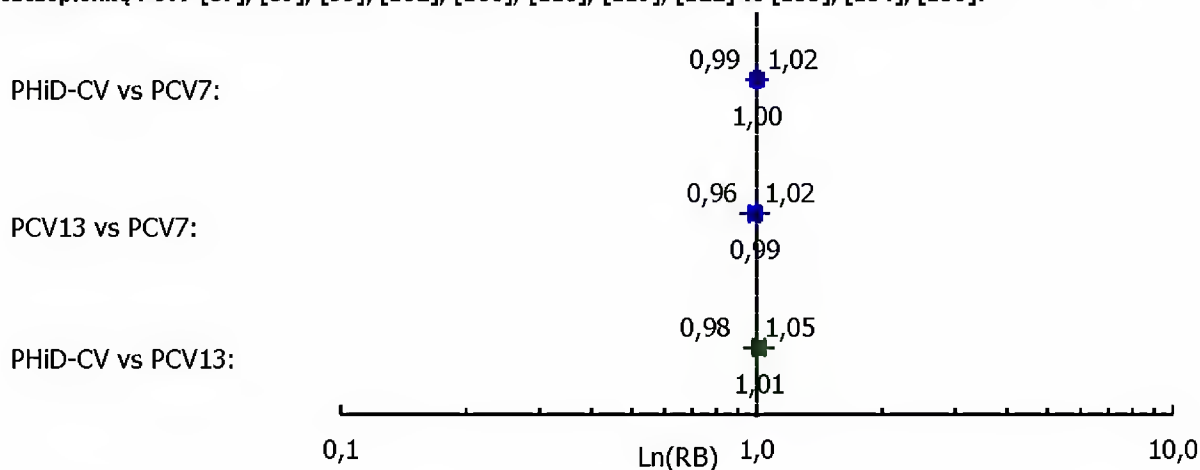
Wykres 132. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-9V; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136].



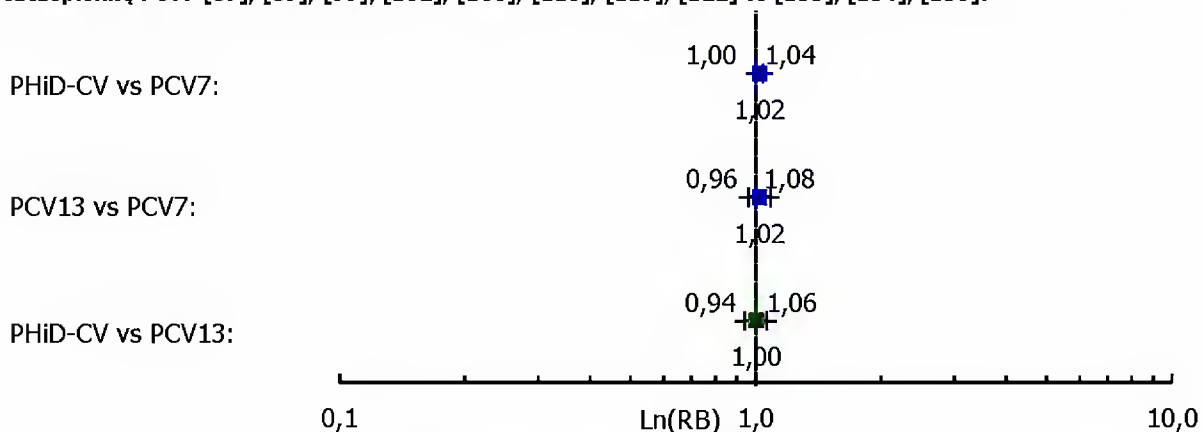
Wykres 133. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-14; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136].



Wykres 134. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-18C; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136].

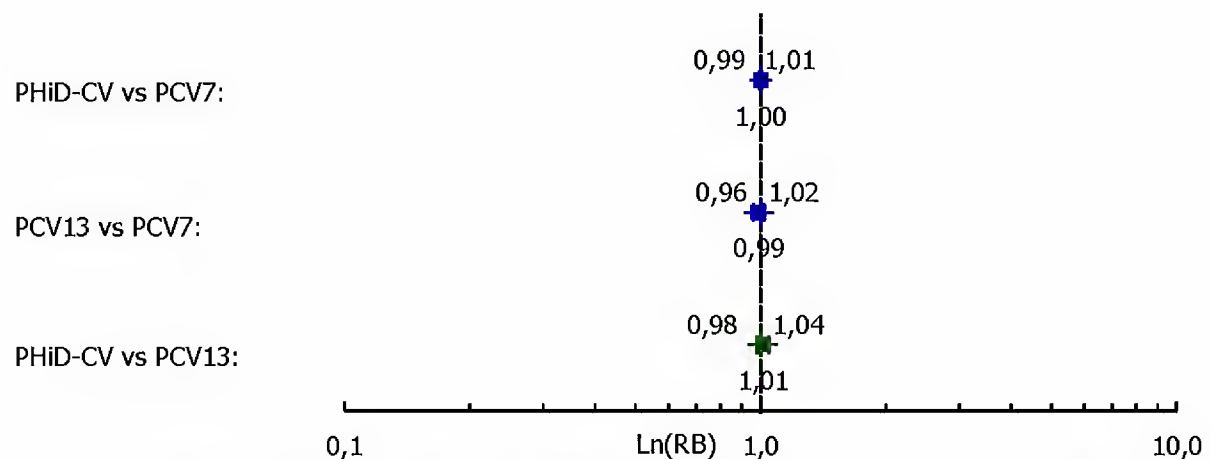


Wykres 135. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-19F; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136].

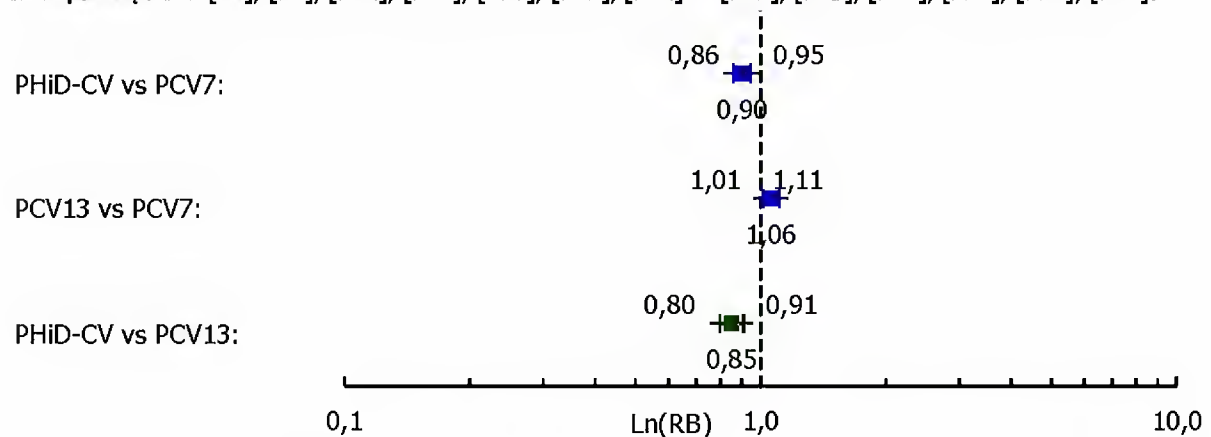


Wykres 136. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-23F; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 [87], [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136].

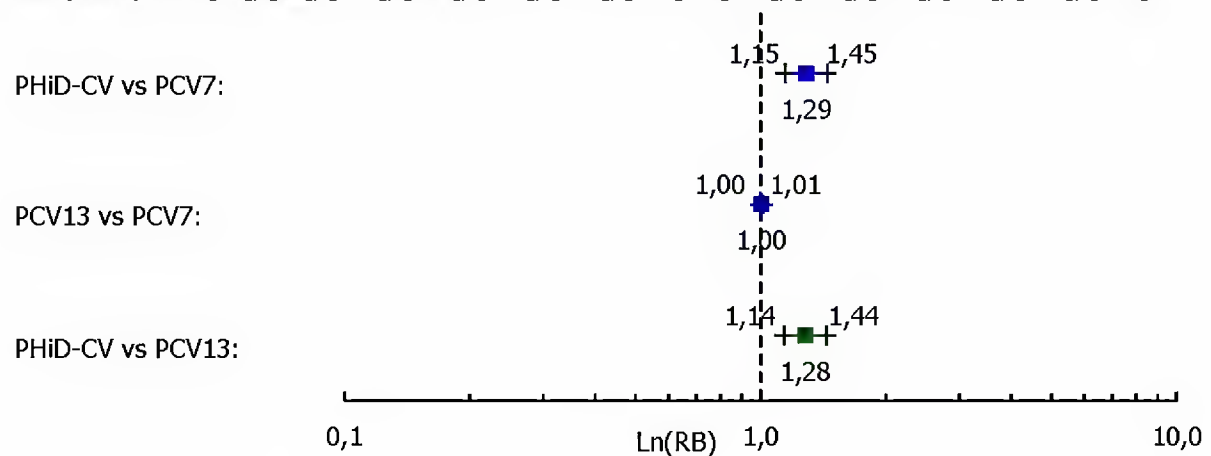
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań.



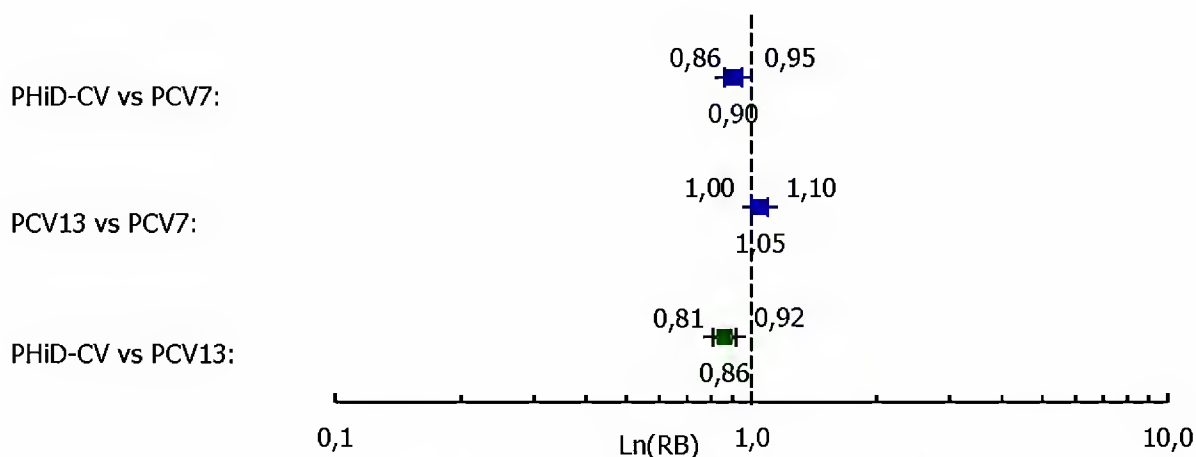
Wykres 137. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [151], [152]; [155]; [158].



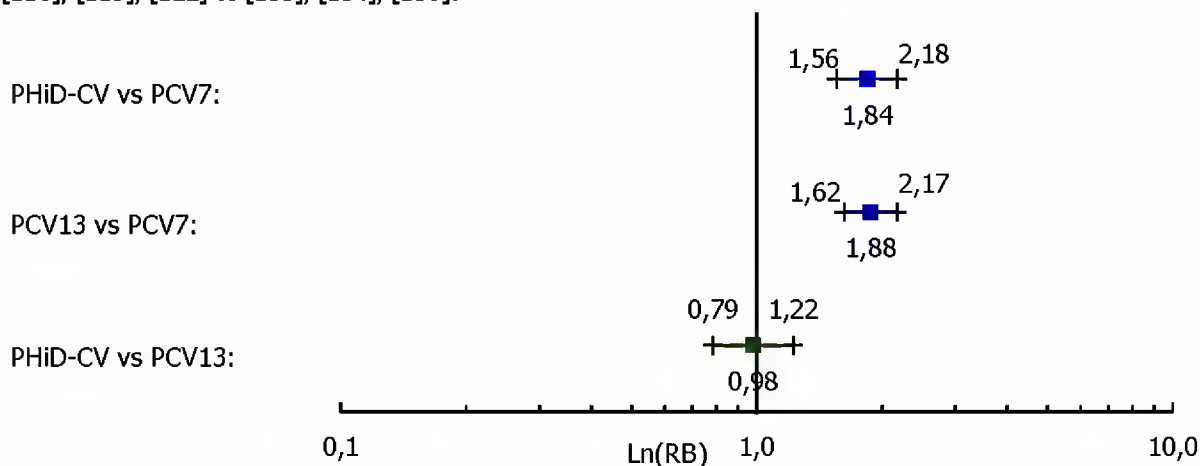
Wykres 138. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ dla szczepionki PHiD-CV i $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ w przypadku szczepionki PCV13 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7 [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [127]; [143]; [151], [152]; [155]; [158].



Wykres 139. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anti-6A; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136].

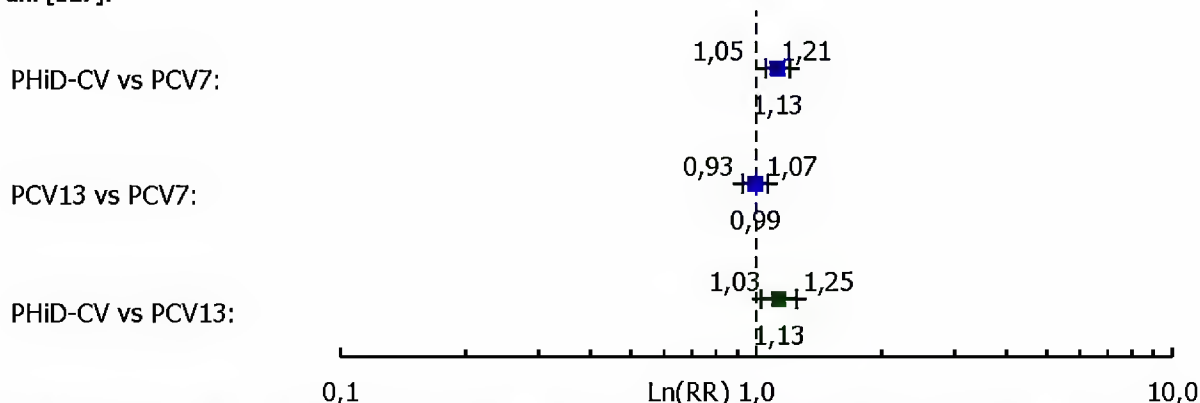


Wykres 140. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-19A.; porównanie pośrednie PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 [89]; [99], [102]; [106]; [110]; [119], [122] vs [133], [134], [136].



Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV13 w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

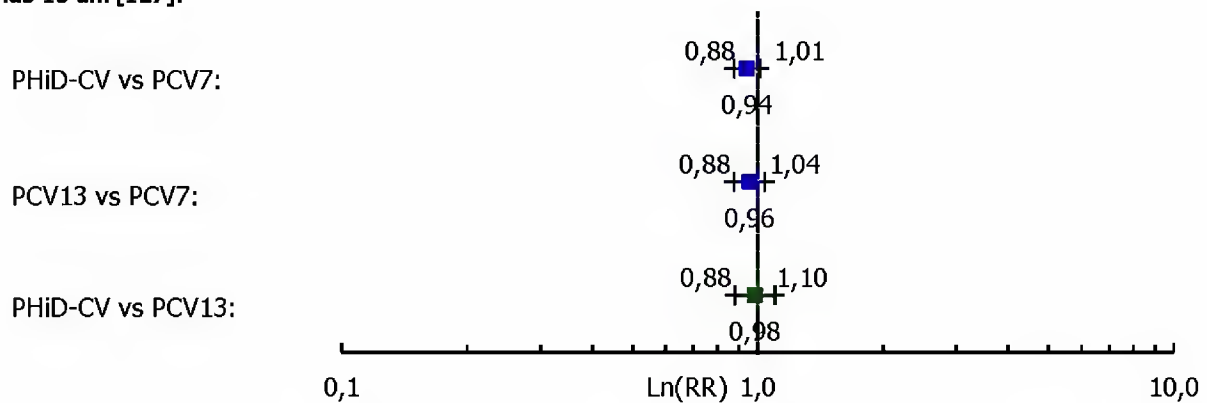
Wykres 141. Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji po 4. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po 4. dawce szczepionki [n (%)] [89]; [99], [101]; [106], [109]; [110]; [119], [121]; [128]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [127].



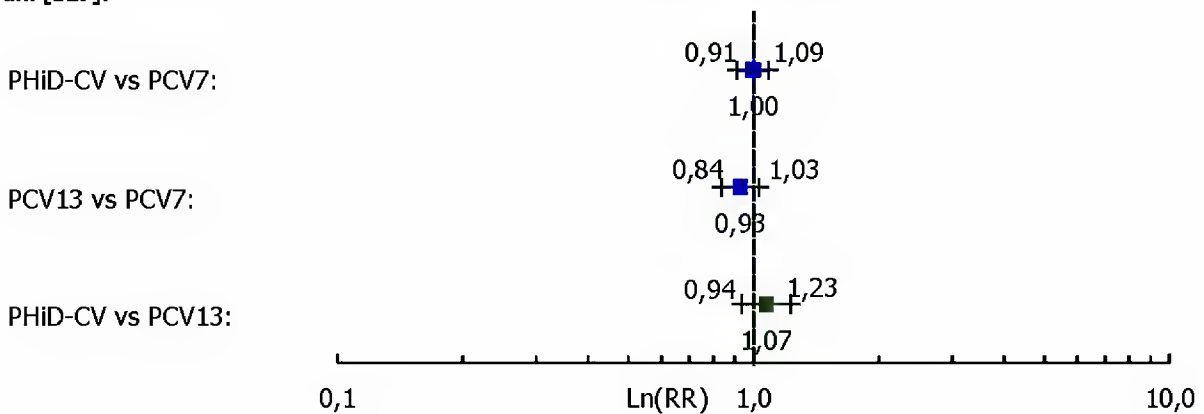
Wykres 142. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 4. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po 4. dawce szczepionki [n (%)] [89]; [99], [101]; [106], [109]; [110]; [119], [121]; [128]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148]

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.

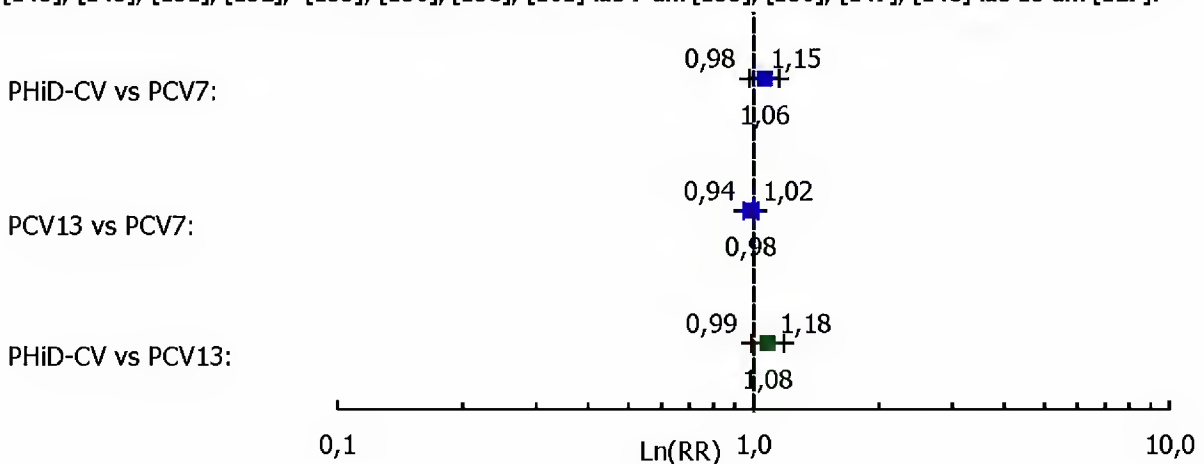
lub 15 dni [127].



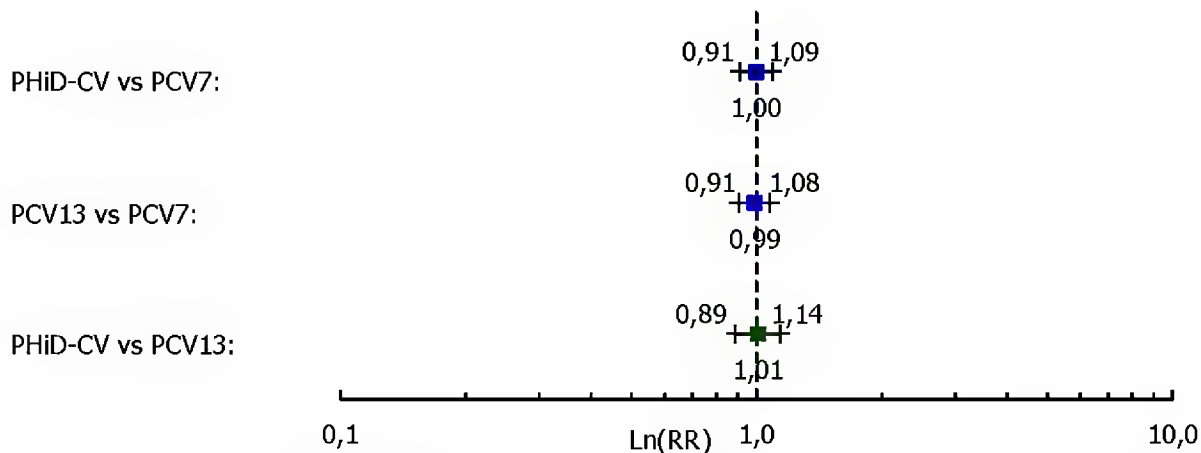
Wykres 143. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji po 4. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po 4. dawce szczepionki [n (%)] [89]; [99], [101]; [106], [109]; [110]; [119], [121]; [128]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [127].



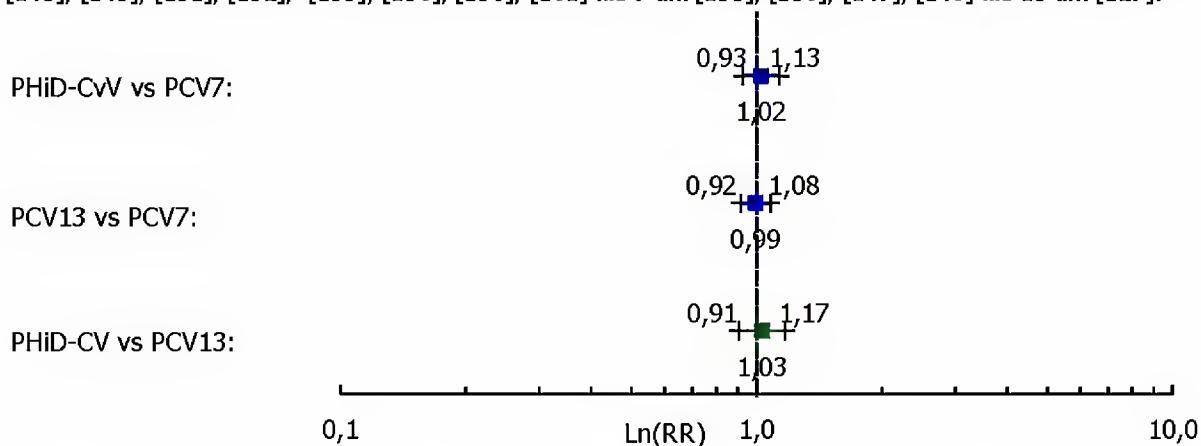
Wykres 144. Ryzyko wystąpienia drażliwości po 4. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po 4. dawce szczepionki [n (%)] [89]; [99], [101]; [106], [109]; [110]; [119], [121]; [128]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [127].



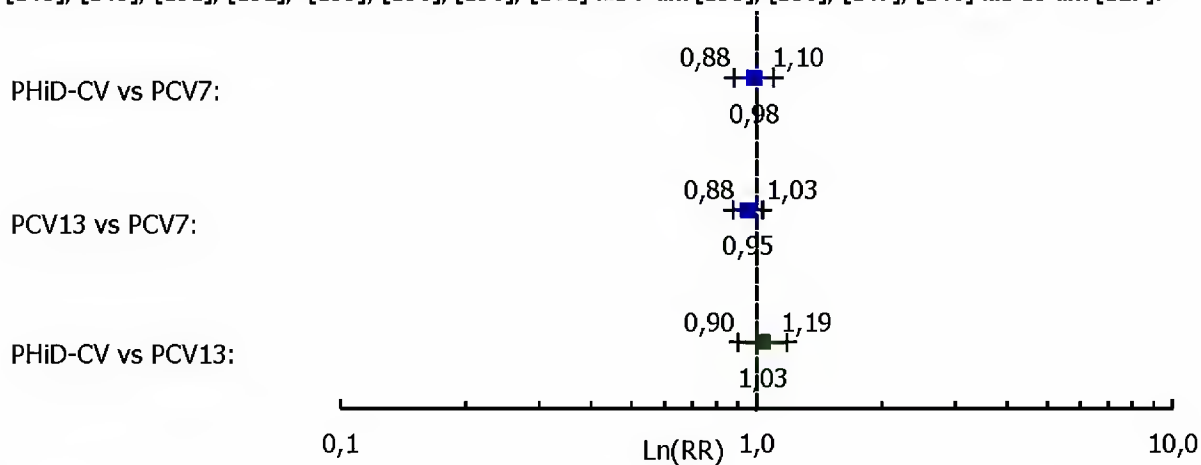
Wykres 145. Ryzyko wystąpienia ospałości po 4. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po 4. dawce szczepionki [n (%)] [89]; [99], [101]; [106], [109]; [110]; [119], [121]; [128]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [127].



Wykres 146. Ryzyko wystąpienia gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ po 4. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po 4. dawce szczepionki [n (%)] [89]; [99], [101]; [106], [109]; [110]; [119], [121]; [128]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [127].

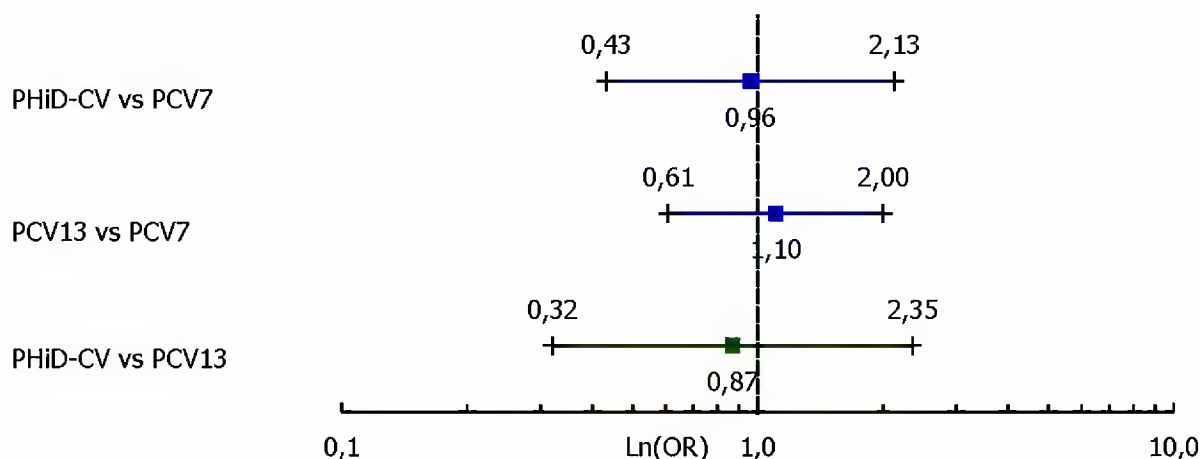


Wykres 147. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu po 4. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 4 dni po 4. dawce szczepionki [n (%)] [89]; [99], [101]; [106], [109]; [110]; [119], [121]; [128]; [138], [140]; [141], [143]; [145]; [151], [152]; [155]; [156], [158]; [161] lub 7 dni [133], [136]; [147], [148] lub 15 dni [127].



Wykres 148. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po 4. dawce szczepionki; porównanie pośrednie szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator – szczepionkę PCV7; okres obserwacji – 1 miesiąc po 4. dawce szczepionki [n (%)] [89]; [99]; [106]; [119]; [127]; [130]; [136]; [140]; [143]; [147], [148]; [151]-[152]; [155]; [158]; [161].

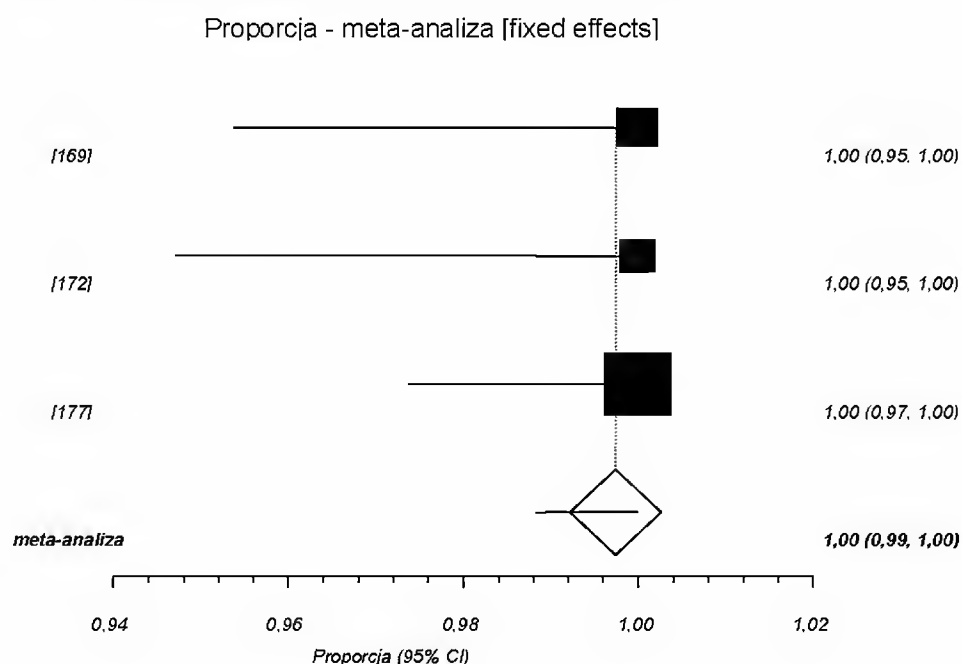
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań.



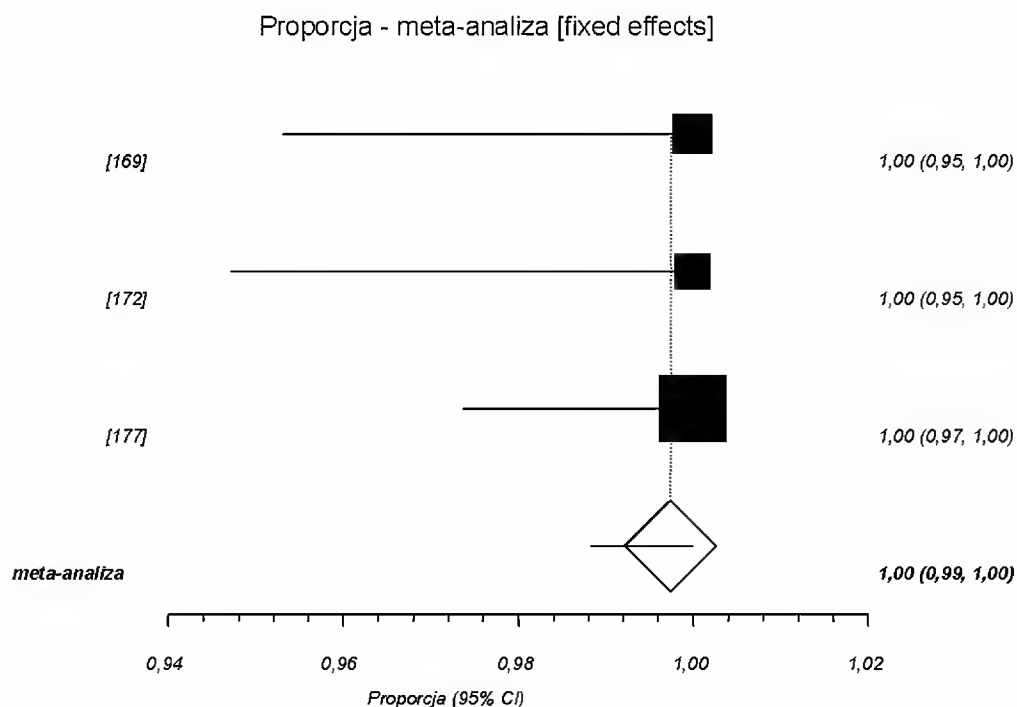
Badania o niższej wiarygodności

Analiza immunogenności szczepionki 10-walentnej PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1

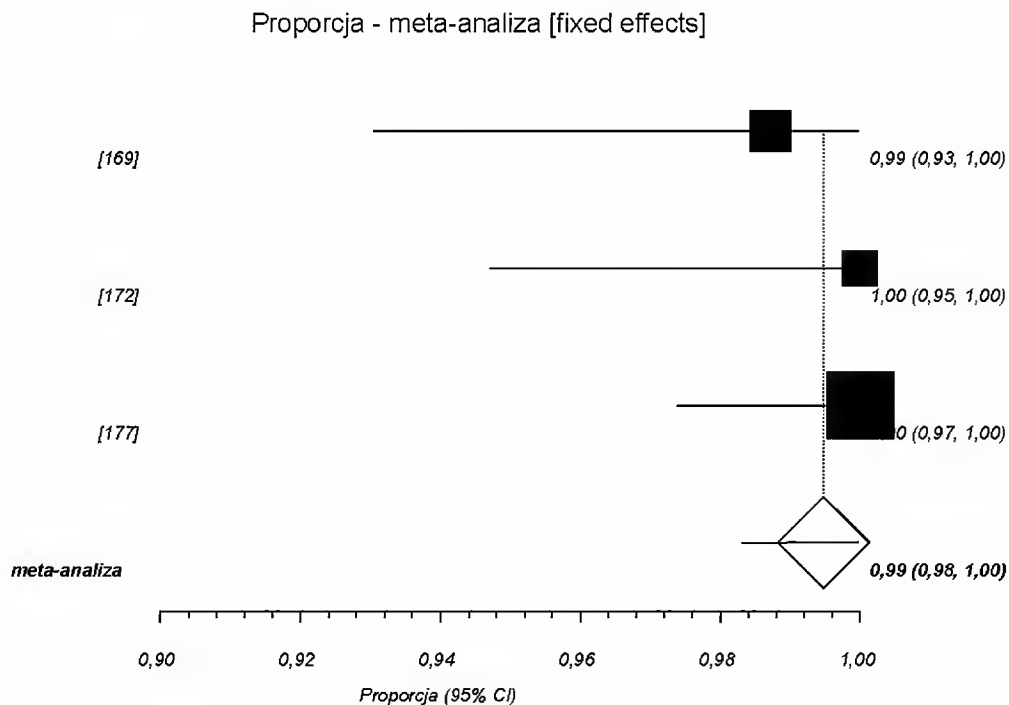
Wykres 149. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



Wykres 150. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

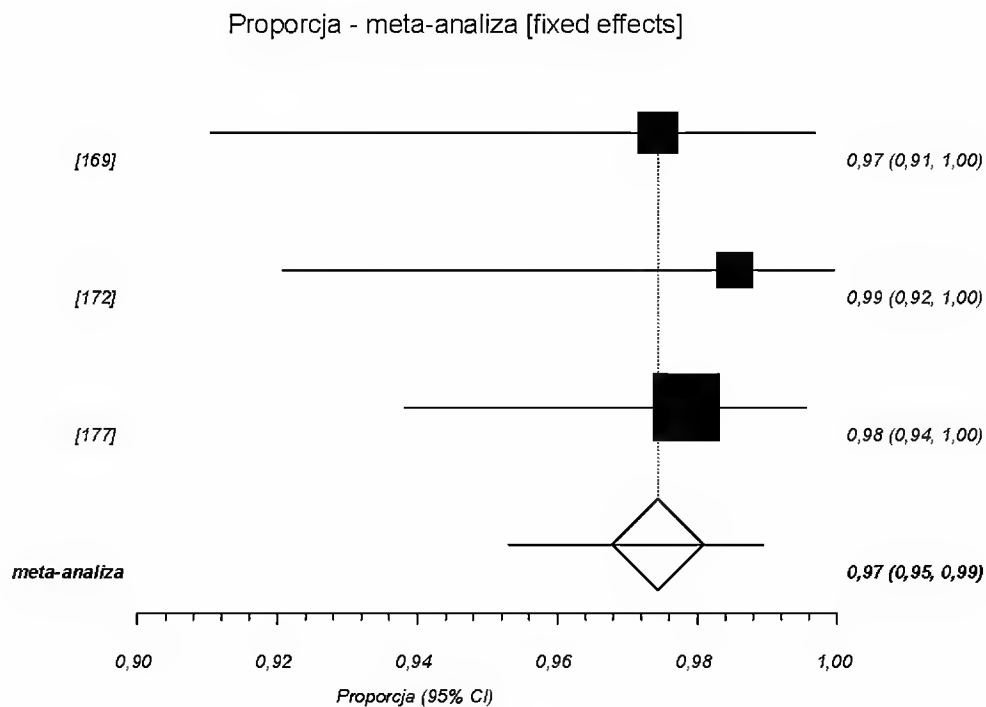


Wykres 151. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 5.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

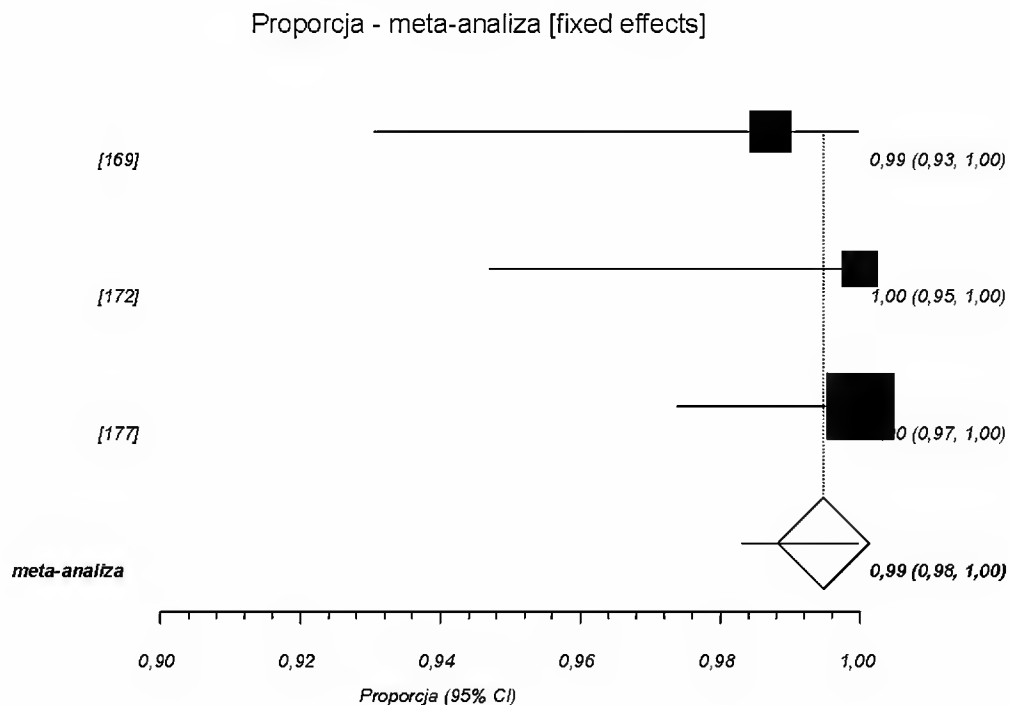


Wykres 152. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6B.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

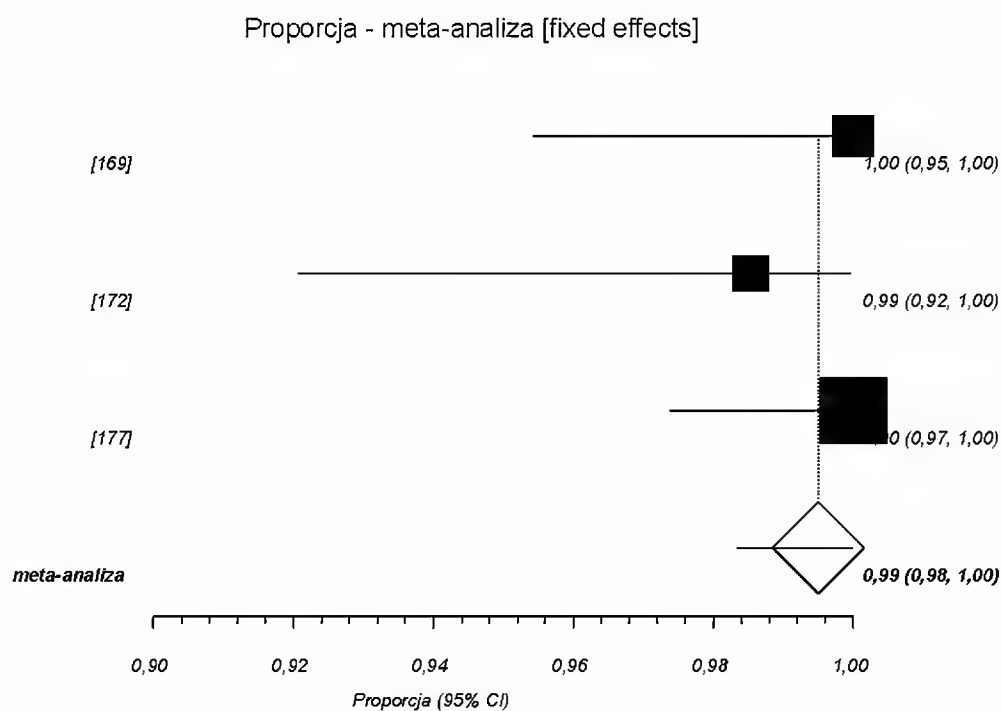
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań.



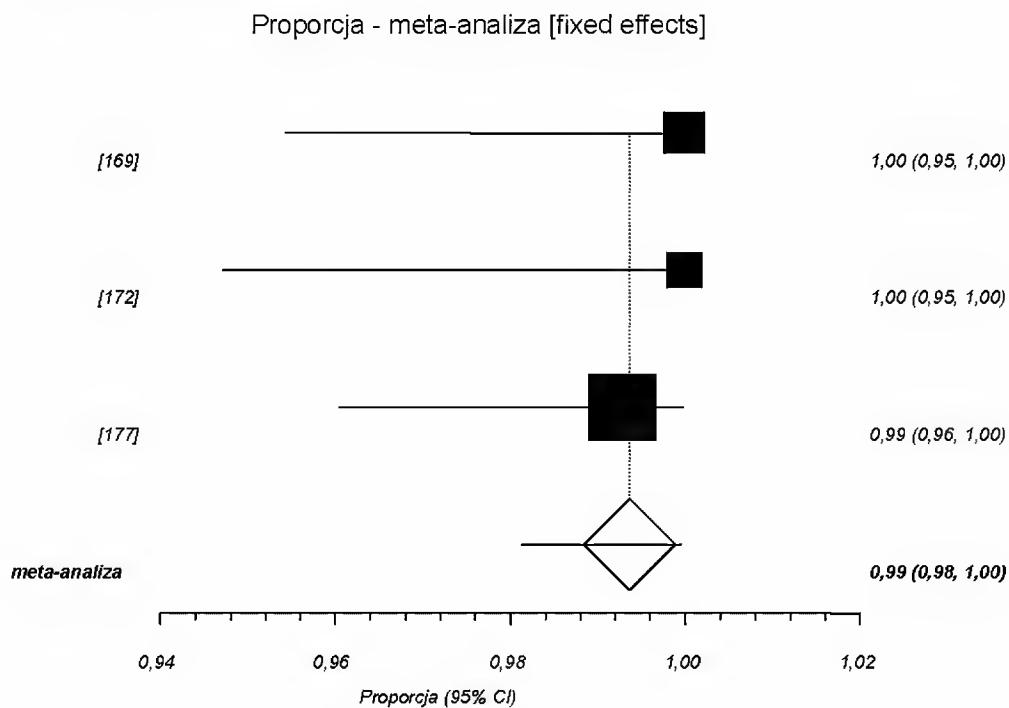
Wykres 153. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 7F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



Wykres 154. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

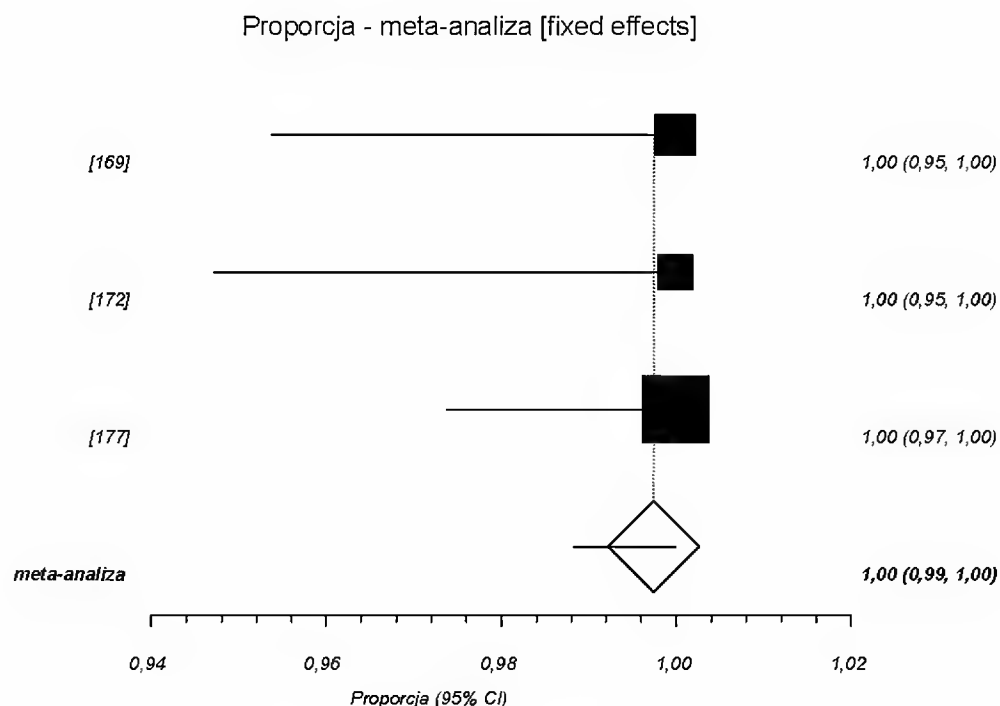


Wykres 155. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

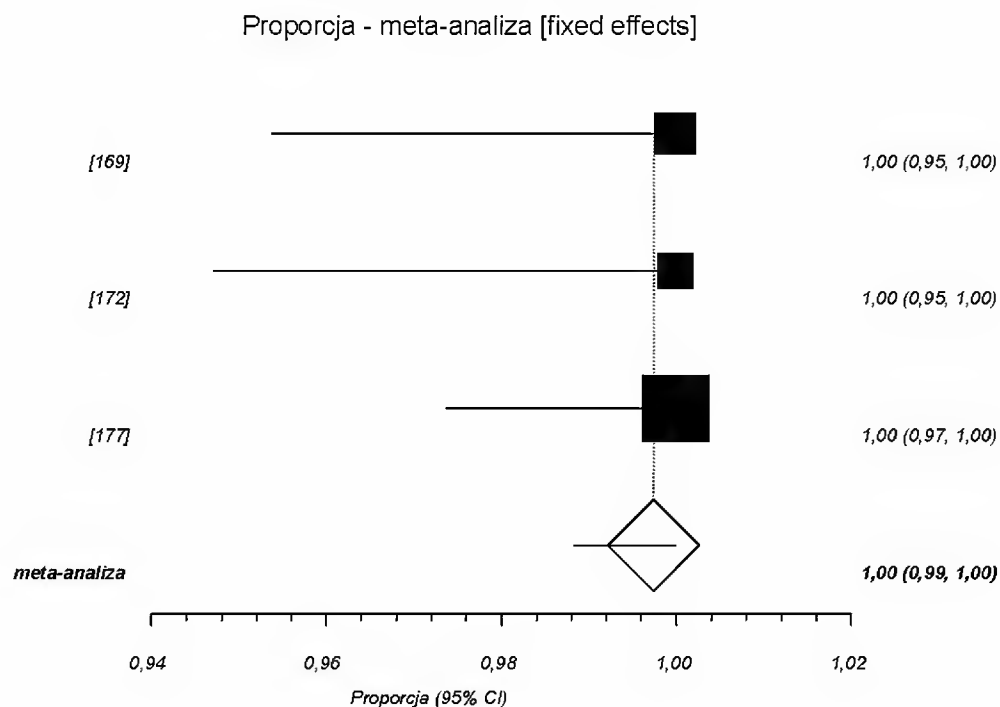


Wykres 156. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

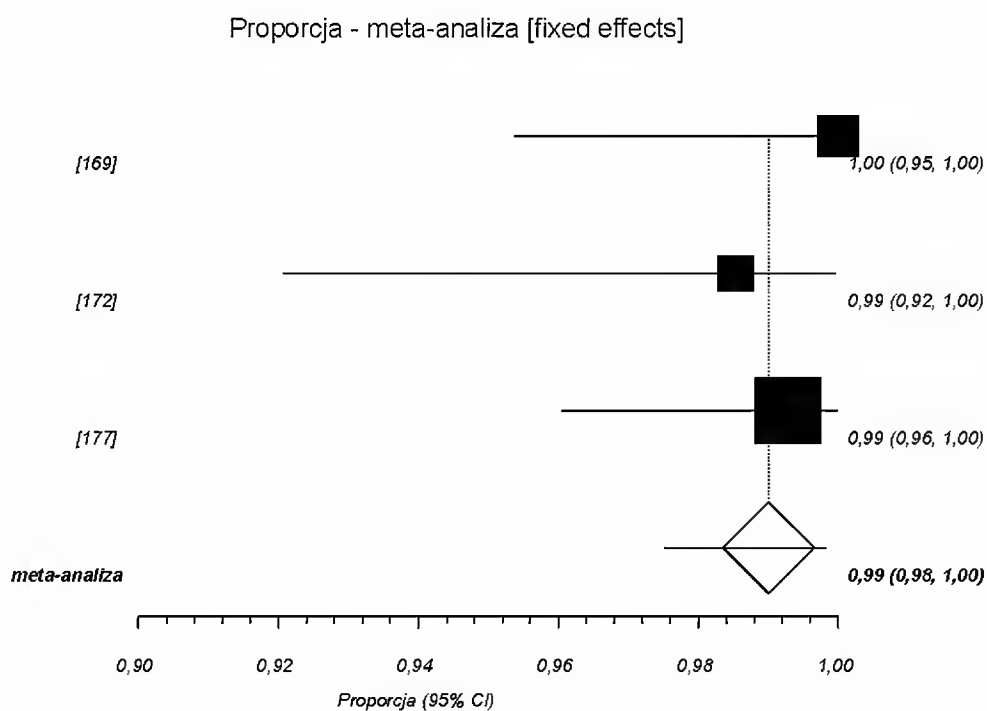
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań.



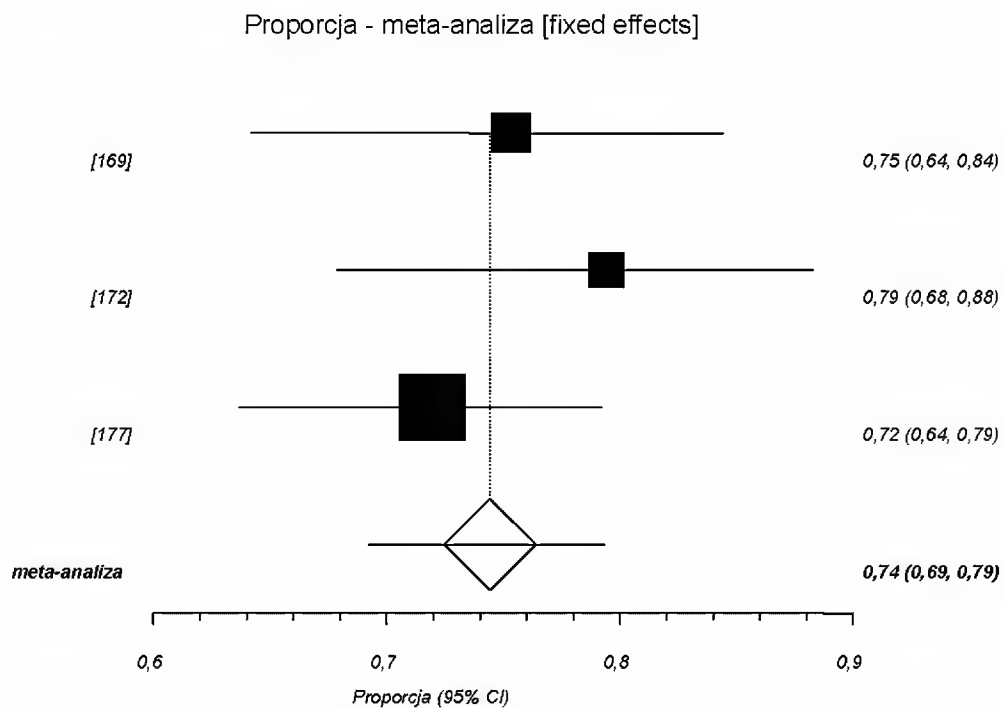
Wykres 157. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



Wykres 158. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

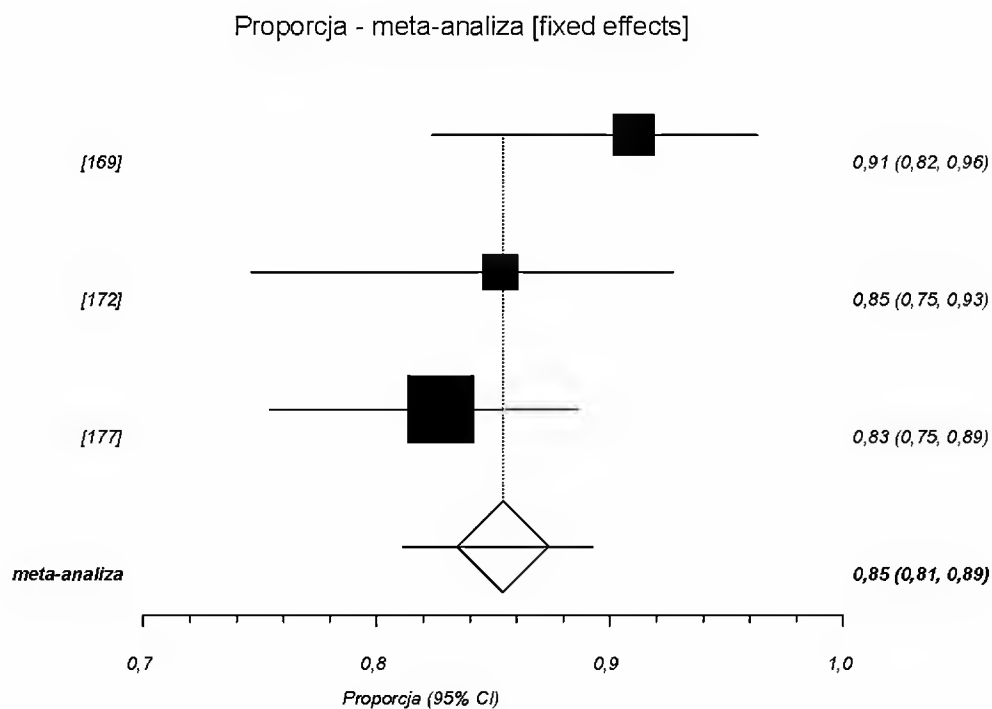


Wykres 159. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

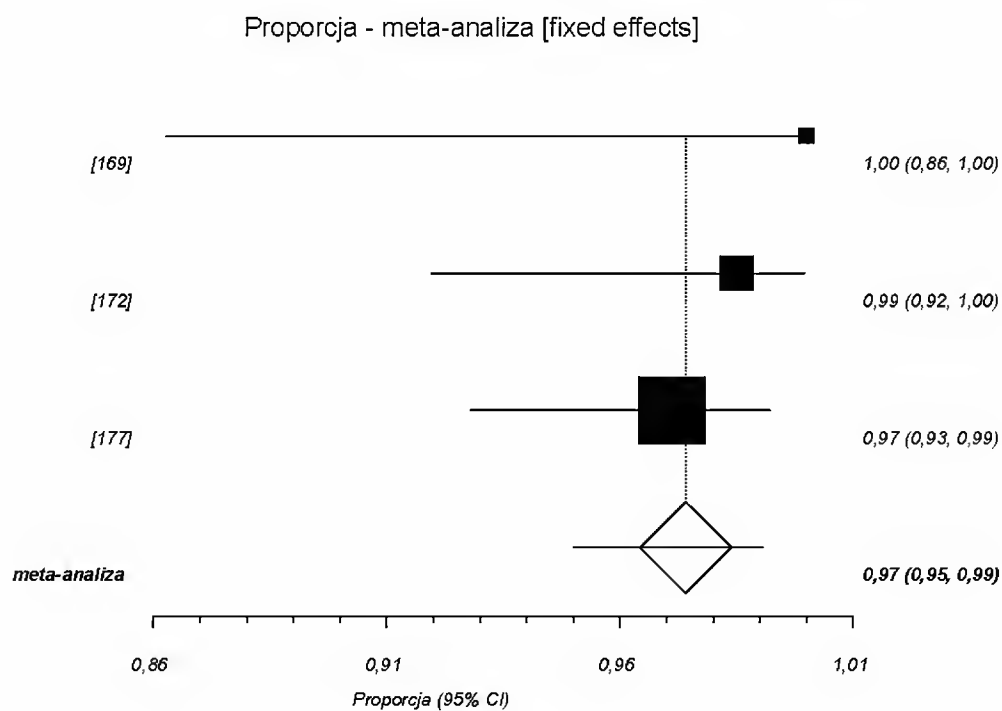


Wykres 160. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

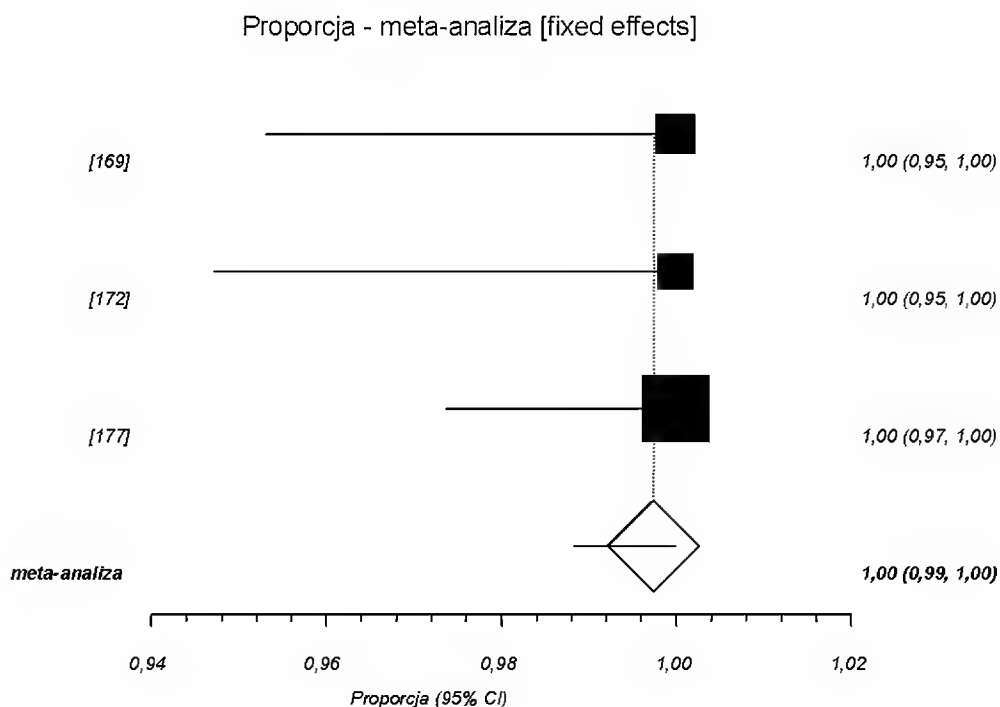
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań.



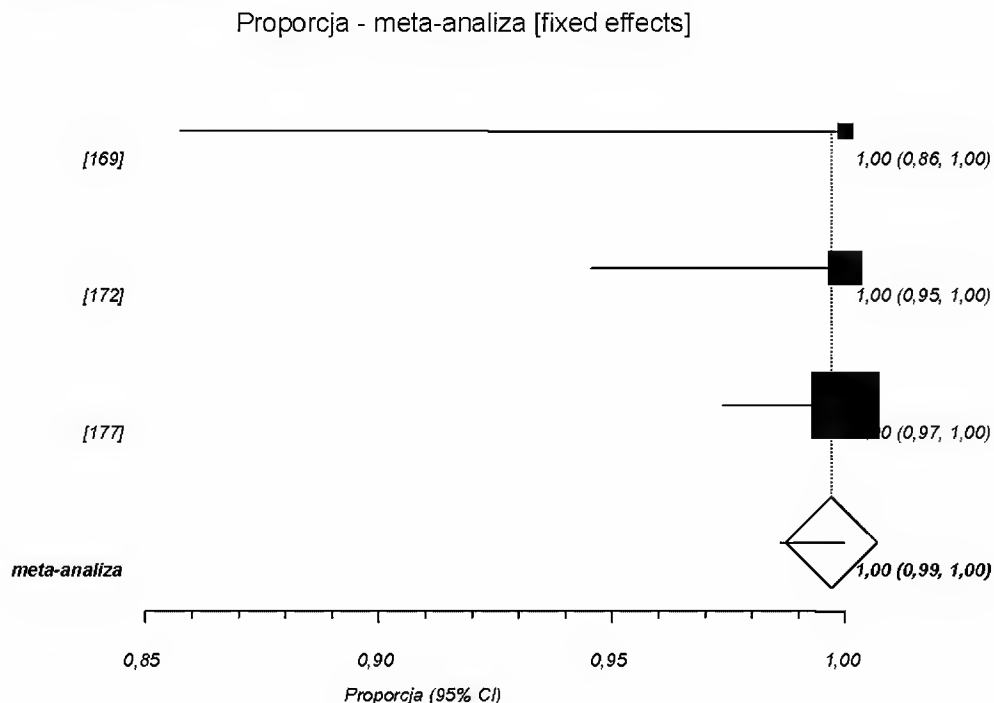
Wykres 161. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



Wykres 162. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

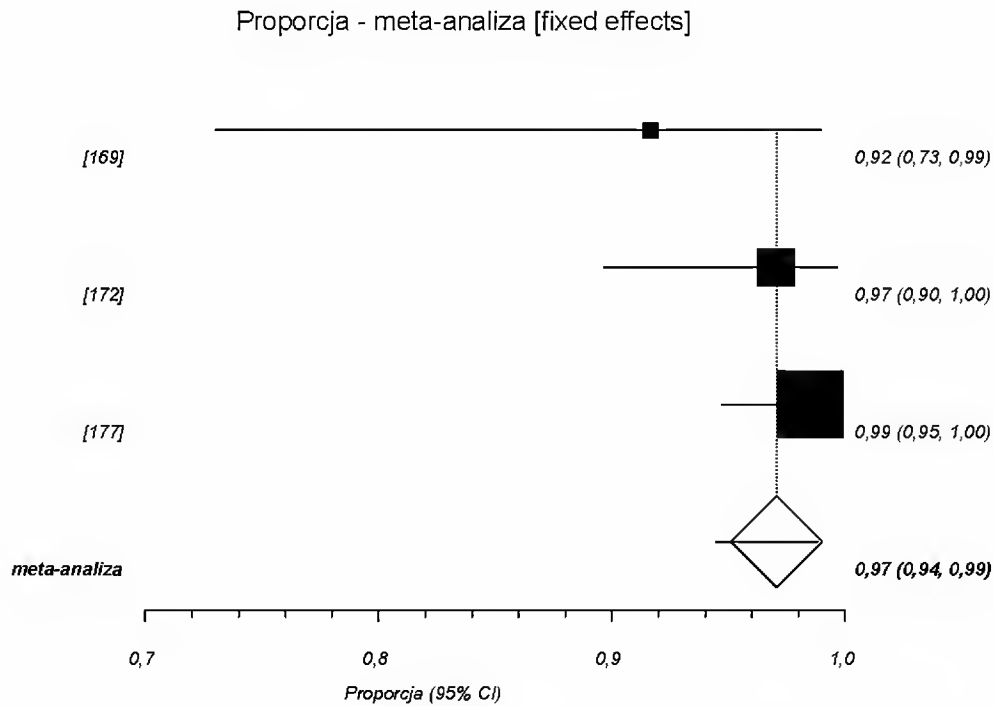


Wykres 163. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 5.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

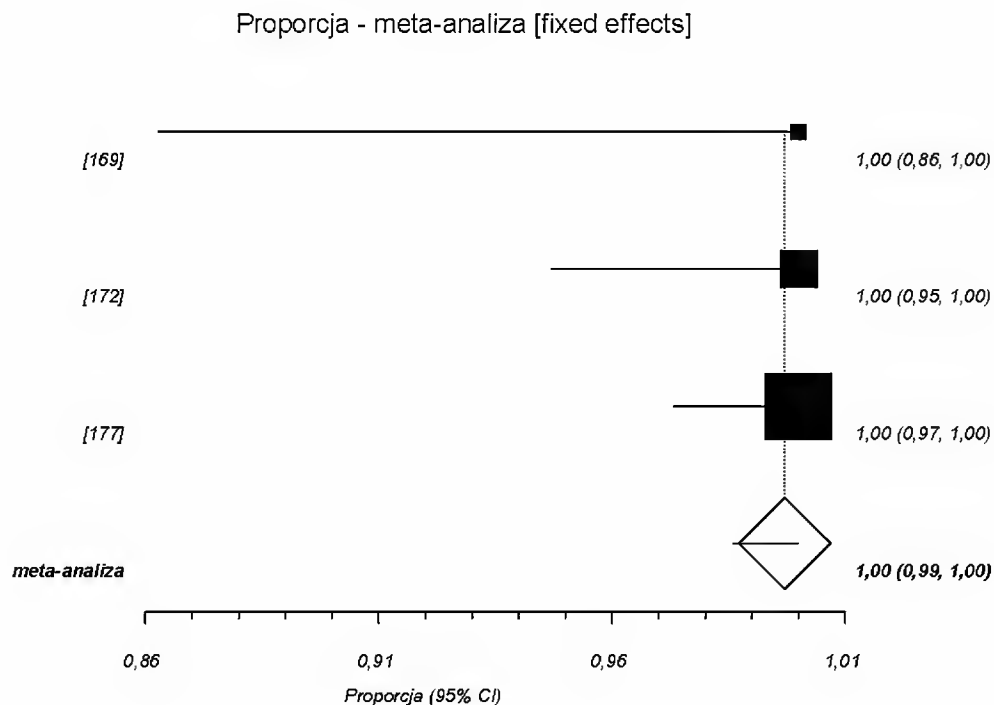


Wykres 164. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6B.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

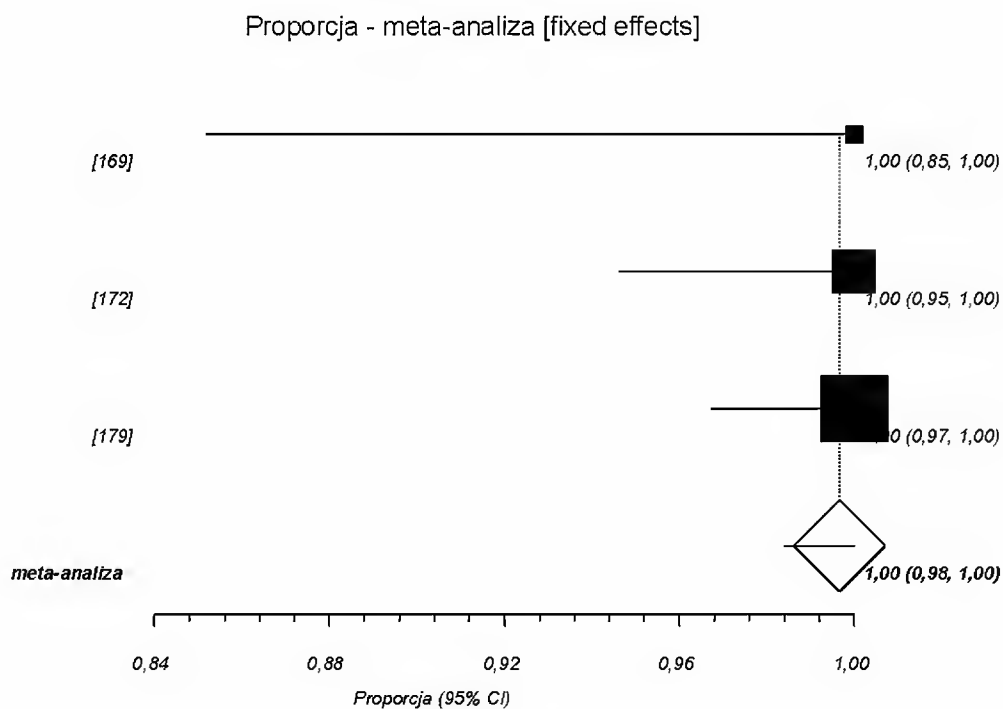
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań.



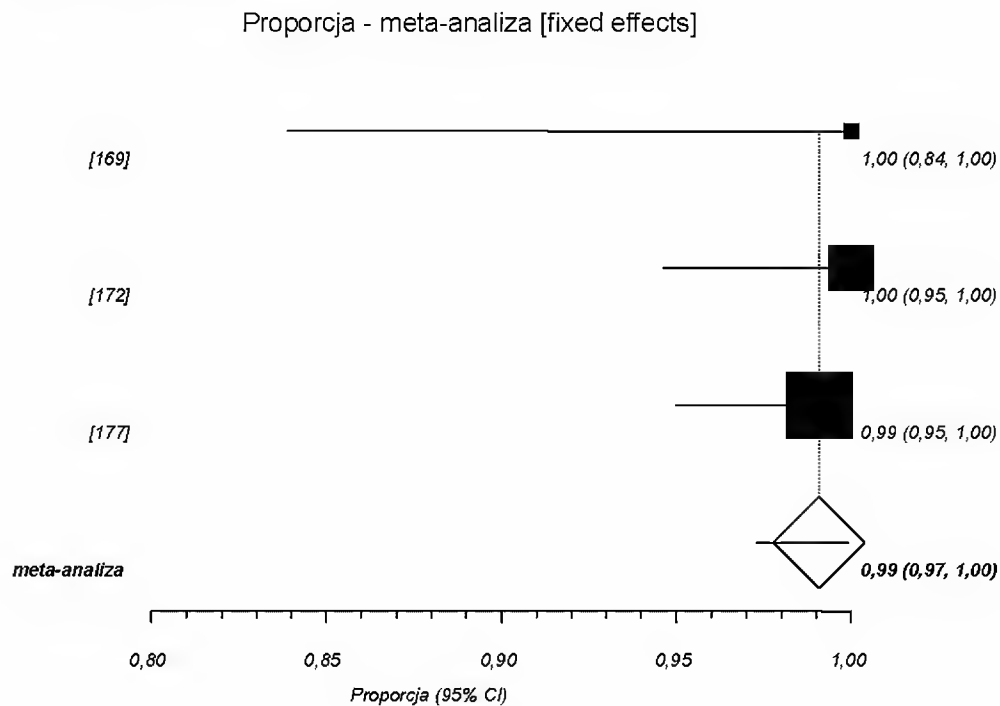
Wykres 165. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 7F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



Wykres 166. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

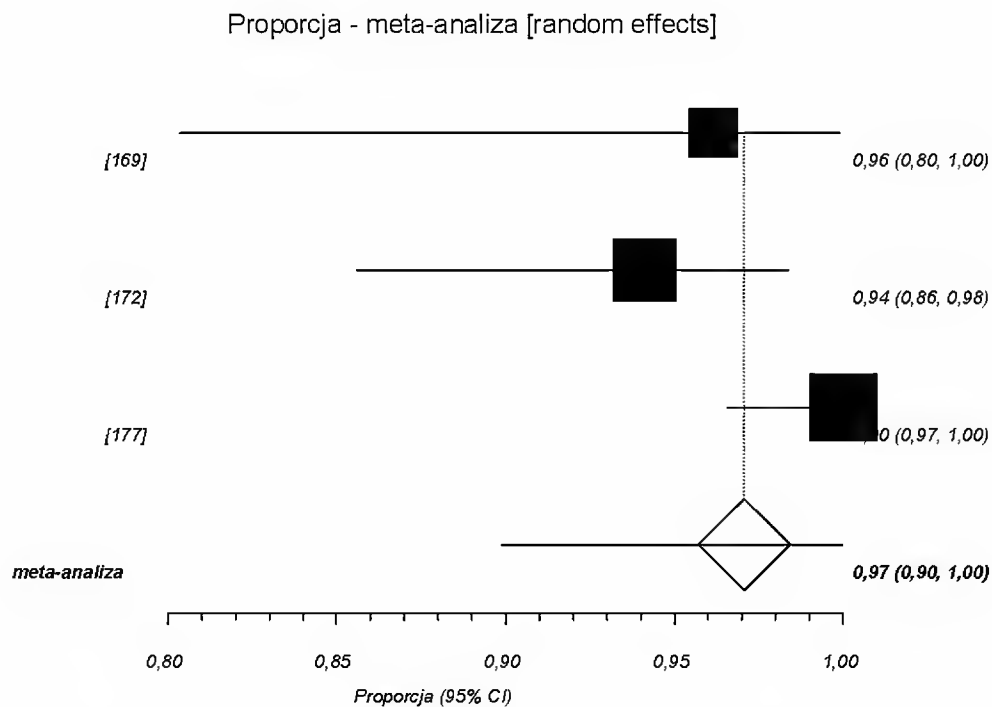


Wykres 167. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

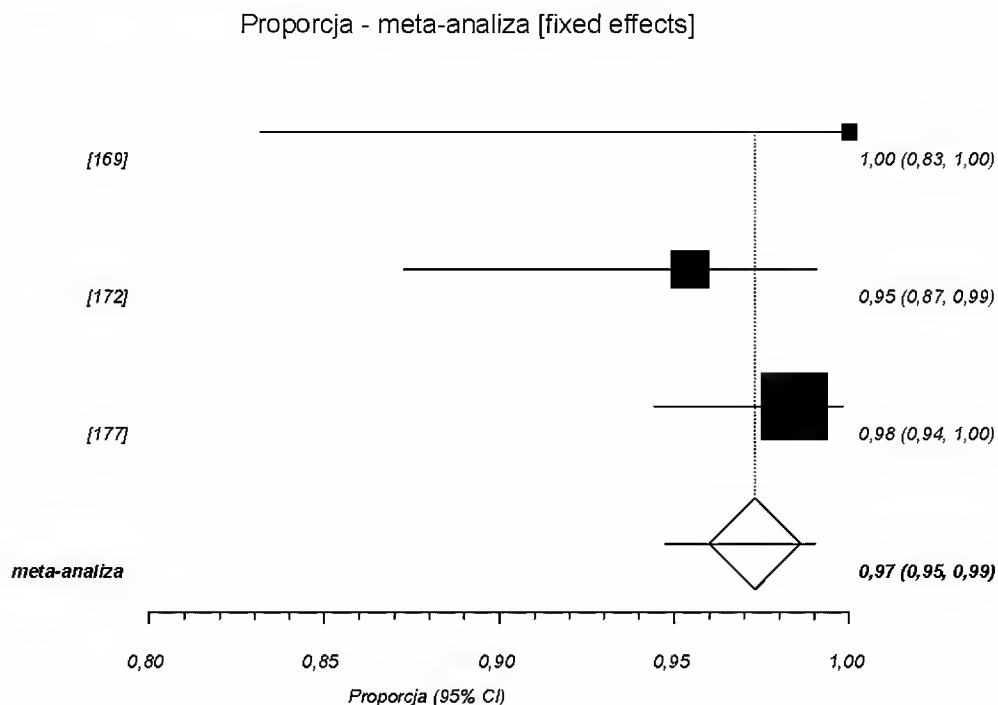


Wykres 168. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

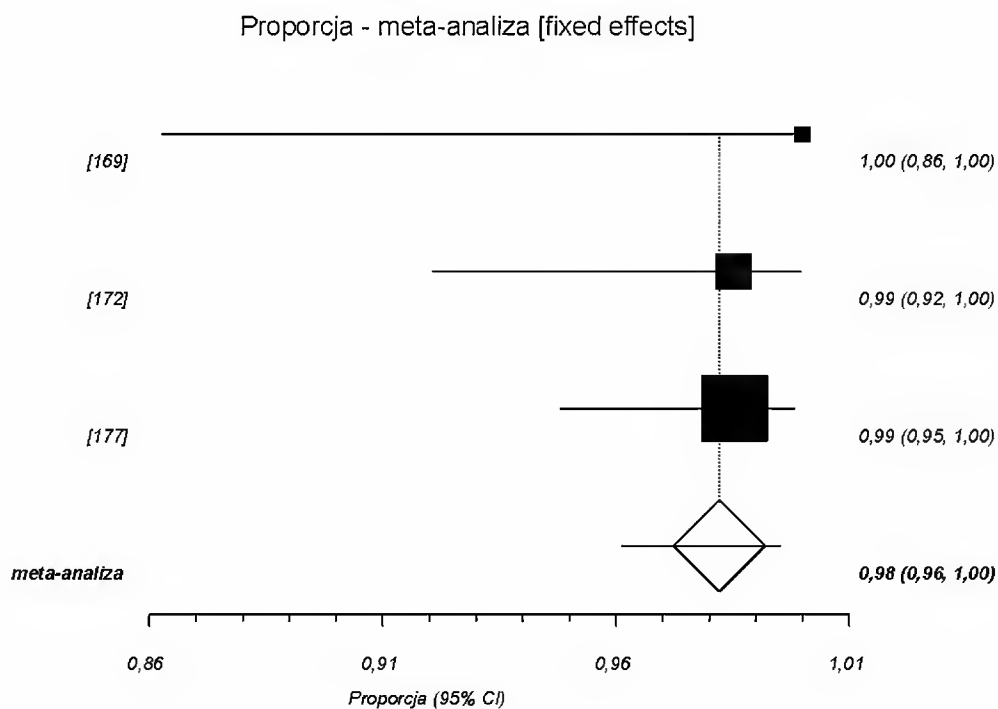
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań.



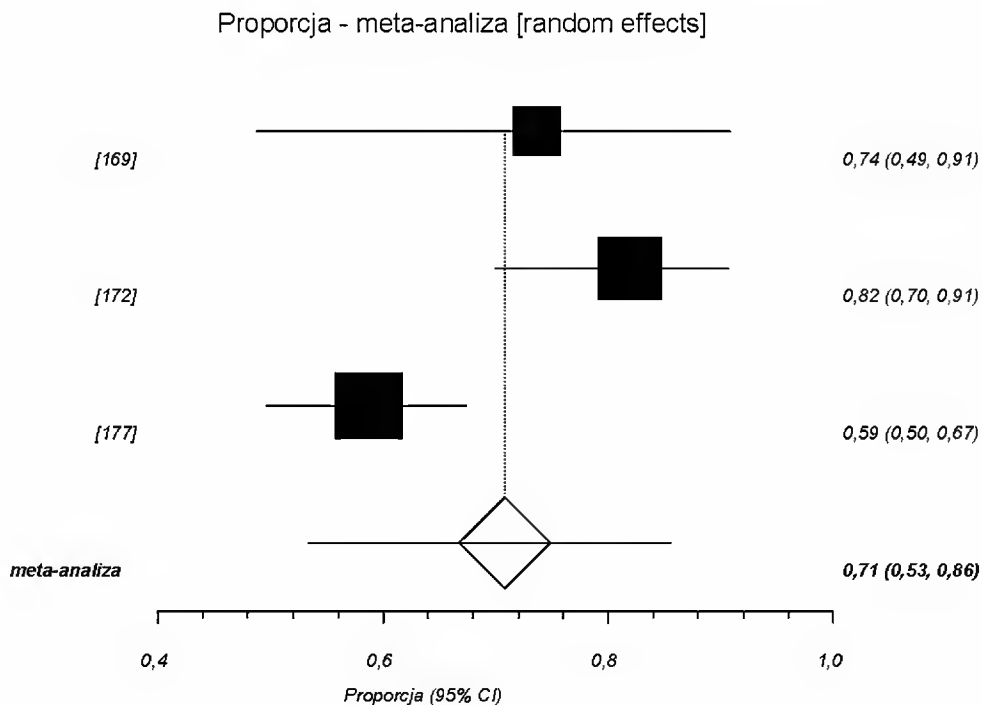
Wykres 169. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



Wykres 170. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

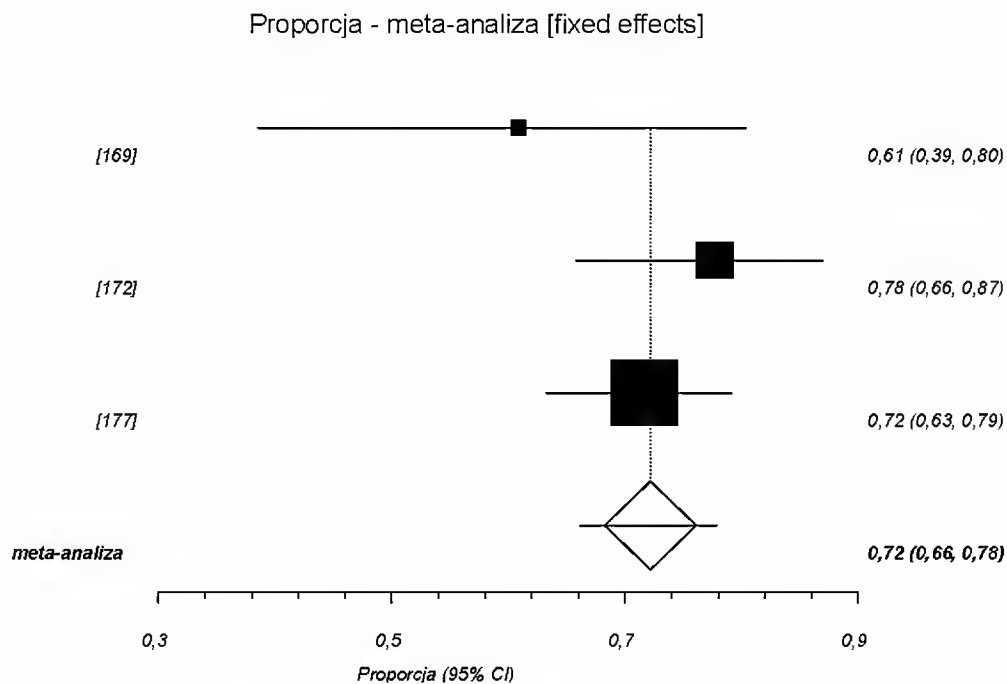


Wykres 171. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



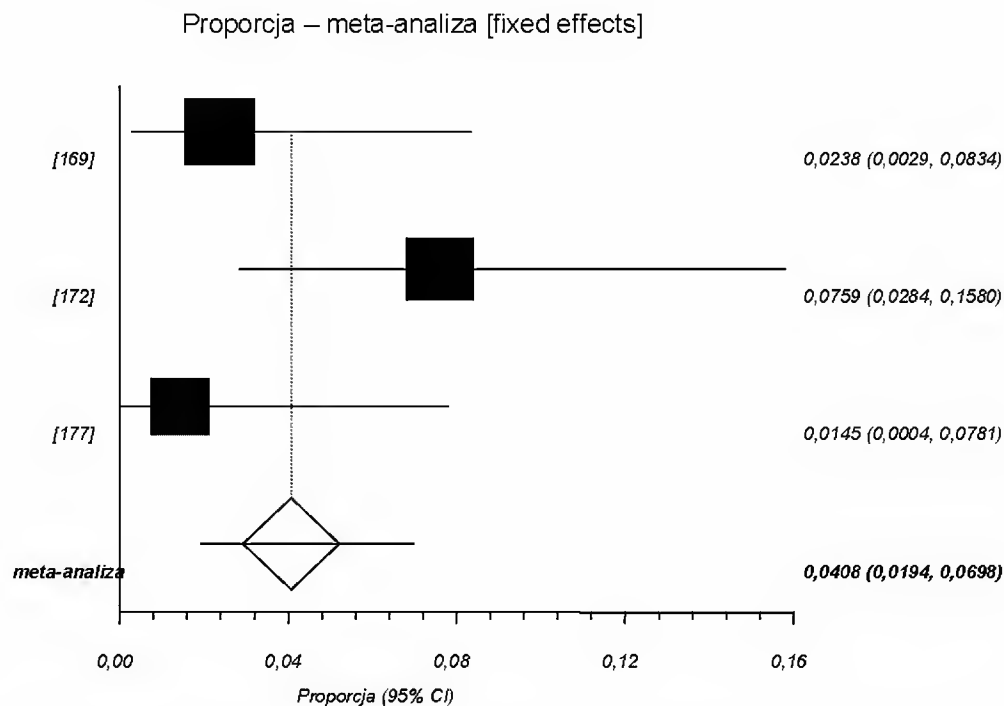
Wykres 172. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

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.

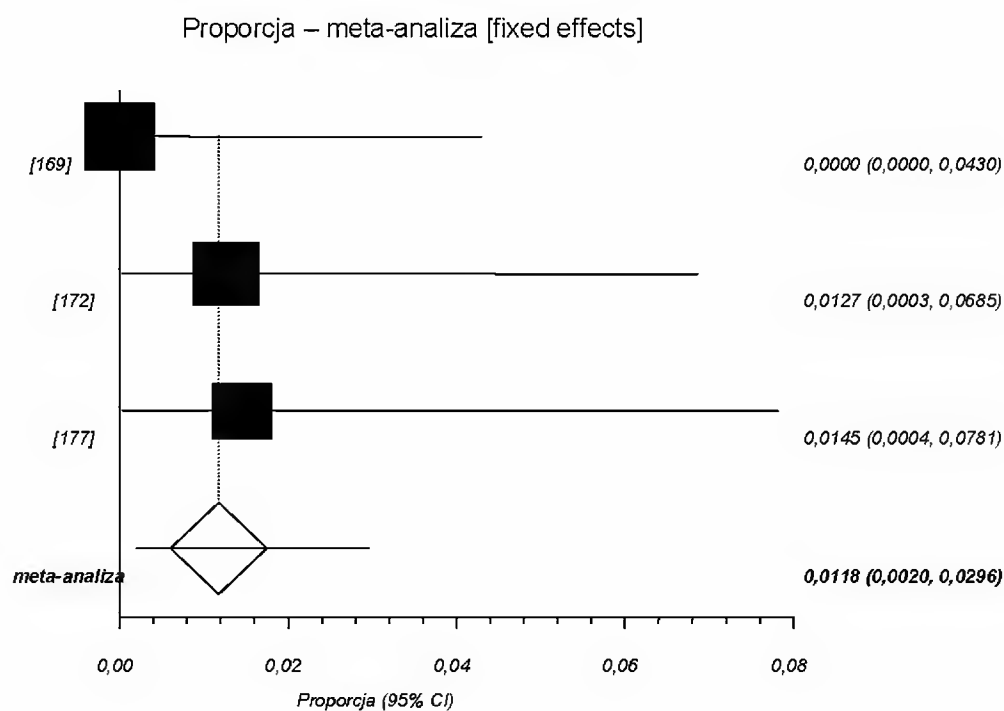


Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1

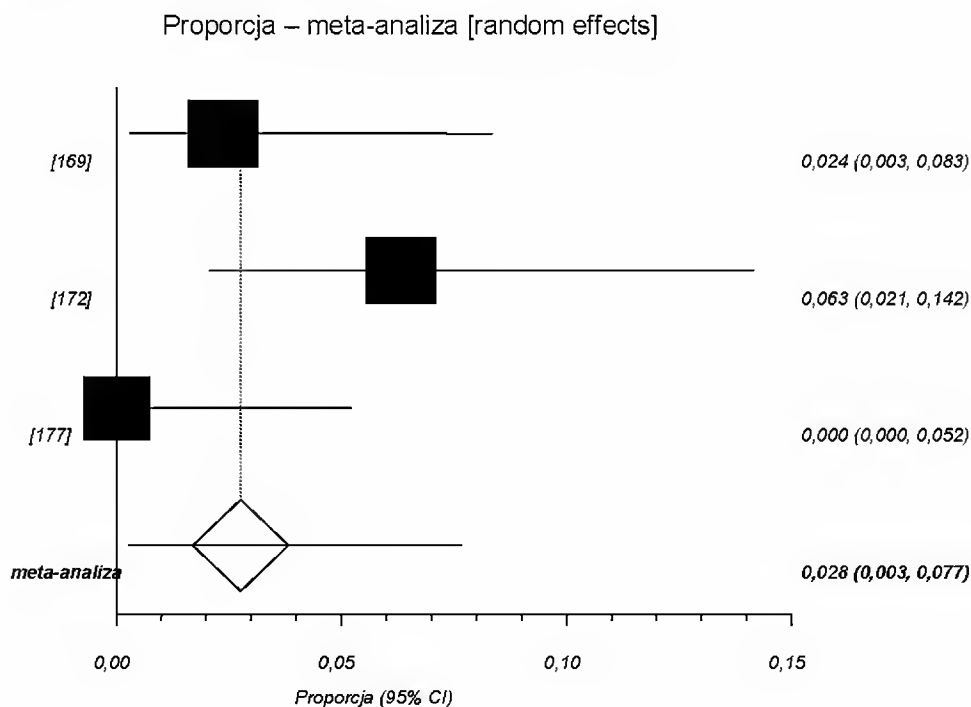
Wykres 173. Ryzyko rezygnacji z udziału w badniu (ogółem); profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.



Wykres 174. Ryzyko rezygnacji z udziału w badniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.

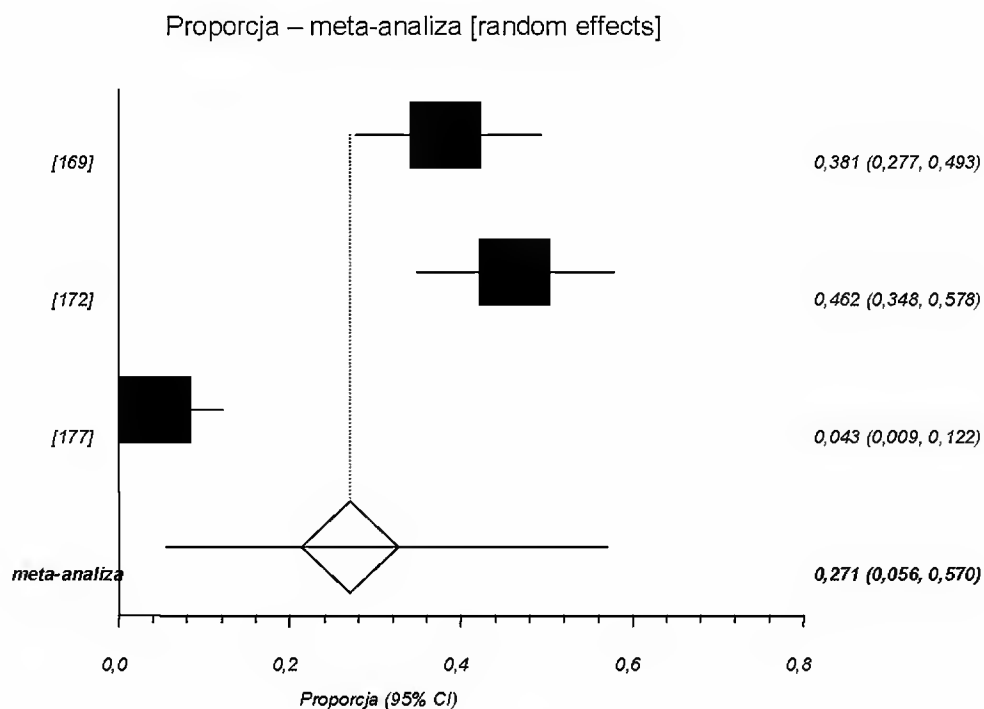


Wykres 175. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z innych przyczyn; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.

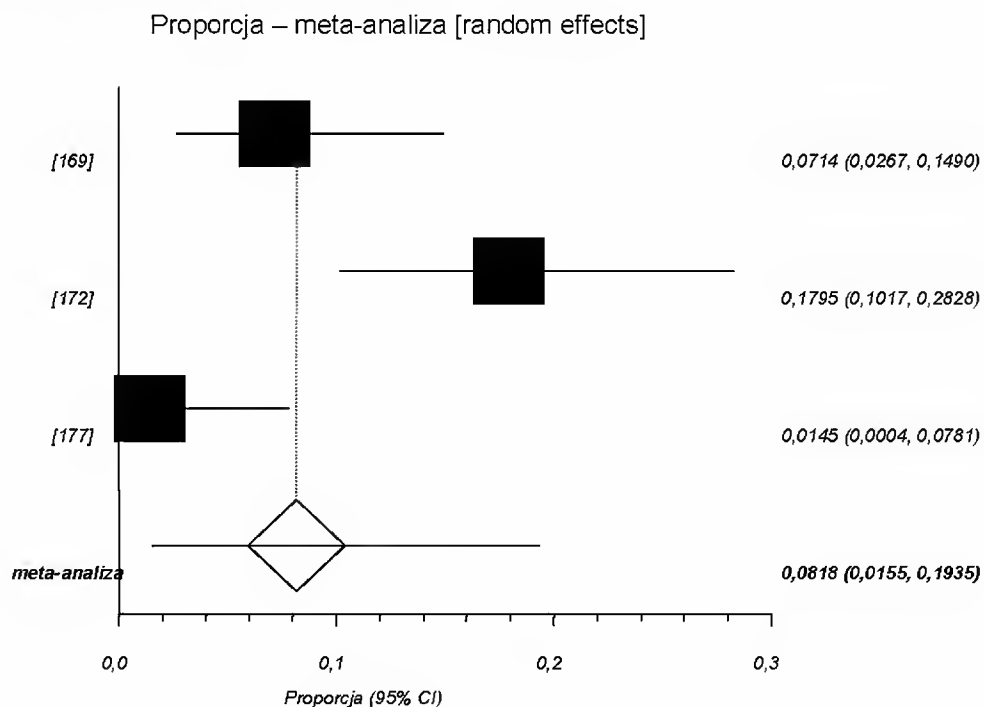


Wykres 176. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ogółem); profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.

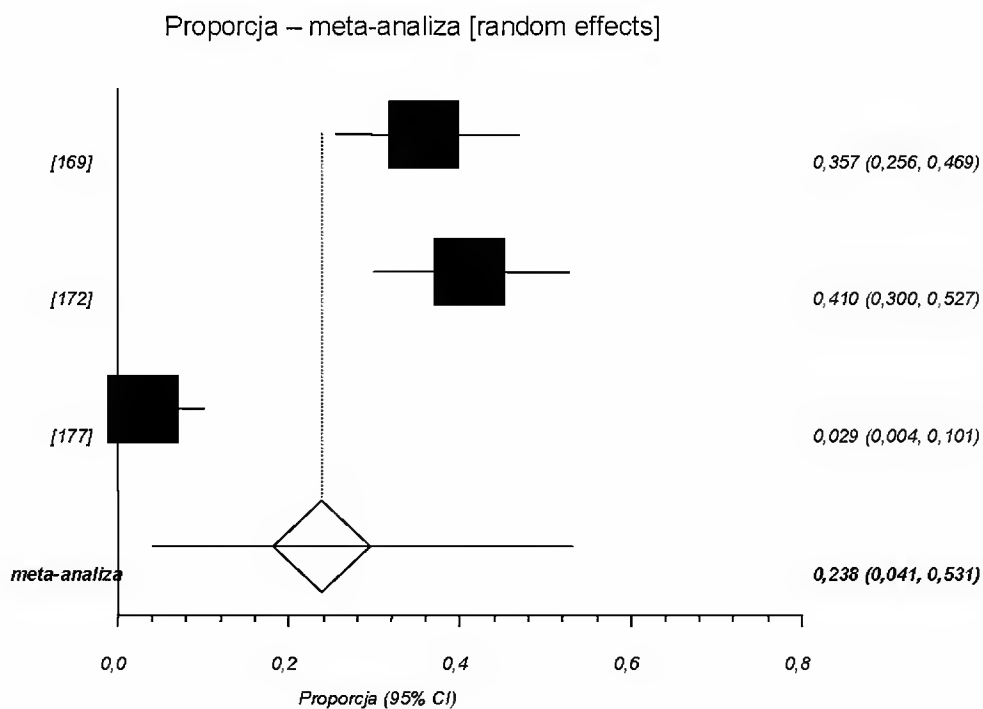
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciwpneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciwpneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań.



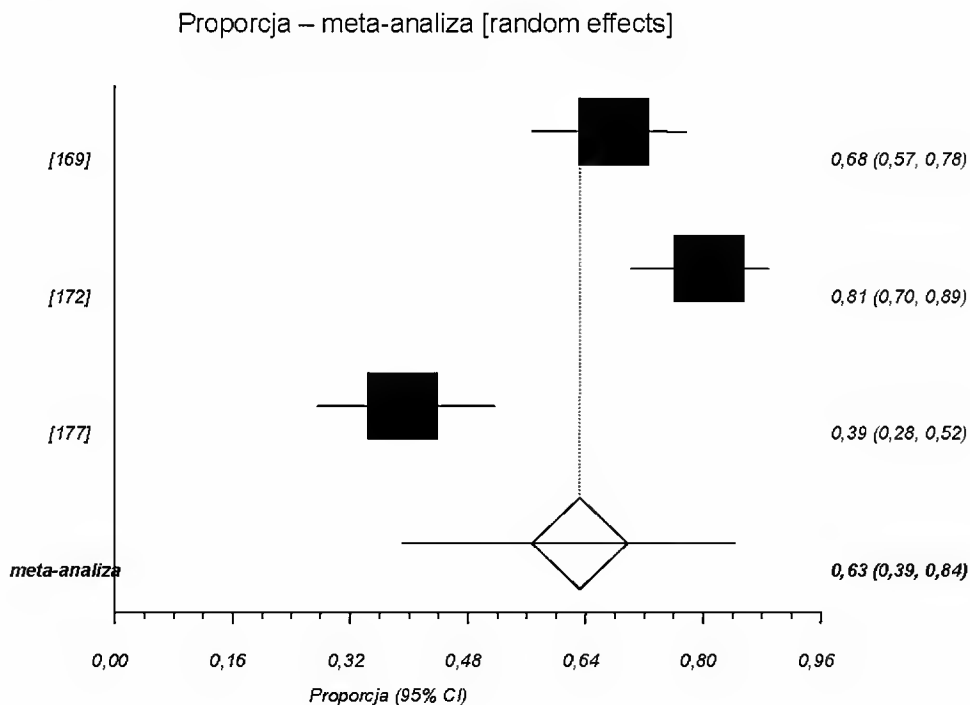
Wykres 177. Ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.



Wykres 178. Ryzyko wystąpienia miejscowych działań niepożądanych; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.

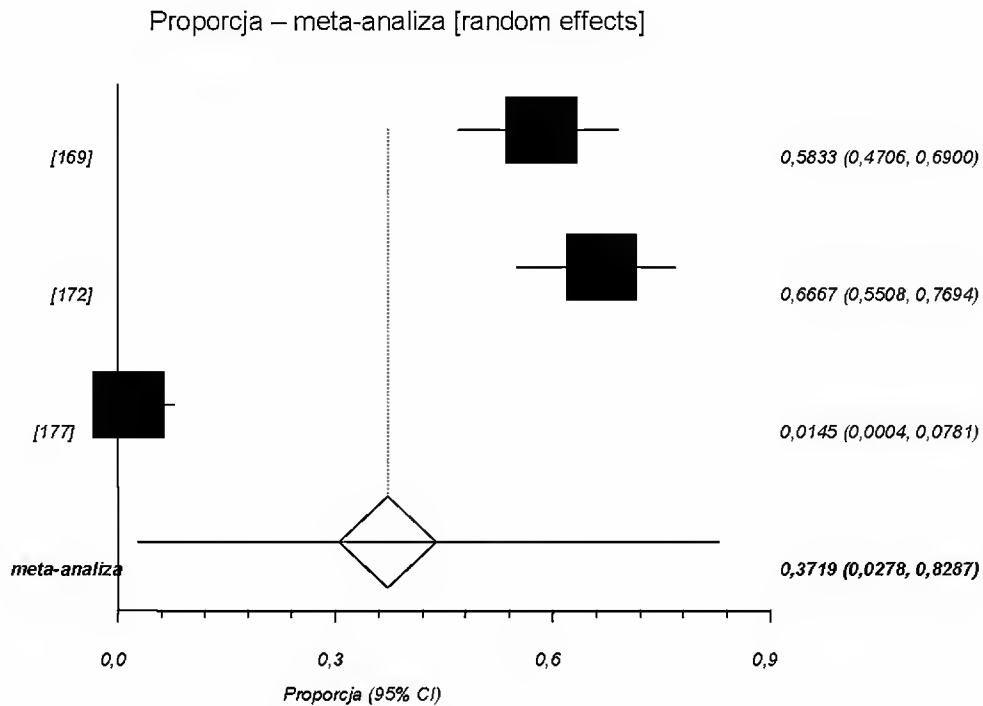


Wykres 179. Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.

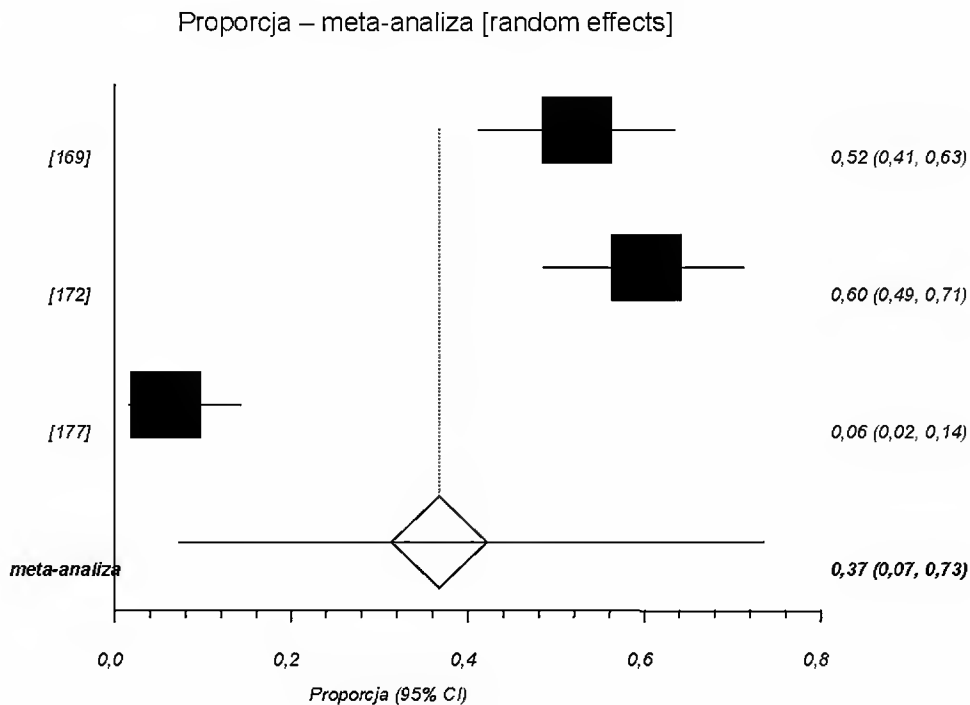


Wykres 180. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.

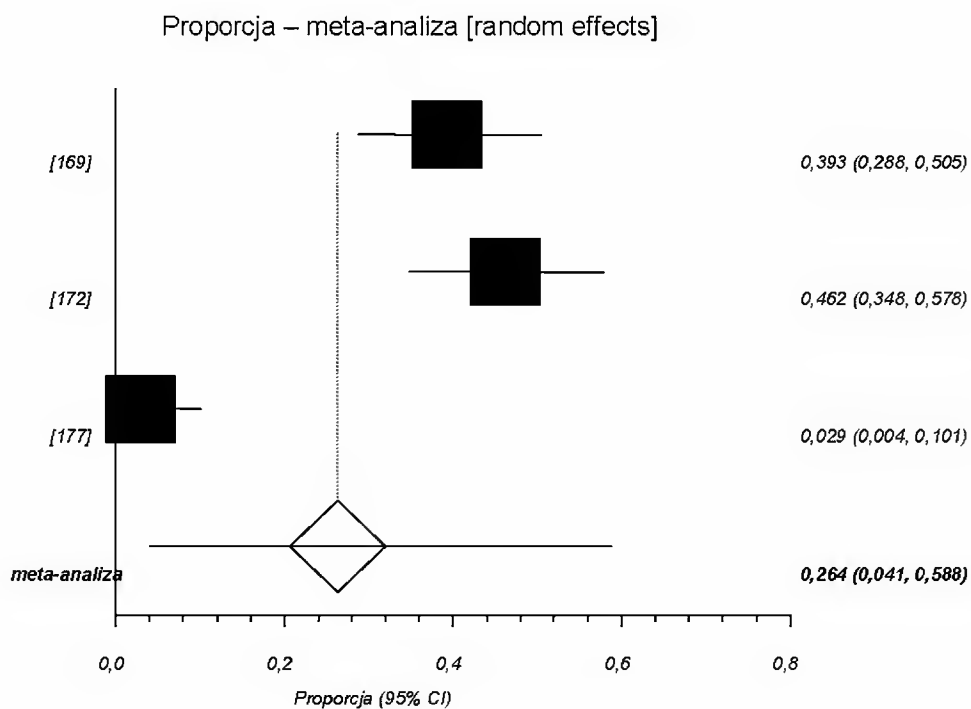
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciwpneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciwpneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań.



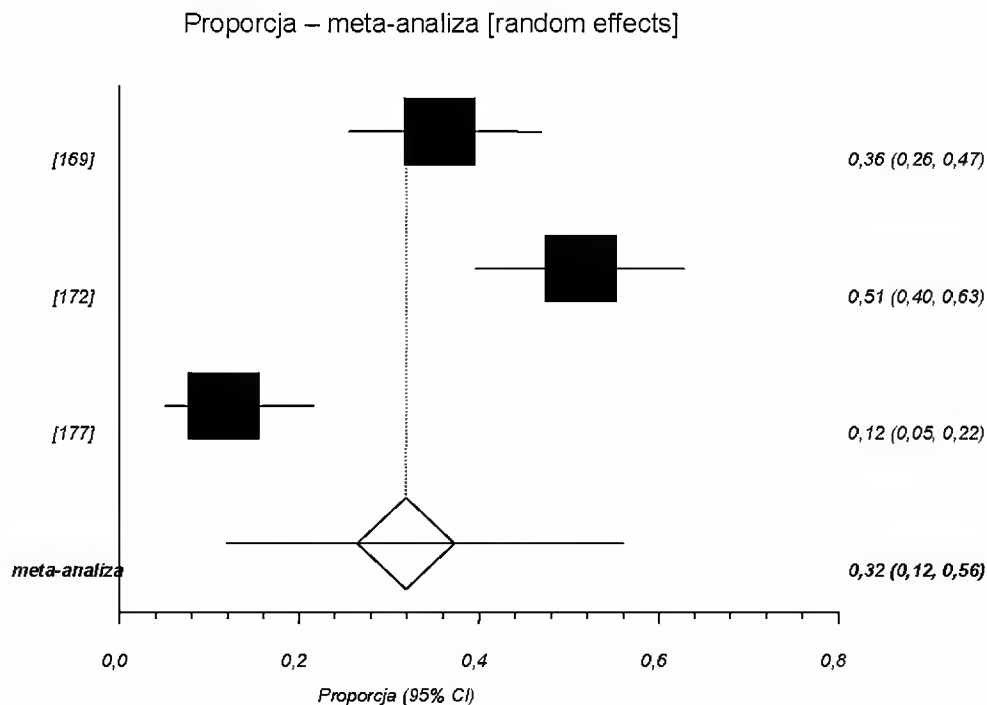
Wykres 181. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.



Wykres 182. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.

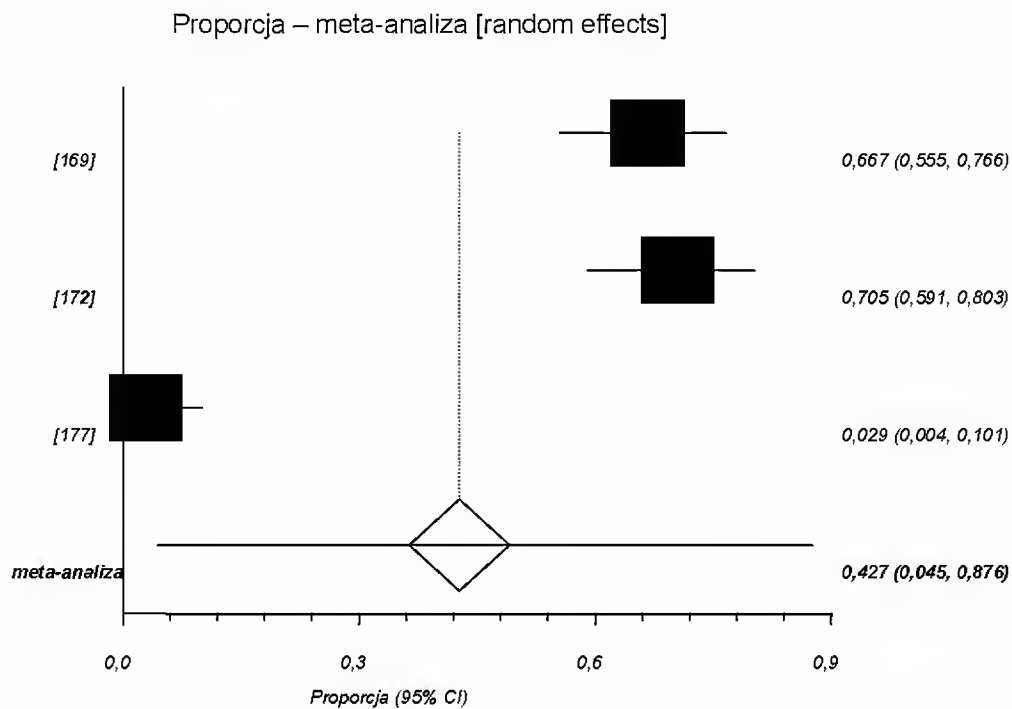


Wykres 183. Ryzyko wystąpienia gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.

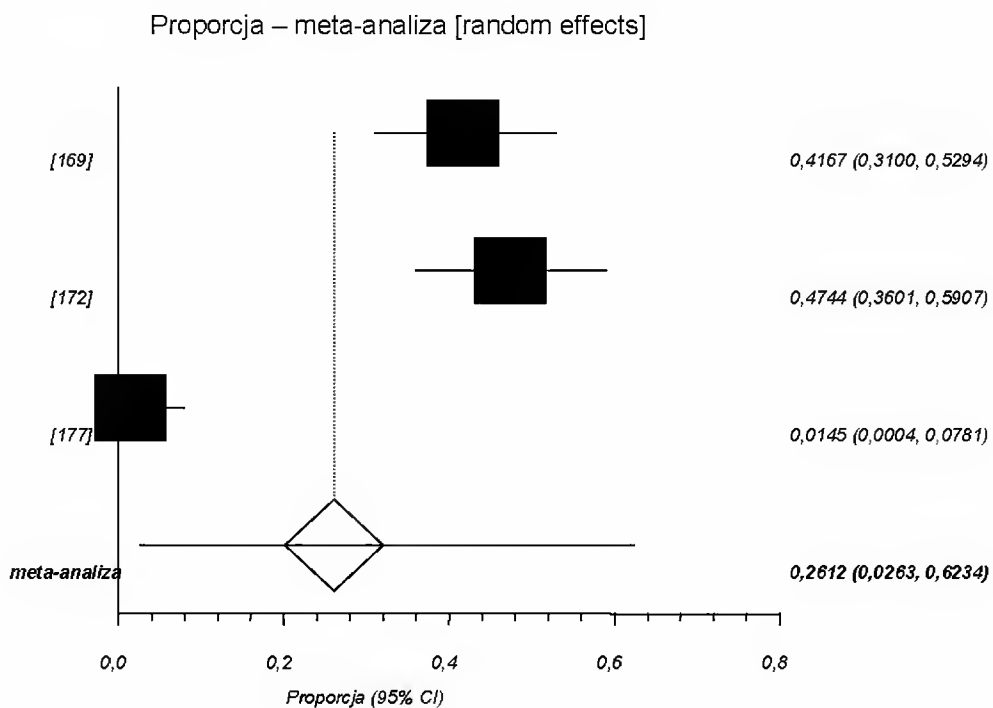


Wykres 184. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.

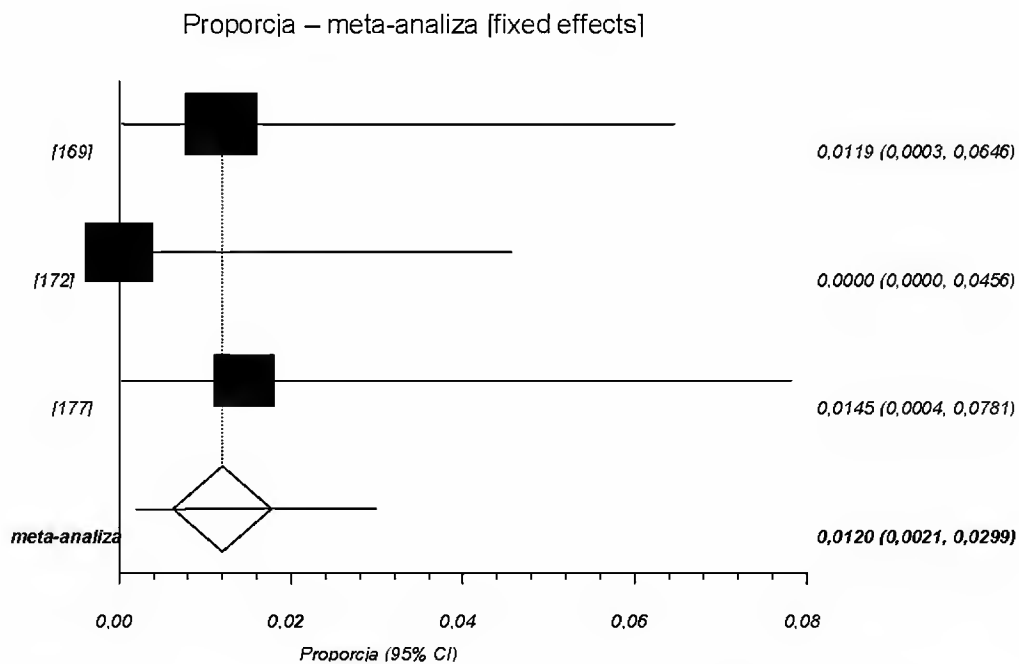
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix[®], PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13[®], PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny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



Wykres 185. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.

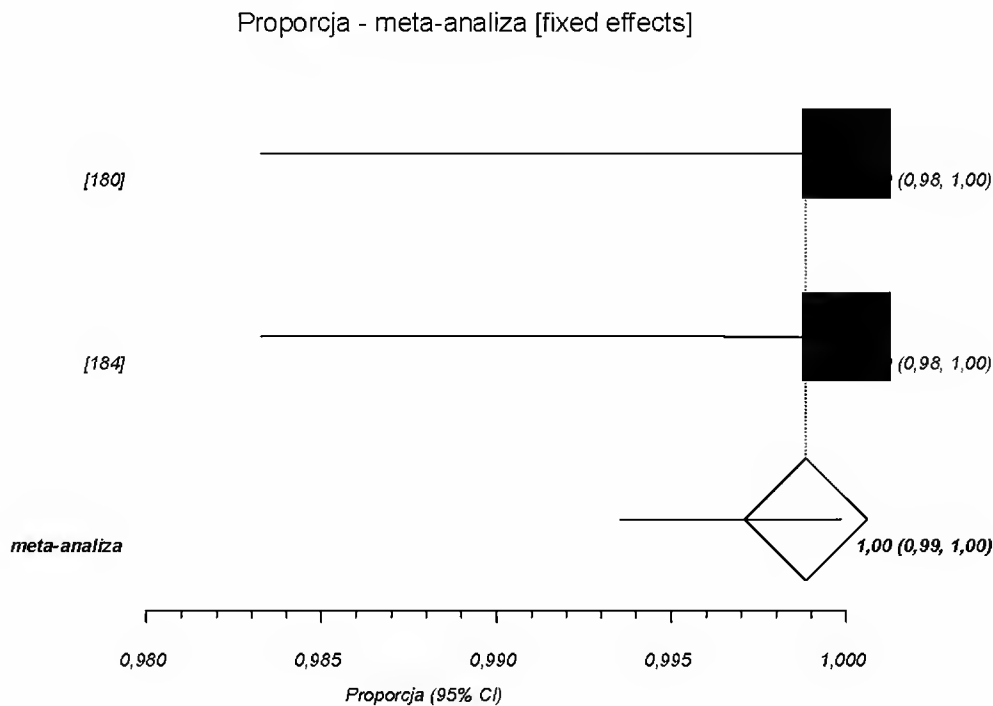


Wykres 186. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.



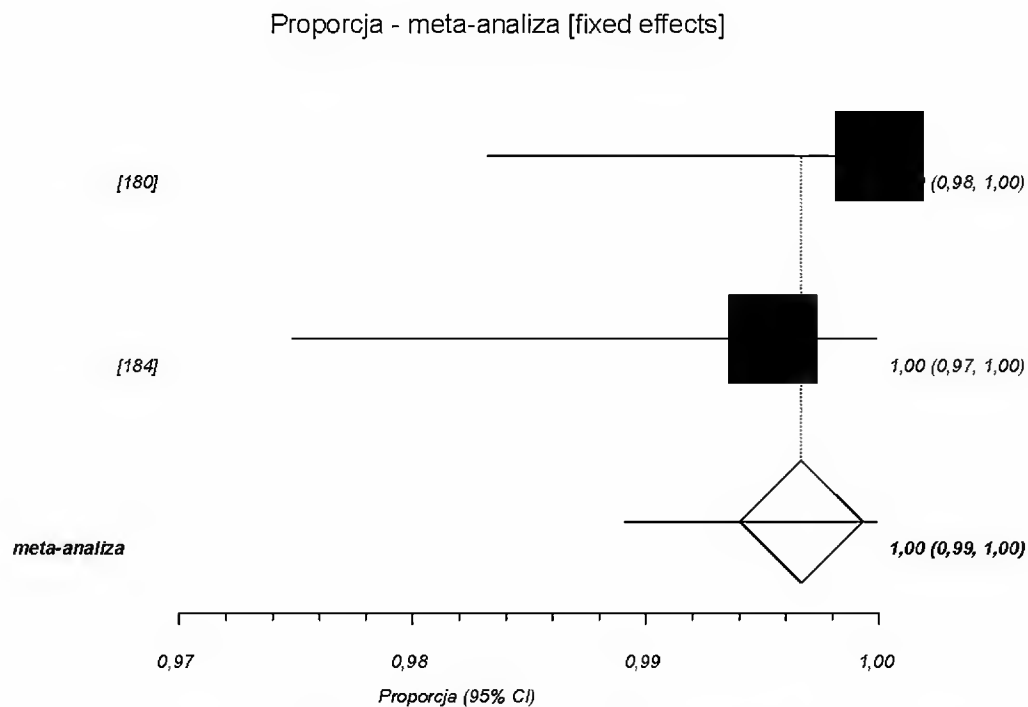
Analiza immunogenności szczepionki 10-walentnej PHiD-CV w schemacie szczepień 3+0

Wykres 187. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

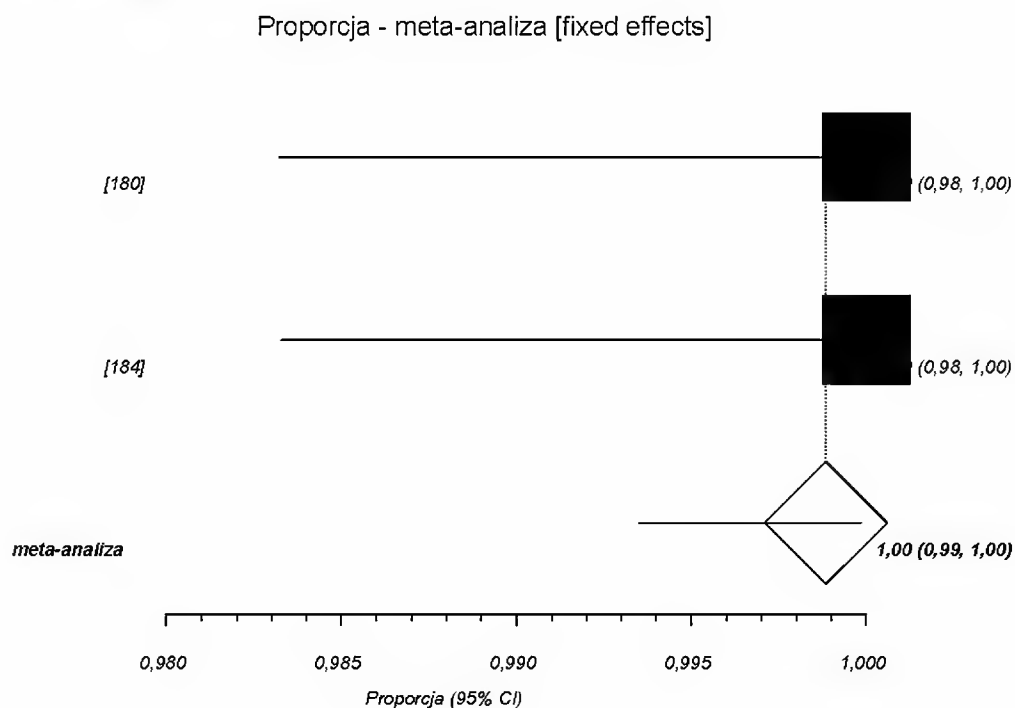


Wykres 188. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

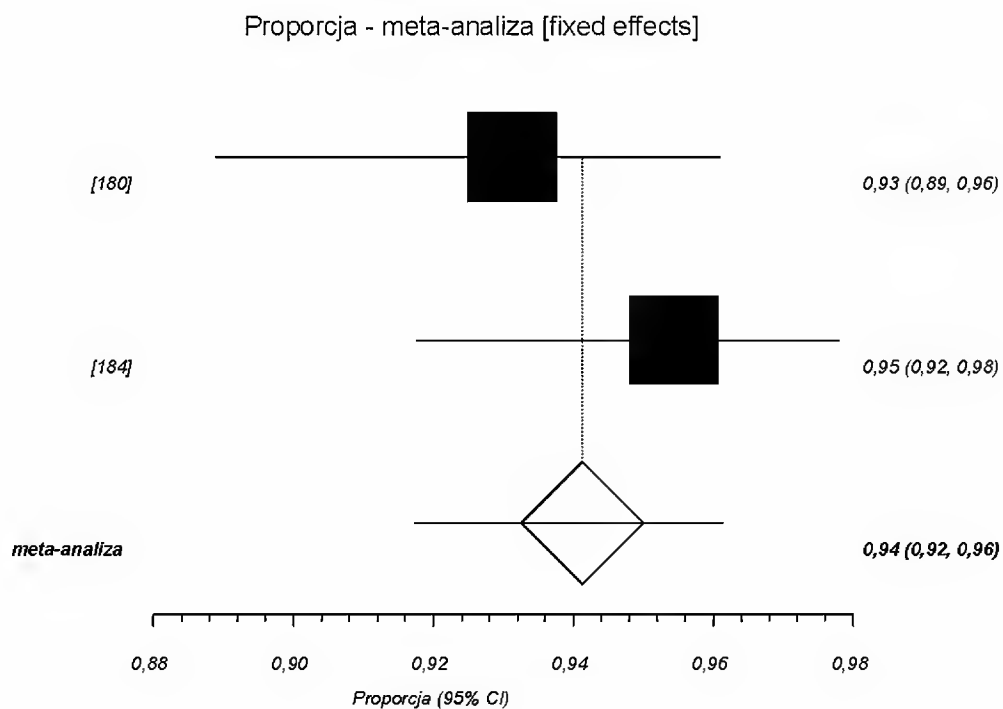
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań.



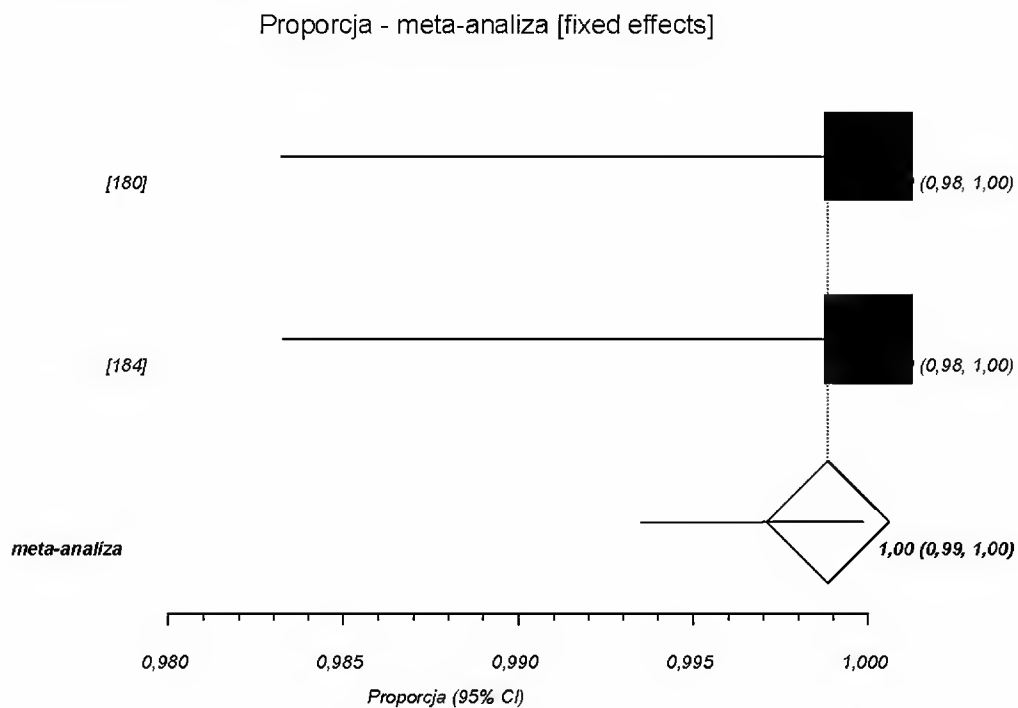
Wykres 189. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 5.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



Wykres 190. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6B.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

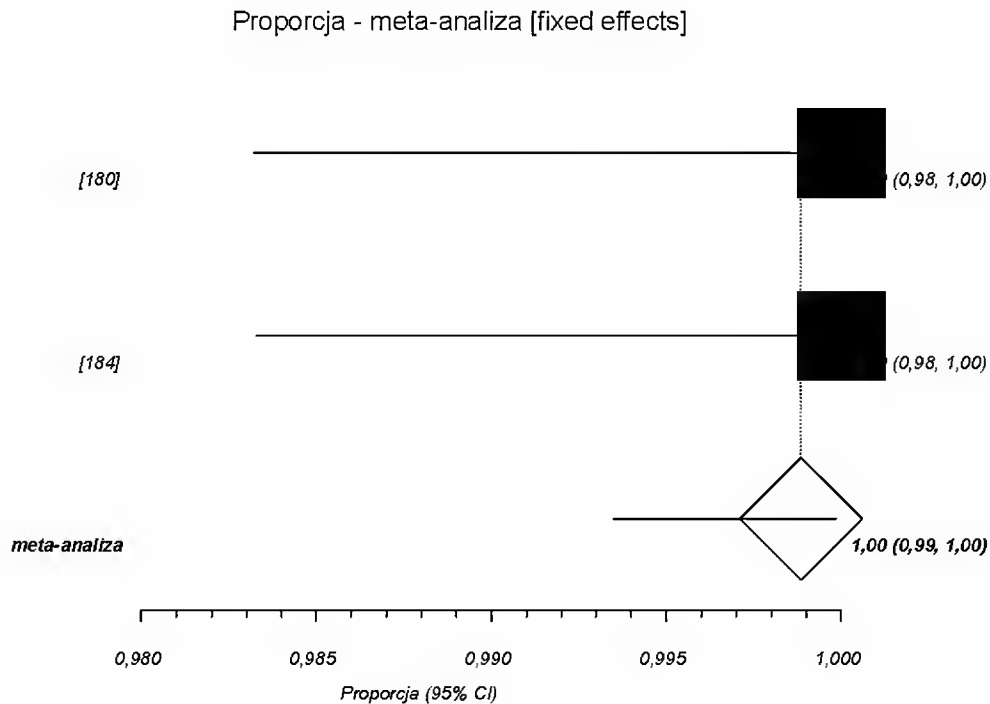


Wykres 191. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 7F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

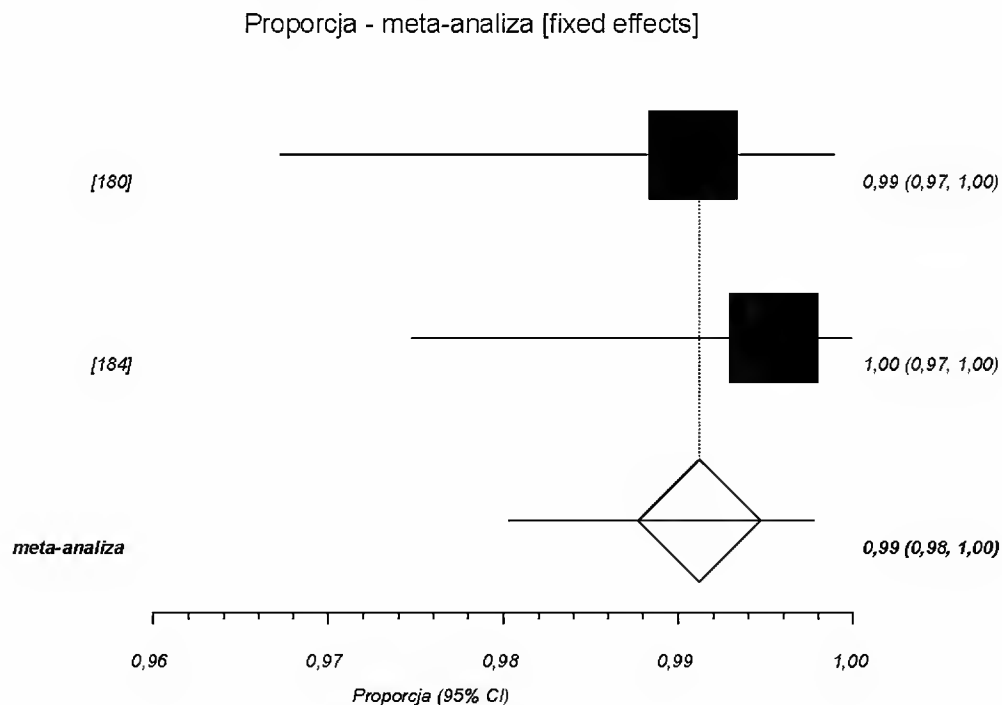


Wykres 192. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

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.

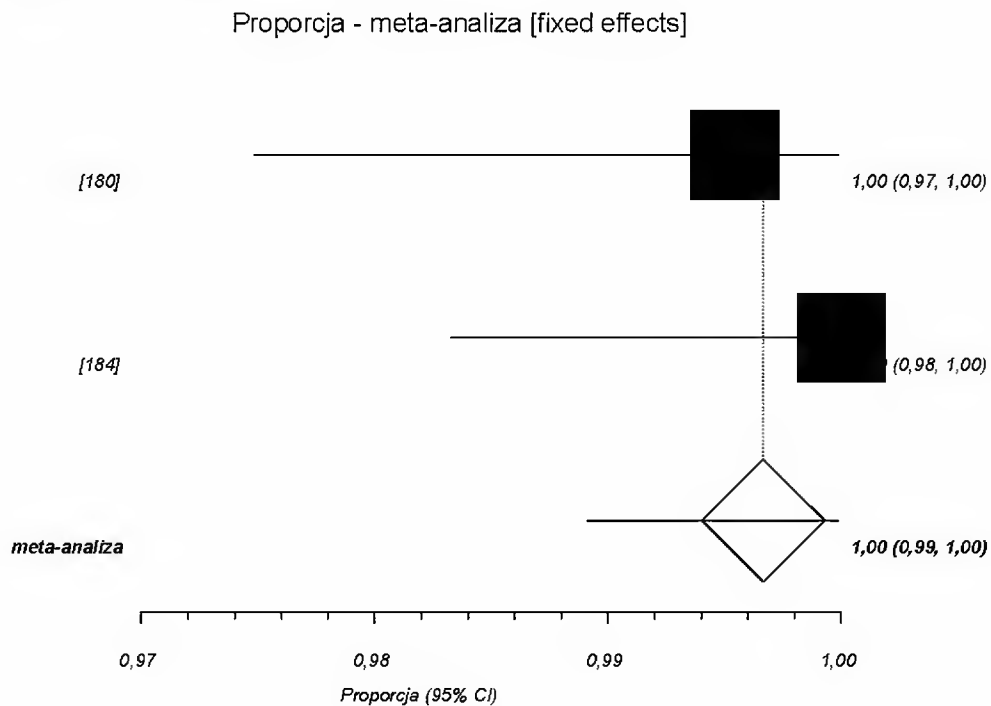


Wykres 193. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

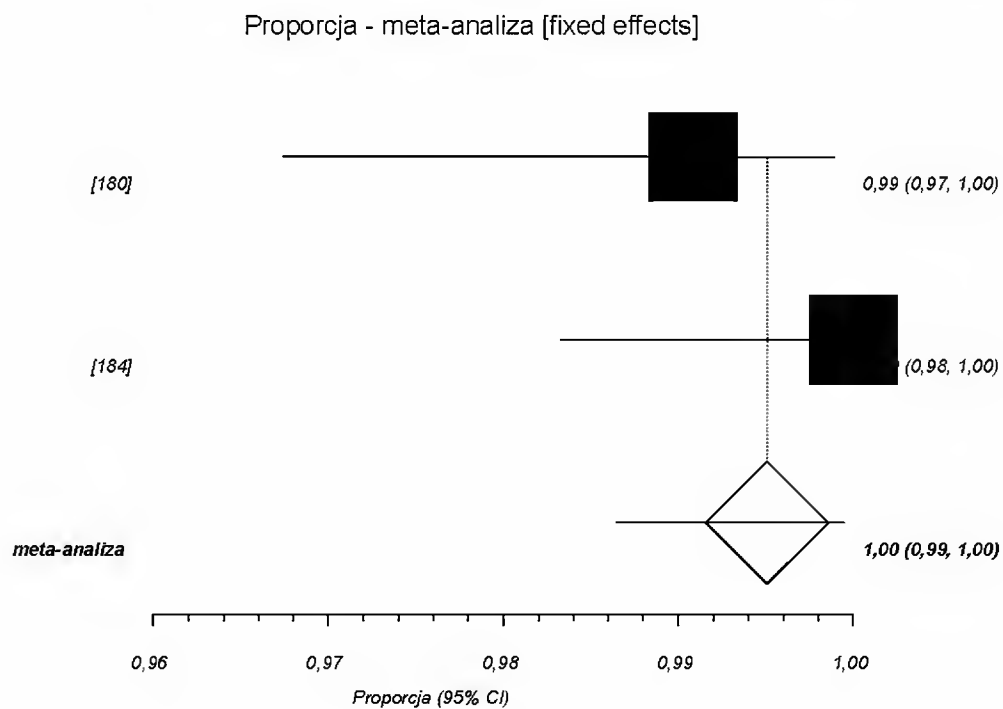


Wykres 194. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1

miesiąc po ostatnim szczepieniu.



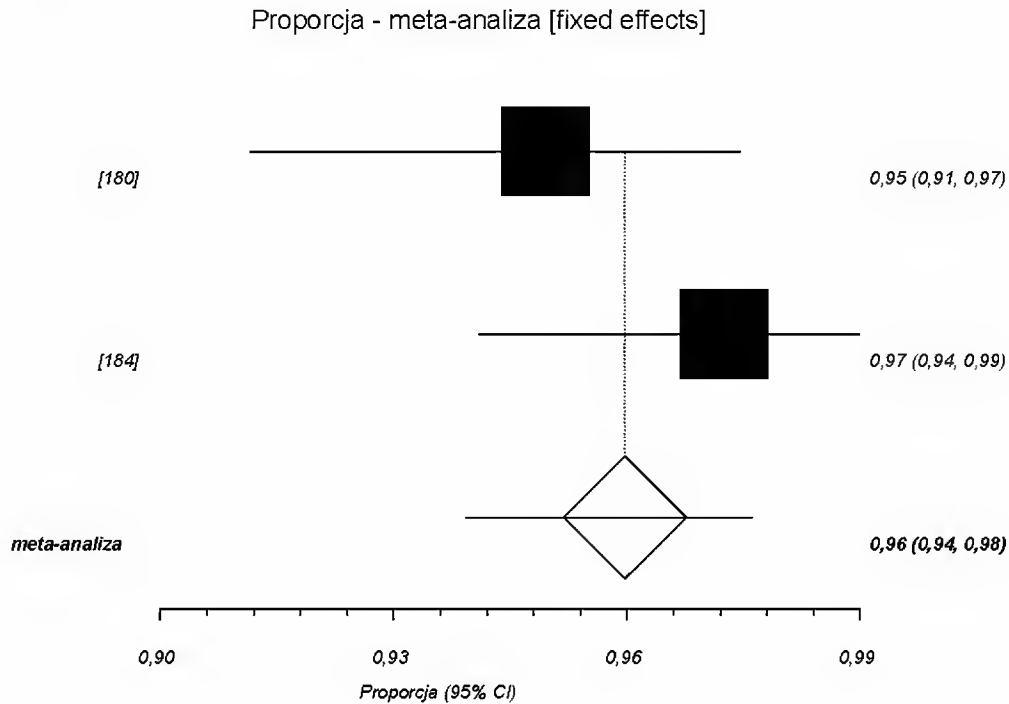
Wykres 195. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



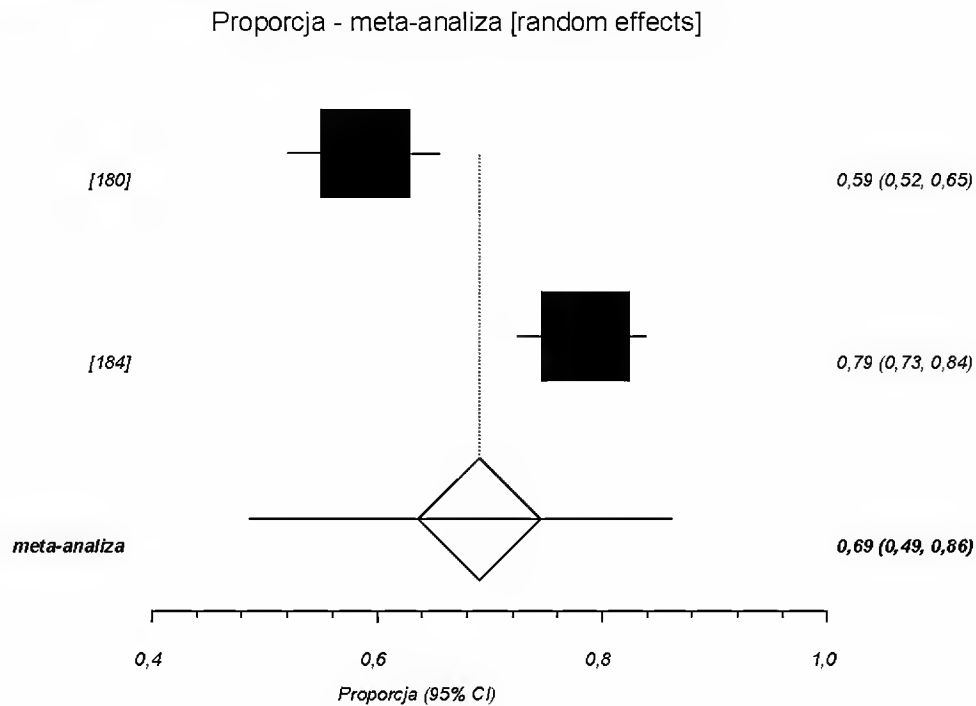
Wykres 196. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1

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.

miesiąc po ostatnim szczepieniu.

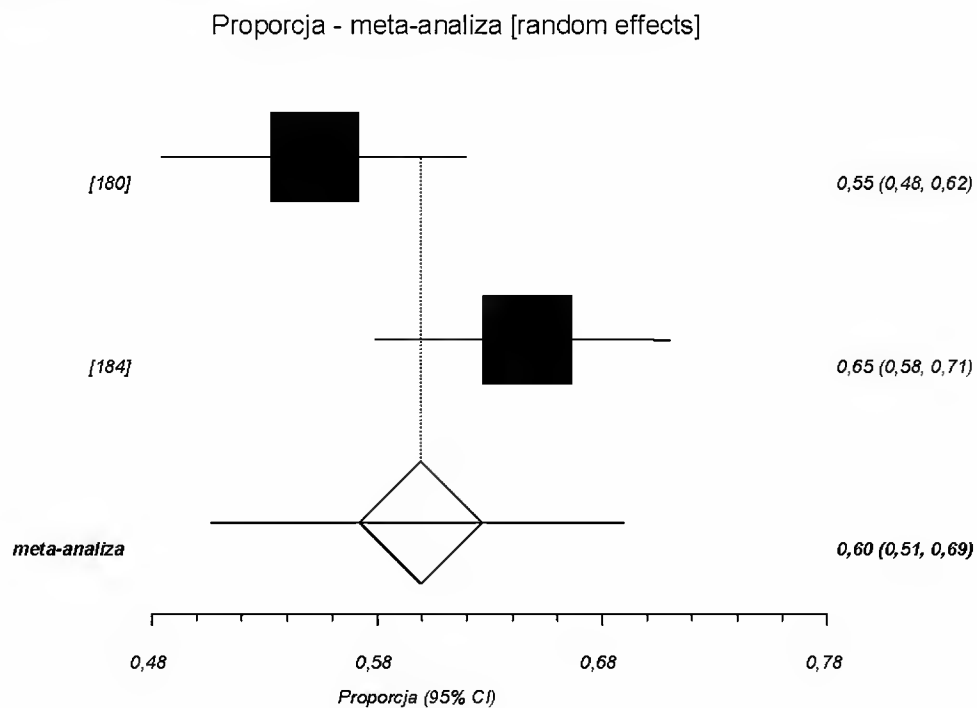


Wykres 197. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

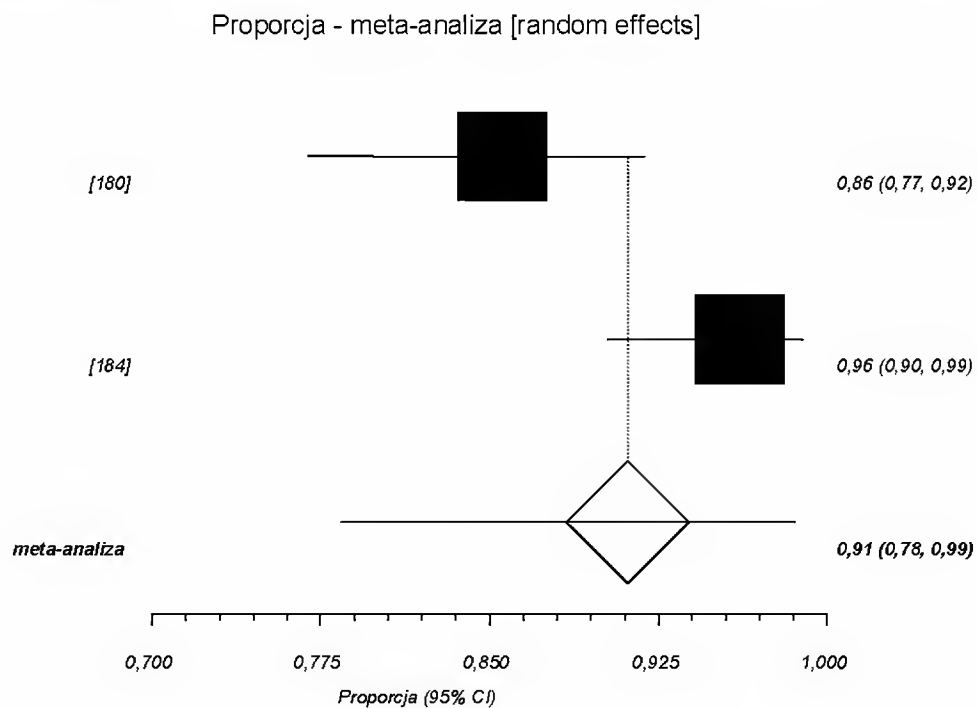


Wykres 198. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1

miesiąc po ostatnim szczepieniu.

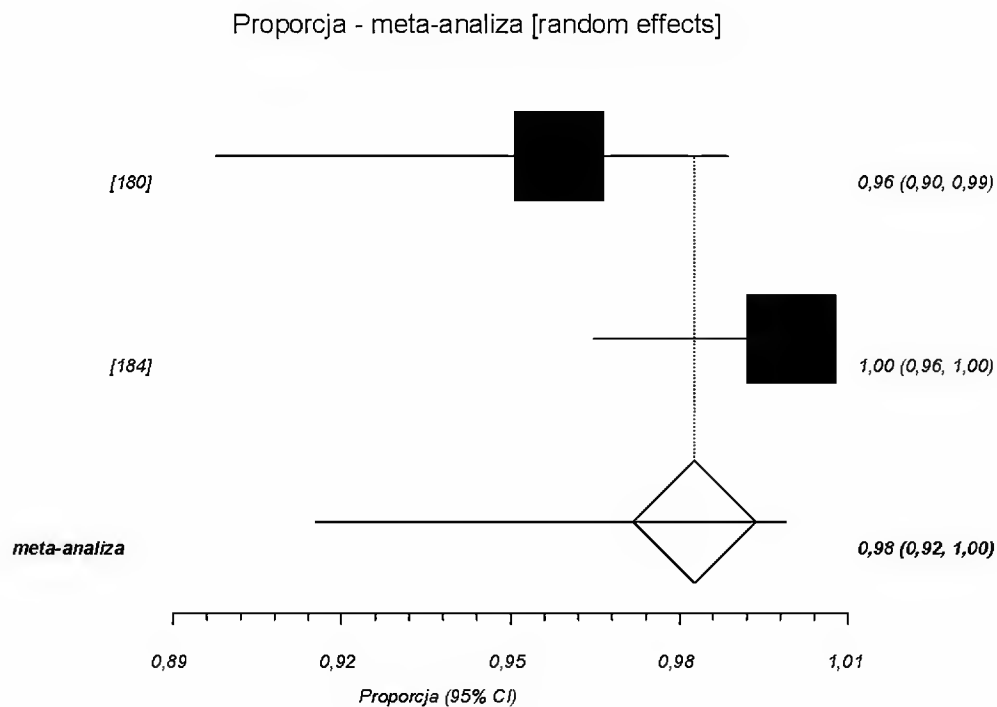


Wykres 199. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

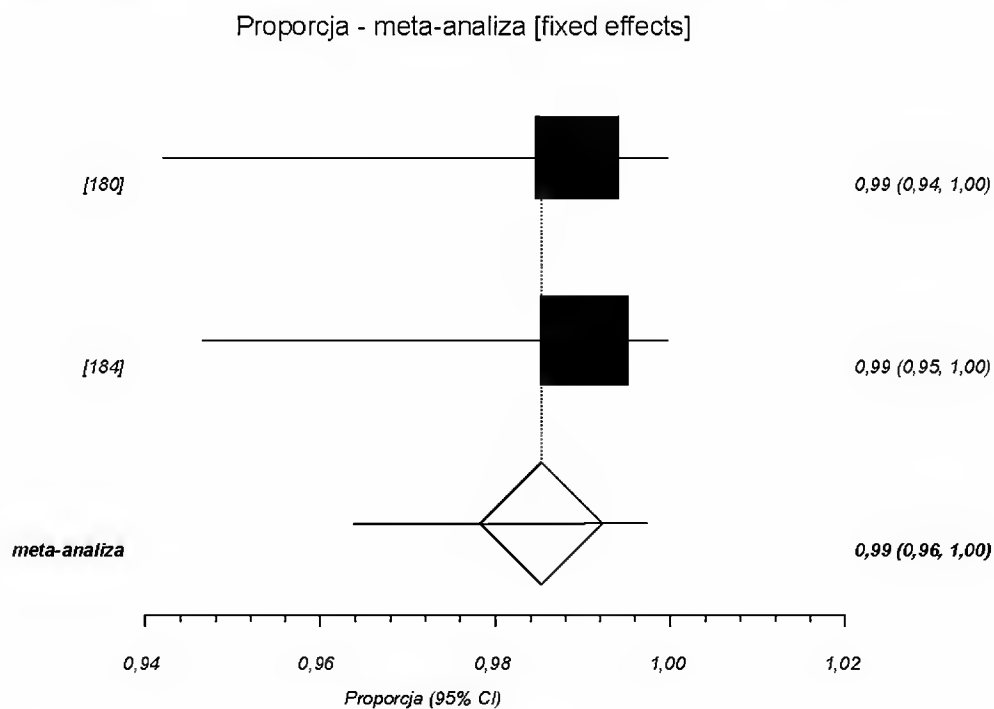


Wykres 200. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

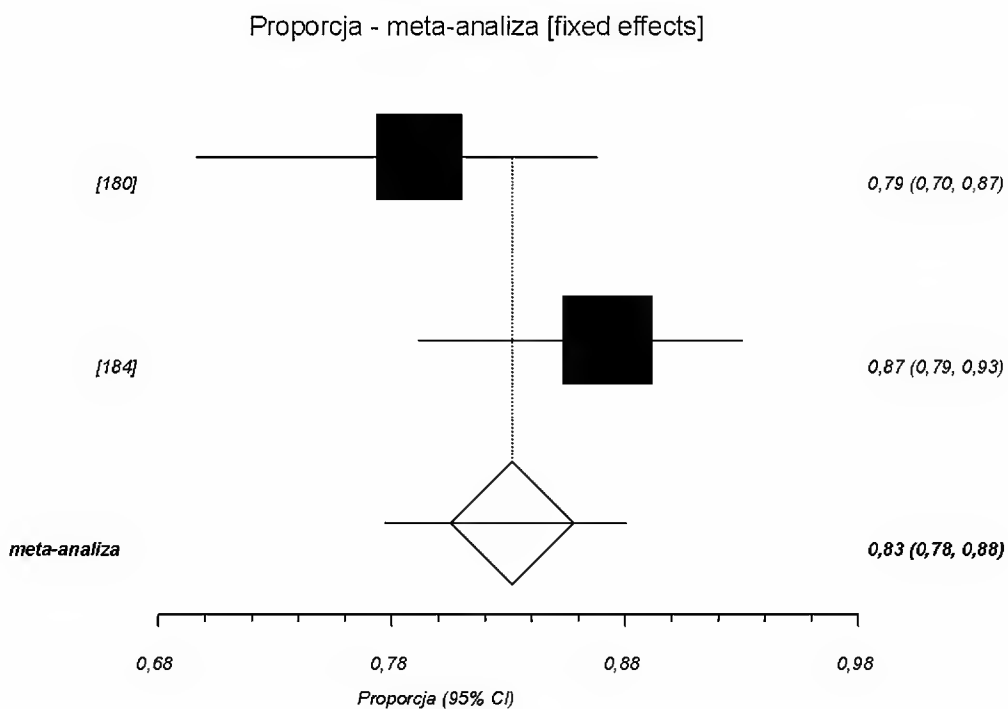
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix[®], PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13[®], PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny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



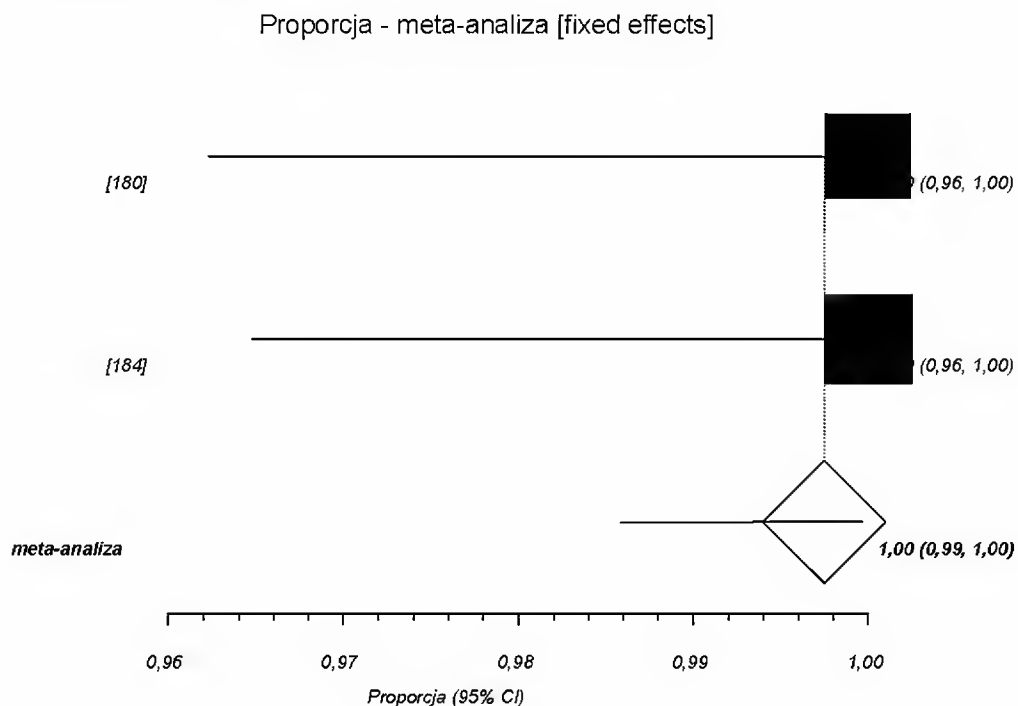
Wykres 201. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 5; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



Wykres 202. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6B.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

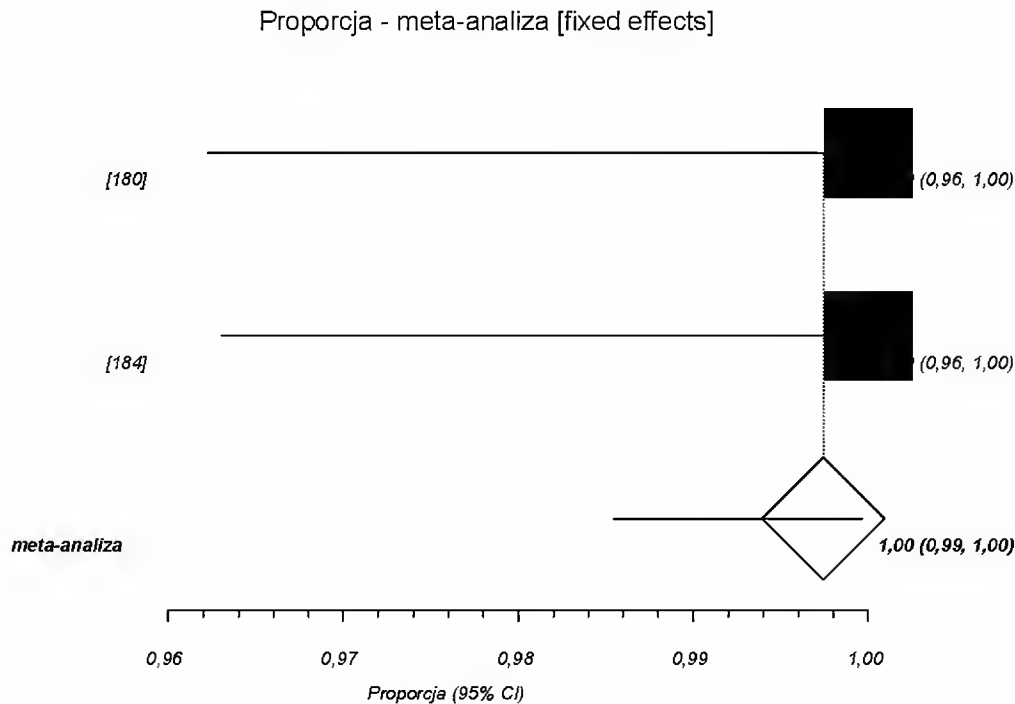


Wykres 203. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 7F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

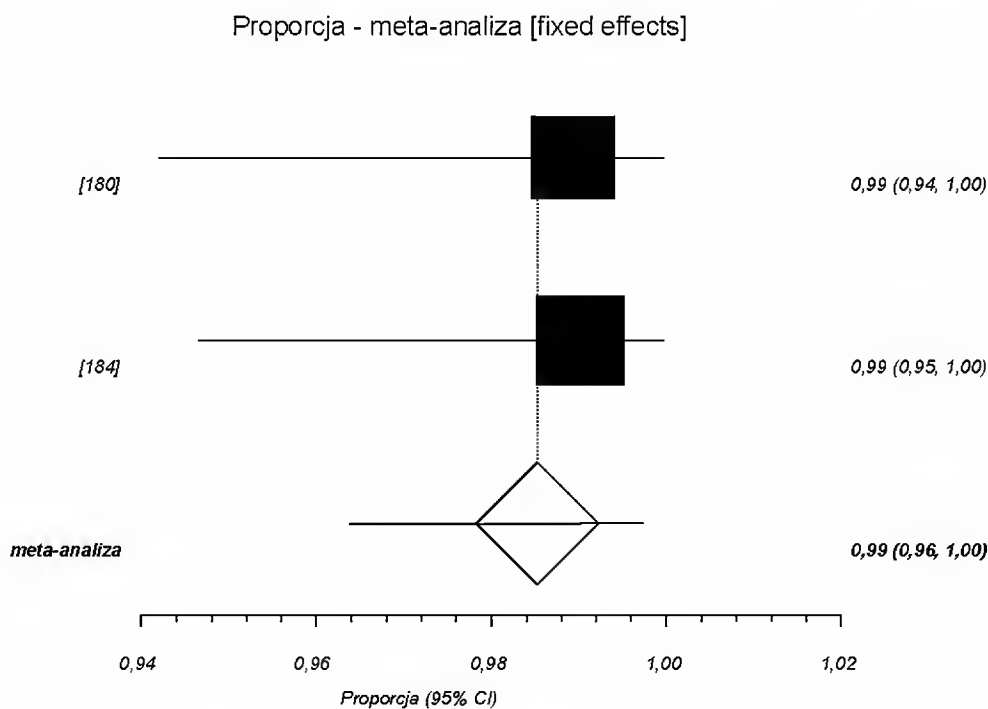


Wykres 204. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

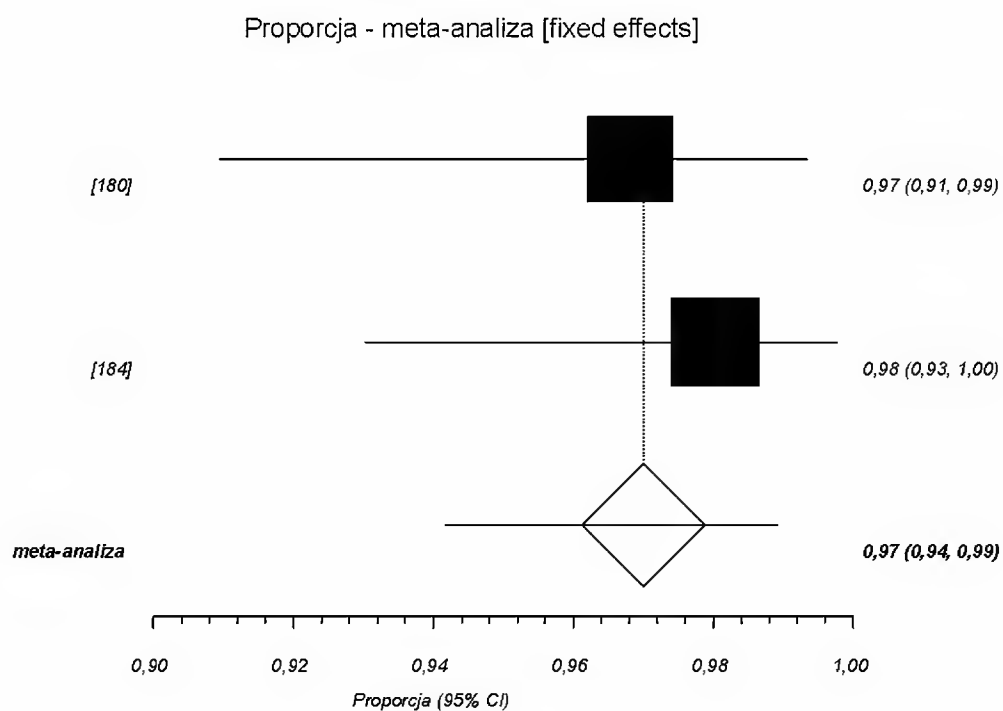
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań.



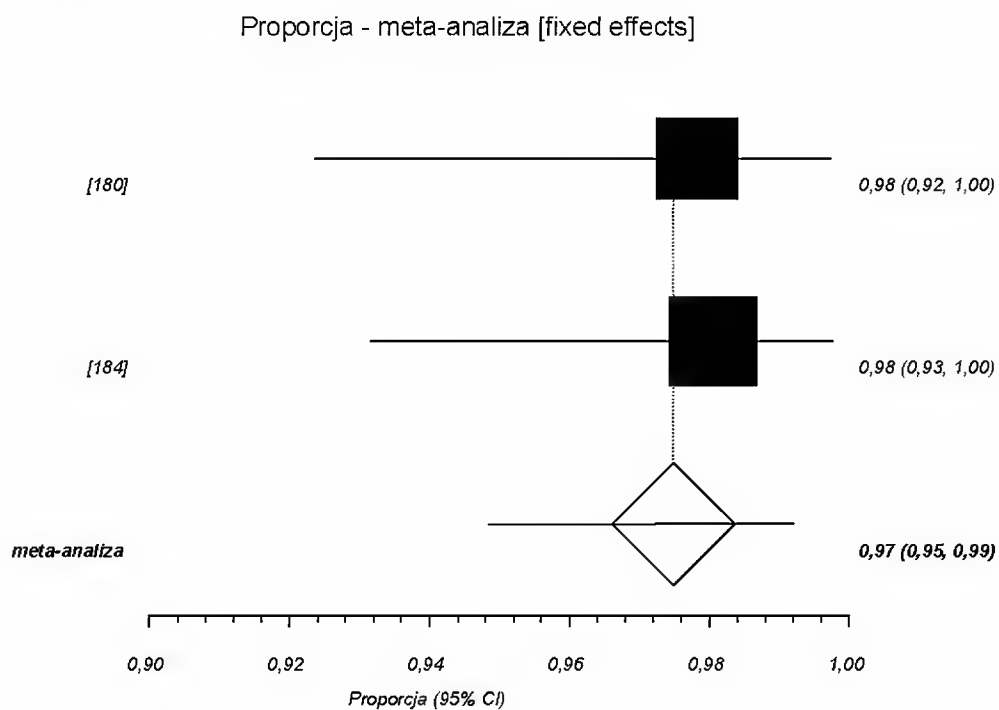
Wykres 205. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



Wykres 206. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

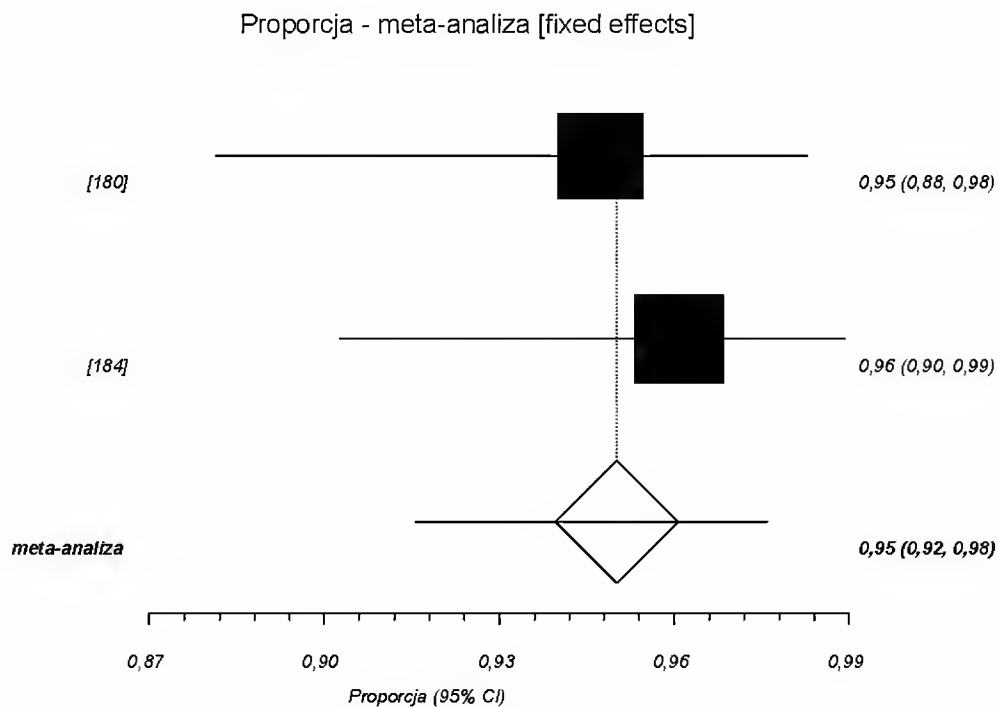


Wykres 207. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

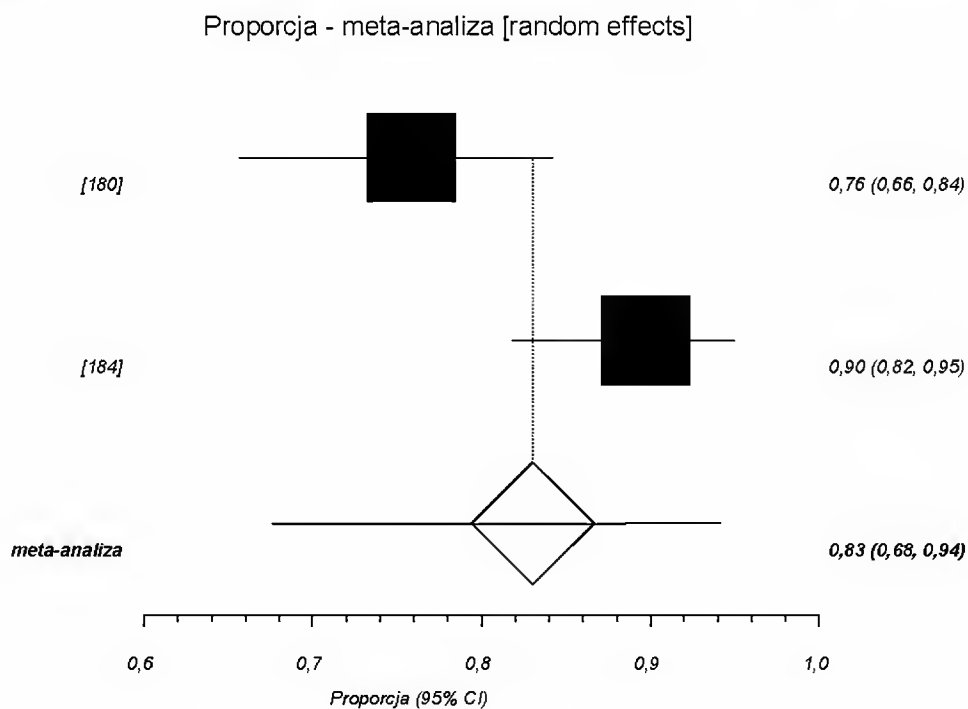


Wykres 208. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

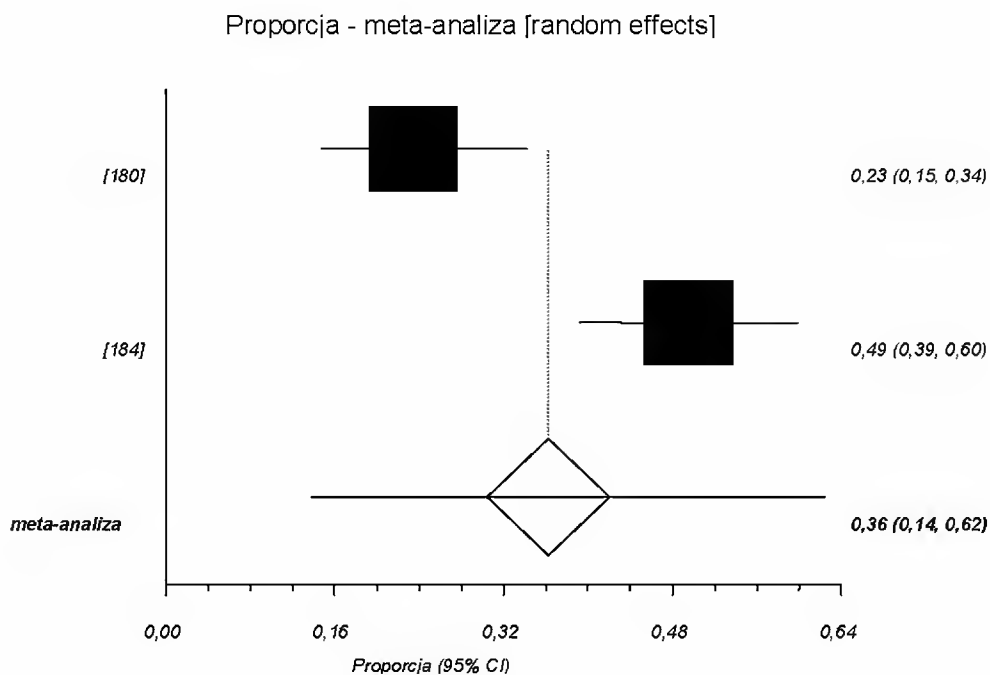
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań.



Wykres 209. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

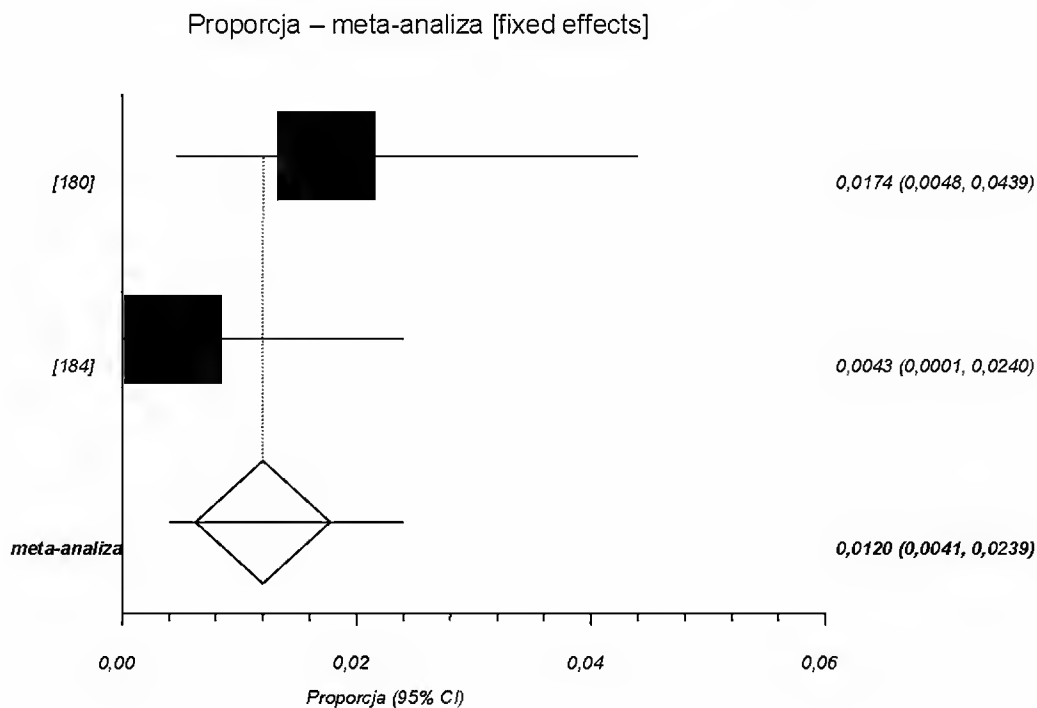


Wykres 210. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



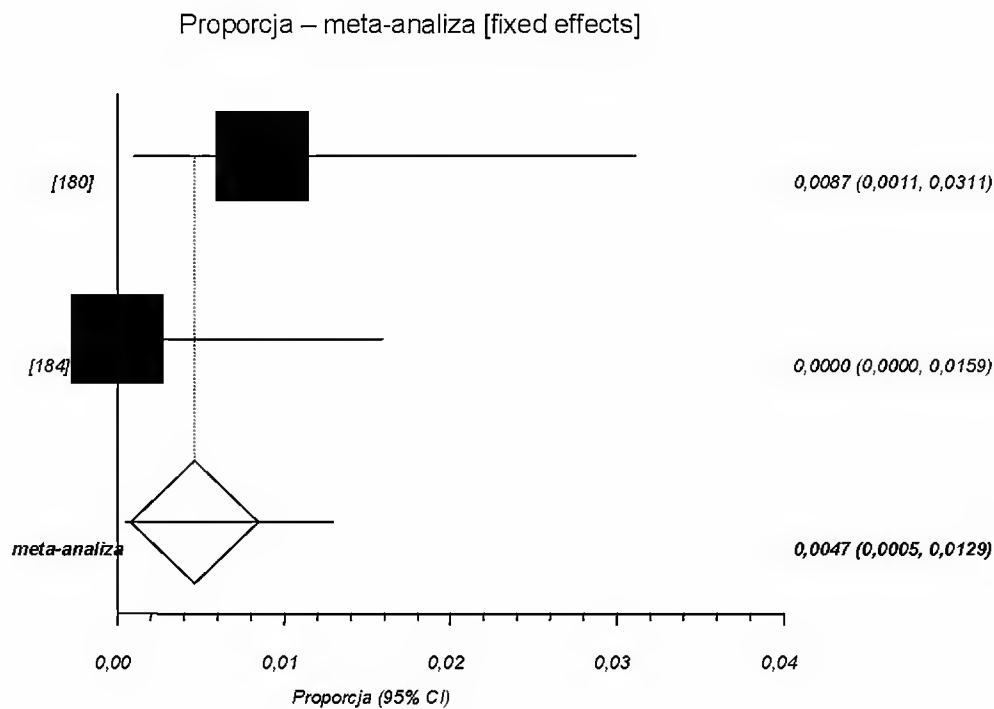
Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+0

Wykres 211. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem); profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.

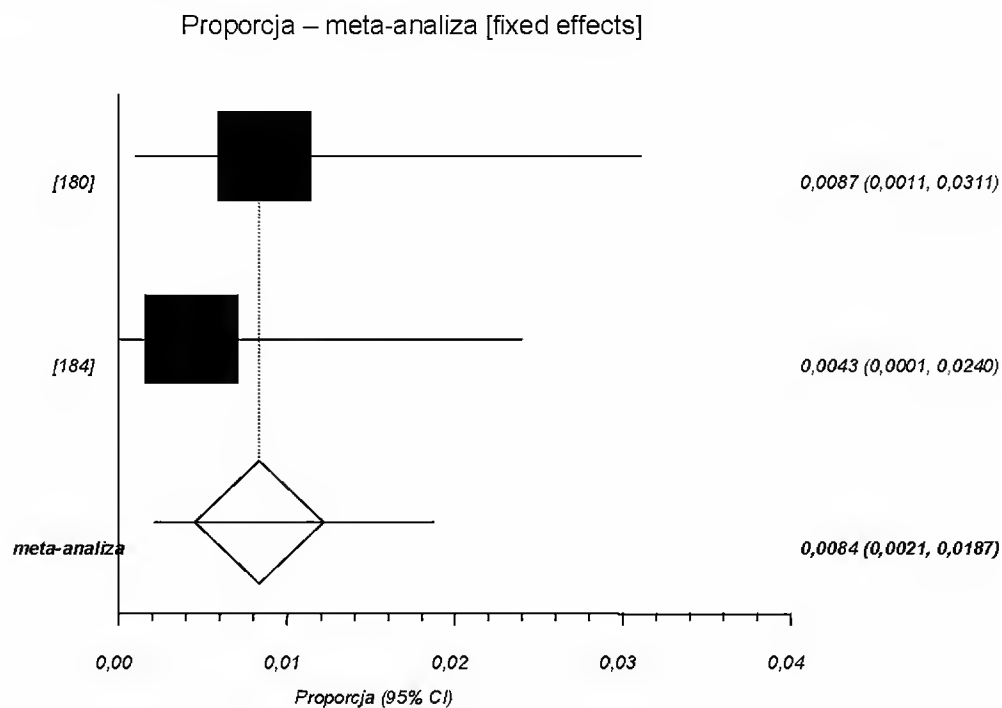


Wykres 212. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.

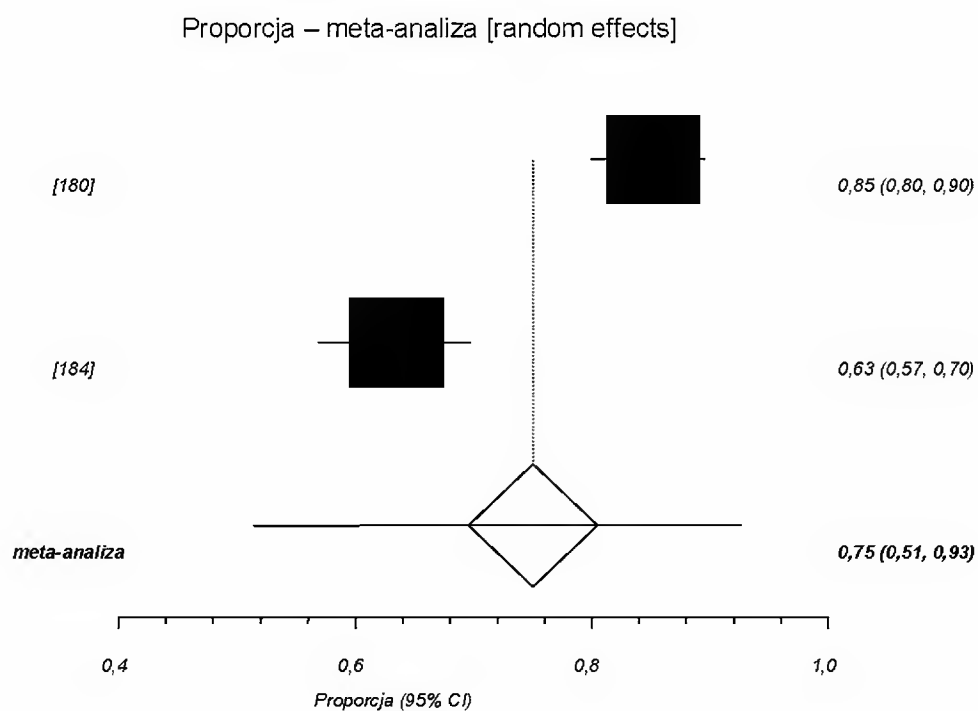
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix[®], PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13[®], PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny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



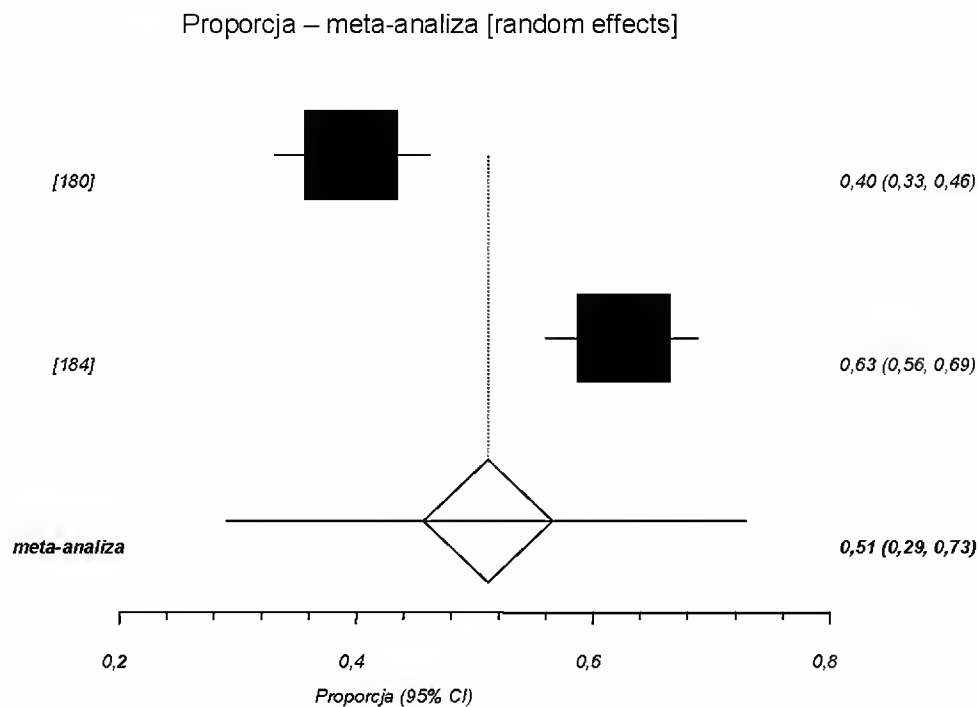
Wykres 213. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z innych przyczyn; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.



Wykres 214. Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.

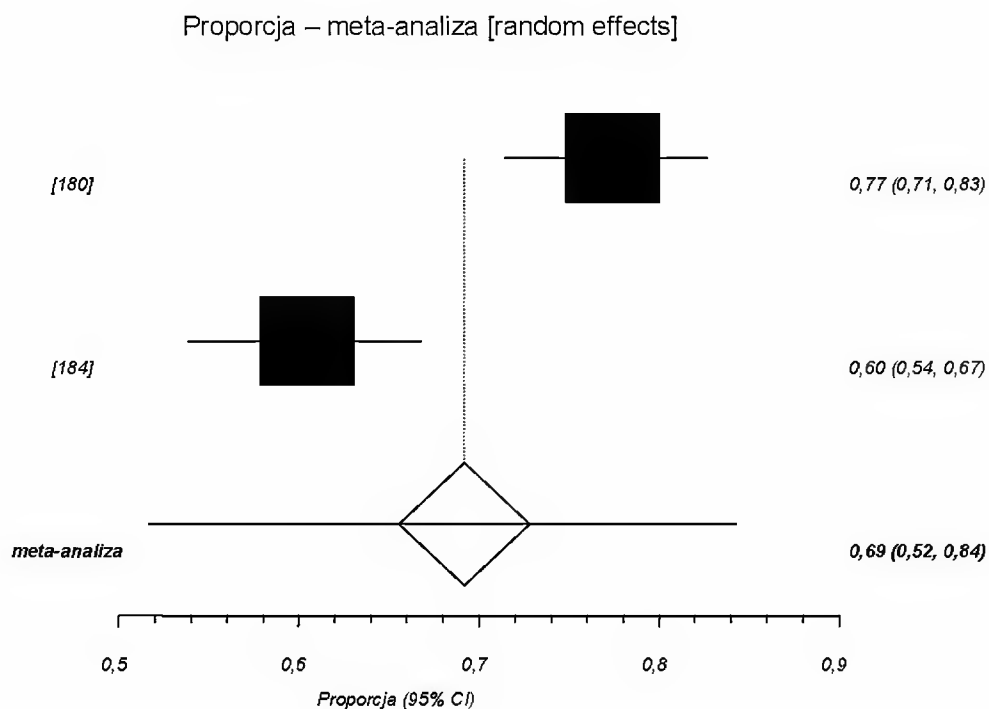


Wykres 215. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.

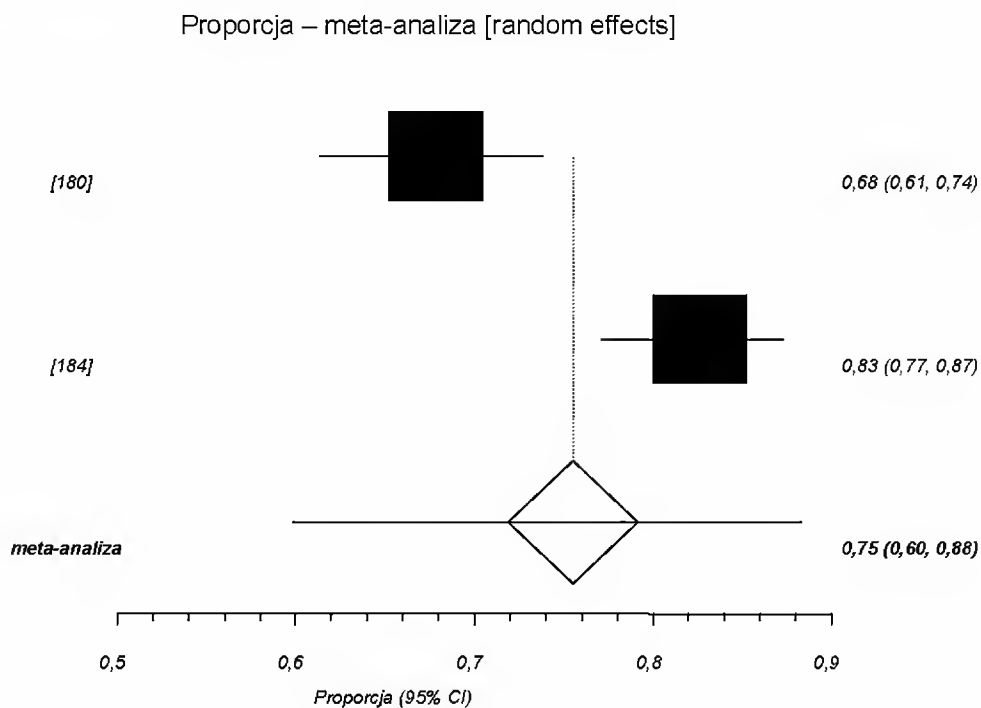


Wykres 216. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.

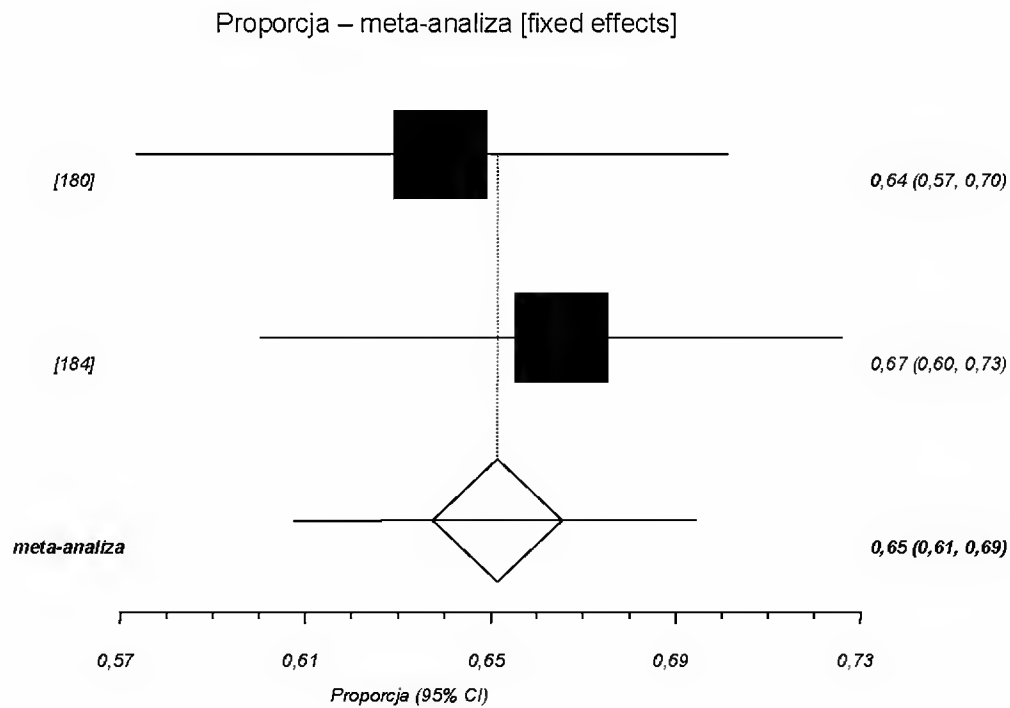
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix[®], PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13[®], PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny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



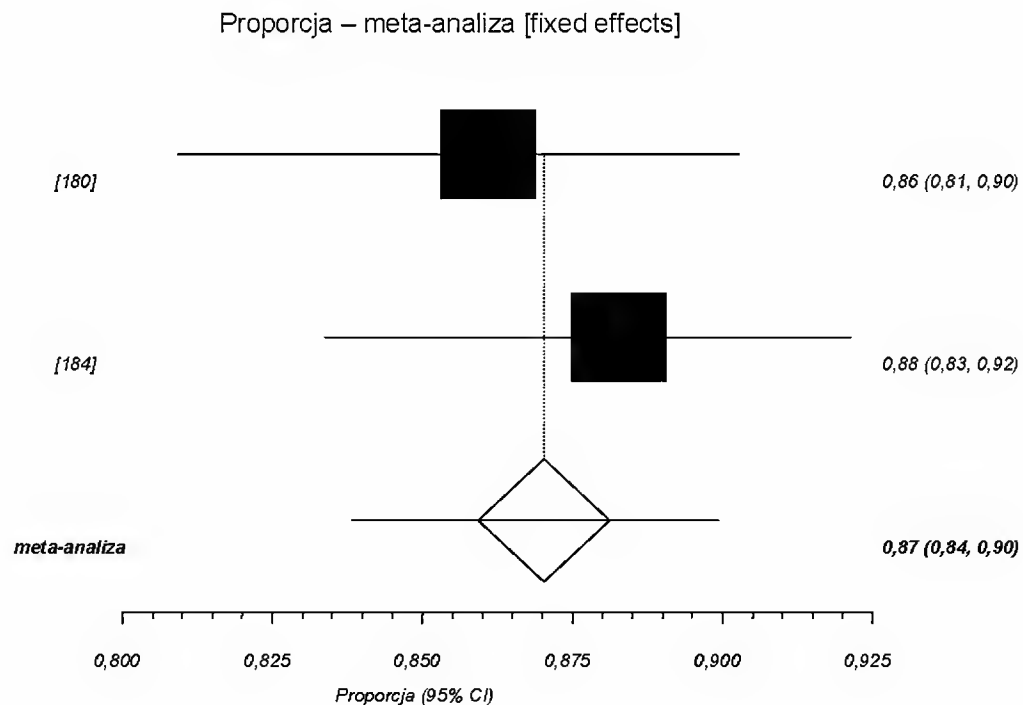
Wykres 217. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.



Wykres 218. Ryzyko wystąpienia gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.

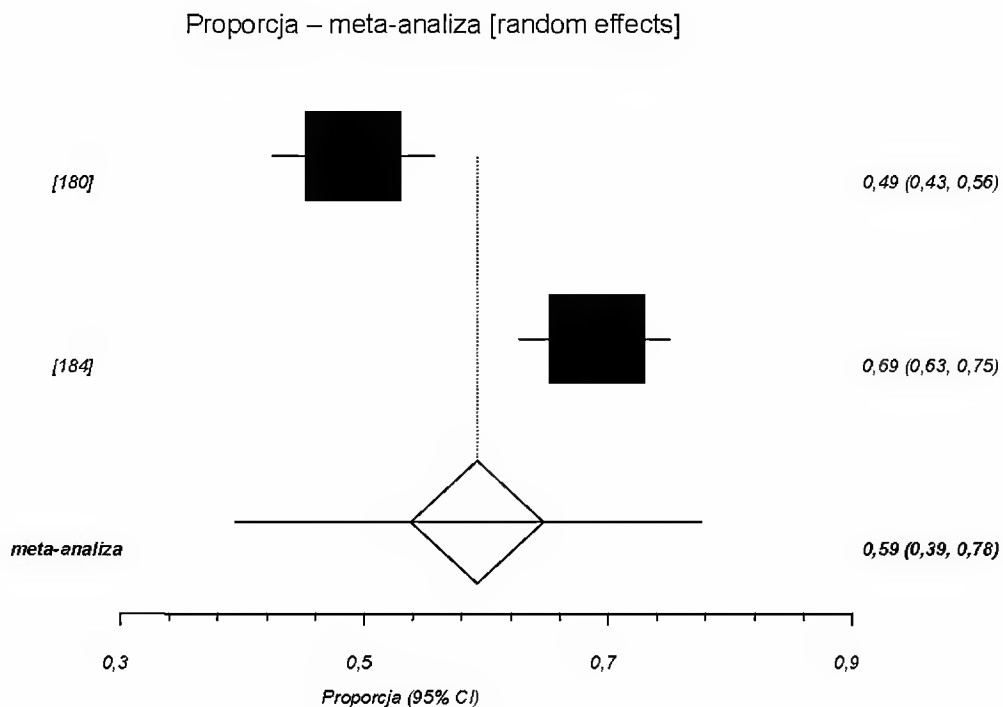


Wykres 219. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.

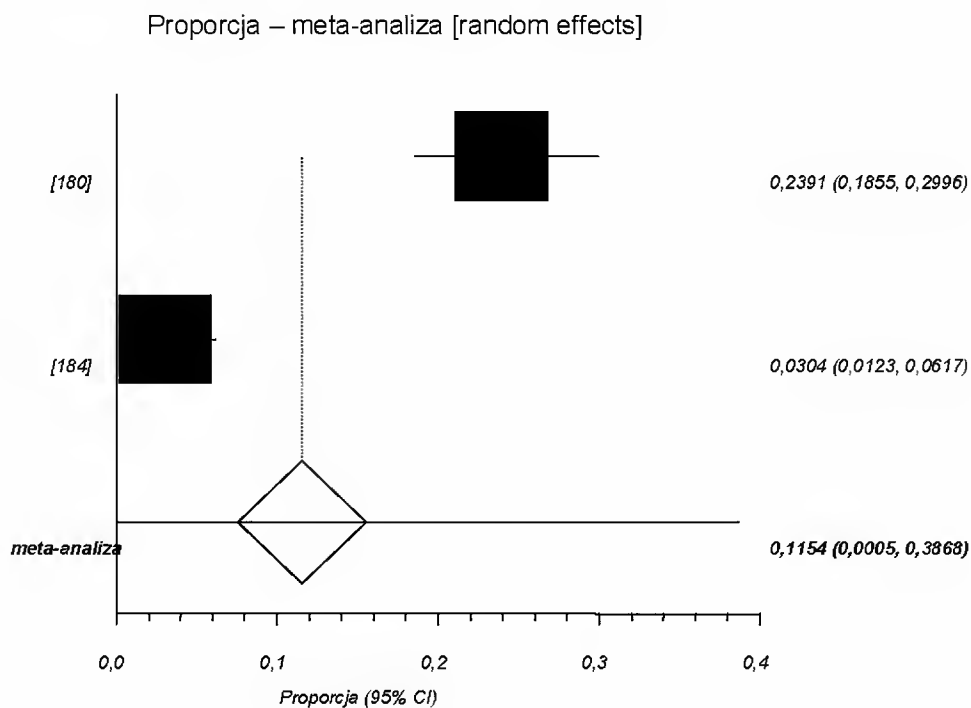


Wykres 220. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.

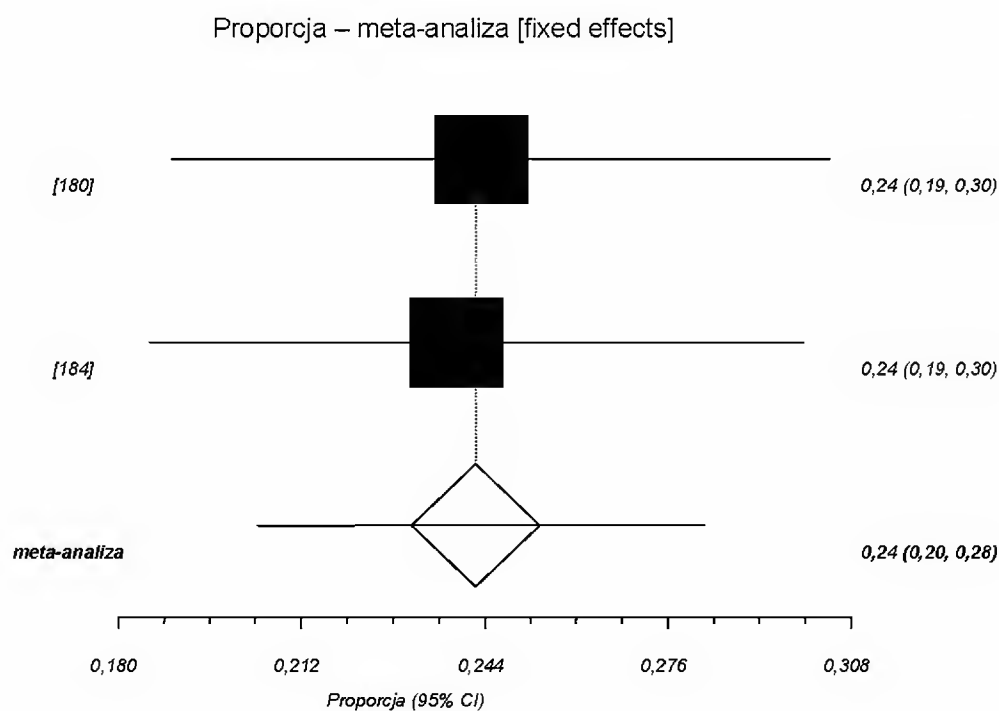
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix[®], PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13[®], PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny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



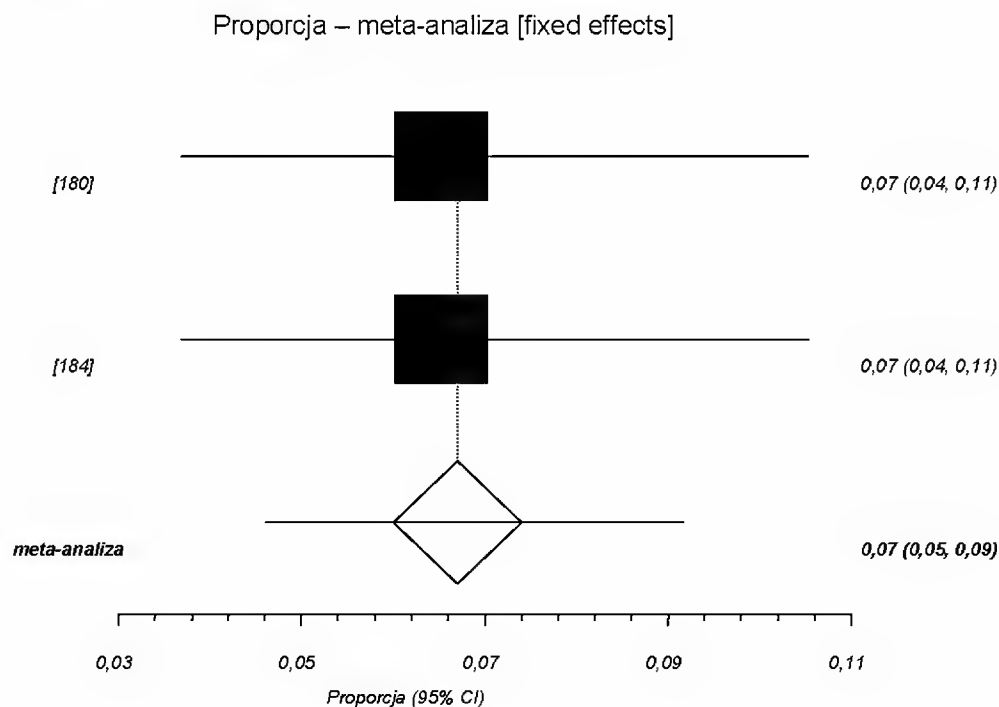
Wykres 221. Ryzyko wystąpienia biegunki; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.



Wykres 222. Ryzyko wystąpienia wymiotów; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.

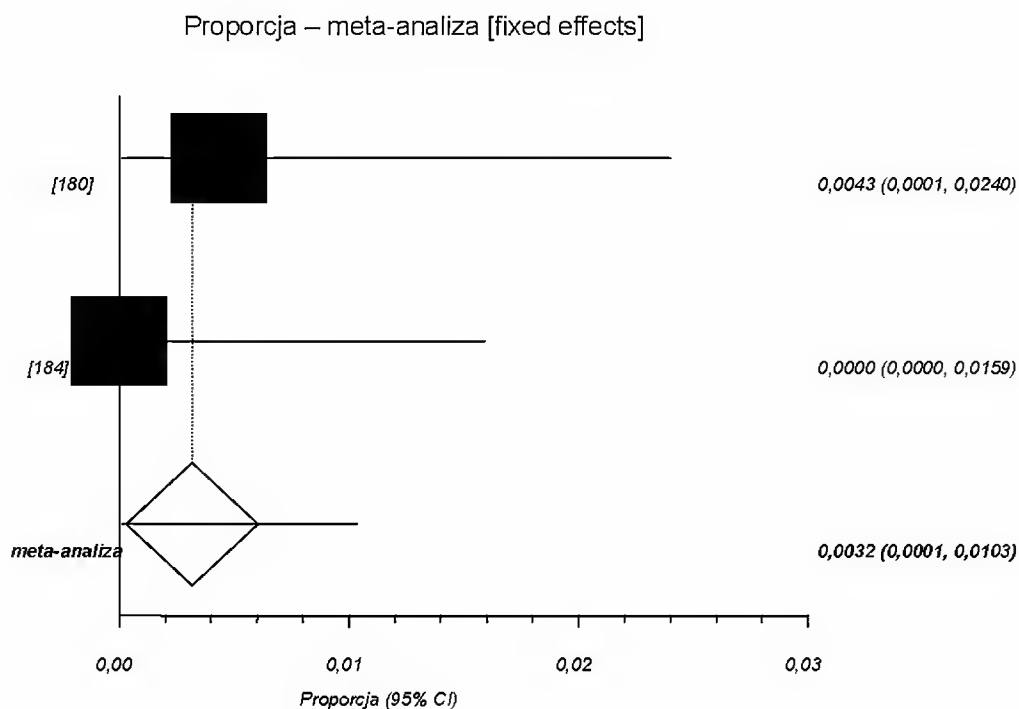


Wykres 223. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (ogółem); profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.



Wykres 224. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych prowadzących do zgonu; profilaktyka szczepionką PHiD-CV, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.

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.



18.13. Tabele pomocnicze

Tabela 326. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 327. Opis skali GRADE.

Typ badania			Jakość dowodów naukowych	
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne			wysoka	
Badania obserwacyjne			średnia	
Inne typy badań			niska	
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:			Zwiększ punktację w przypadku, gdy:	
Ograniczenia w metodycie badań	poważne	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie	+1

(randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	bardzo poważne	-2	wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+2
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednio dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		Dowody na związek odpowiedzi z dawką.
	duża	-2		
Rozrzucone wyniki		-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1
Wysokie ryzyko błędu raportowania (ang. <i>reporting</i>)		-1		

Tabela 328. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednoośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 329. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wynik
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH et al. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 330. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Punkt	
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.	
	Wybór grupy kontrolnej – nie ekspozycyjnej na dany czynnik	Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
		Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	
		Wybrana z odmiennej populacji	
	Ustalenie ekspozycji	Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
		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		
Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Nie		
	Wybór kontroli ze względu na ____ (podać najbardziej istotny czynnik)		
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki	
		Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	
		Tak, ale z pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego	
		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		

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.

	charakterystyki osób utraconych	
	Brak informacji	

Opracowane na podstawie referencji [499].

Tabela 331. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: _____ **Sylwia Łopuch, Natalia Wiśniewska, Regina Sierocka** _____

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według <i>Jadad</i> :		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana?		
Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?		
Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?		
Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa?		
Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
Kryteria włączenia pacjentów do badania:		
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]