



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Synflorix (polisacharyd
pneumokokowy serotyp 1, 4, 5,
6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)**

**we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko
chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu
zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez
Streptococcus pneumoniae u niemowląt
rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6
tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-33/2013

Data ukończenia: luty 2014

Wykaz skrótów

11-PHiD-CV/ PCV11	ang. <i>11-valent conjugated pneumococcal vaccine</i> ; 11-walentna skoniugowana szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe
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
Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Agencja Badania Jakości Opieki Zdrowotnej
AIDS	ang. <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> ; Zespół nabytego niedoboru odporności
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
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
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
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki <i>Cochrane'a</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
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> ;

Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae*

	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
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
KOROUN	Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego
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
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
nn	Liczba przypadków wystąpienia określonego punktu końcowego
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologią 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 wyn. ku 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

Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae*

p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PCV13	ang. <i>13-valent conjugated pneumococcal vaccine</i> ; 13-walentna skoniugowana szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe
PCV7	ang. <i>7-valent conjugated pneumococcal vaccine</i> ; 7-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
RNA	ang. <i>Rybonucleic acid</i> ; Kwas rybonukleinowy
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
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
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
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

Wytyczne	„Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej
ZOMR	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (łac. meningitis cerebrospinalis purulenta)

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GSK Services Sp. z o. o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (GSK Services Sp. z o. o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (GSK Services Sp. z o. o.).

„Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	8
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	16
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	16
2.5.2. Status rejestracyjny	16
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
3. Ocena analizy klinicznej	17
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	17
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	17
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	29
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	29
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	45
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	45
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	45
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	45
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	46
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	52
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	53
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	53
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	80
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	85
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	86
4. Ocena analizy ekonomicznej	90
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	90
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	90
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	93
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	94
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	94
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	94
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	95
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	95
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	98
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	98
5. Ocena analizy wpływu na budżet	98
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	98

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	102
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet	103
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	103
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	107
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	107
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	107
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	108
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	108
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	109
9.1. Rekomendacje kliniczne	109
9.2. Rekomendacje refundacyjne	110
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	110
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	110
11. Opinie ekspertów	113
12. Kluczowe informacje i wnioski	118
13. Źródła	125

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z MZ przekazującego kopię wniosku wraz z analizami: **pismo z dnia 20 grudzień 2013 r.;**
znak: MZ-PLR-460-20125-2/KB/13

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Synflorix - Szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana, kod EAN 5909990678075; 1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Polisacharyd pneumokokowy serotyp 1^{1,2} 1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4^{1,2} 3 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 5^{1,2} 1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B^{1,2} 1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F^{1,2} 1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V^{1,2} 1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14^{1,2} 1 mikrogram
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C^{1,3} 3 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F^{1,4} 3 mikrogramy
Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F^{1,2} 1 mikrogram

Objaśnienie przypisów:

¹ adsorbowany na fosforanie glinu 0,5 miligrama Al³⁺;

² skoniugowany z białkiem nośnikowym D (pochodzącym z bezotczkowych szczepów *Haemophilus influenzae*) 9-16 mikrogramów;

³ skoniugowany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym 5-10 mikrogramów;

⁴ skoniugowany z toksoidem błoniczym jako nośnikiem białkowym 3-6 mikrogramów;

Wnioskowane wskazanie: Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)



Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego, aktualizacja wyników wyszukiwania do analizy klinicznej, załącznik do analizy klinicznej

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca: GSK Services Sp. z o. o.; ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego: GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Rue de l'Institut 89 B-1330 Rixensart, Belgia

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

-

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. WYETH LEDERLE VACCINES S.A., BELGIA - szczepionka skoniugowana: szczepionka 13-walentna (Prevenar 13), szczepionka 7-walentna (Prevenar)
2. SANOFI PASTEUR S.A., FRANCJA - szczepionki polisacharydowe: szczepionka 23-walentna Pneumo 23
3. MSD POLSKA SP.Z O.O., POLSKA - szczepionki polisacharydowe: szczepionka 23-walentna Pneumovax 23)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 20 grudnia 2013 r., znak: MZ-PLR-460-20125-2/KB/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego **Synflorix**, kod EAN 5909990678075.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA:

- [REDAKTOWANE] Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. Załącznik. lipiec-grudzień 2013. [REDAKTOWANE];
- [REDAKTOWANE] Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. lipiec-grudzień 2013. [REDAKTOWANE];
- [REDAKTOWANE] Aktualizacja wyników wyszukiwania do analizy klinicznej dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. Grudzień 2013. [REDAKTOWANE];
- [REDAKTOWANE] Zastosowanie szczepionki przeciw pneumokokom, polisacharydowej, skoniugowanej, adsorbowanej, 10-walentnej (PHiD-CV; Synflorix®) w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Analiza problemu decyzyjnego. Listopad-grudzień 2013. [REDAKTOWANE];
- [REDAKTOWANE] Stosowanie Synflorix® w szczepieniach przeciw pneumokokowych wśród zdrowych niemowląt w wieku od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia w warunkach polskich. Analiza racjonalizacyjna. Grudzień 2013. [REDAKTOWANE];
- [REDAKTOWANE] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich. Analiza ekonomiczna. Grudzień 2013. [REDAKTOWANE];
- [REDAKTOWANE] Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Grudzień 2013. [REDAKTOWANE];

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowany produkt leczniczy Synflorix (Szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana) jest pierwszy raz przedmiotem oceny Agencji [Źródło: www.aotm.gov.pl].

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dotychczas przedmiotem oceny Agencji nie była żadna technologia alternatywna, wskazana jako komparator dla ocenianego produktu leczniczego w przedmiotowej AWA (Prevenar 13, Prevenar 7), która byłaby stosowana do czynnego uodpornienia przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1) [Źródło: www.aotm.gov.pl].

Przygotowanie opinii w zakresie porównania skuteczności stosowania szczepionek skoniugowanych przeciwko *Streptococcus pneumoniae* dopuszczonych do obrotu na terenie RP, wraz ze wskazaniem kryteriów właściwych dla ich oceny.

[Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2013/420-zlc-257-2013/1712-257-2013-zlc>]

Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 27/2011 z dnia 29 marca 2011 r. w zakresie niezasadności zakwalifikowania leku „PNEUMO 23” (*Vaccinum pneumococcale, polysaccharidicum*) we wskazaniu profilaktyka inwazyjnej choroby pneumokokowej u osób chorujących na astmę i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc jako świadczenia gwarantowanego.

Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku „Pneumo 23” (*Vaccinum pneumococcale polysaccharidicum*) wskazanie: profilaktyka inwazyjnej choroby pneumokokowej u osób chorujących na astmę i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc.

Uzasadnienie

W opinii Rady efektywność kliniczna produktu leczniczego PNEUMO 23 we wskazaniu profilaktyki inwazyjnej choroby pneumokokowej u osób chorujących na astmę i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc nie została wiarygodnie udokumentowana. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił ponadto danych umożliwiających ocenę bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji.

[Źródło: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-27-2011-PNEUMO23/Stanowisko RK AOTM 27 2011 PNEUMO23.pdf]

W latach 2010-2013 Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych pozytywnie zaopiniował liczne samorządowe programy szczepień przeciw pneumokokowym u dzieci (72 programy profilaktyki zakażeń pneumokokowych, w tym Prezes AOTM wydał 59 pozytywnych opinii oraz 13 negatywnych.). Powyższe programy samorządowe realizowane w 2013 roku obejmują gminy: Brzesko, Połaniec, Lubawa, Nowe Skalmierzyce, Wasilków, Nowe Warpno, Bogoria, Pilchowice; następujące miasta: Warszawa, Legionowo, Kielce, Katowice, Puławy, Elk, Aleksandrów Łódzki, Kraków, Częstochowa, Otwock oraz województwo opolskie. W ramach realizowanych programów samorządowych zalecane jest stosowanie szczepionek skoniugowanych, do których należą PHiD-CV10 i PCV13. [Źródło: www.aotm.gov.pl].

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Streptococcus pneumoniae (pneumokoki, dwoinki zapalenia płuc) są patogenem, wywołującym zakażenia zarówno u dzieci jak i dorosłych, które mogą przebiegać pod postacią inwazyjnej choroby pneumokokowej (ICHp). Bakterie przenoszone są drogą kropelkową a źródło zakażenia stanowi nosiciel. Inwazyjna choroba pneumokokowa stanowi zagrożenie dla życia i może mieć trudne do leczenia postaci: bakteriemia (zakażenie krwi), posocznica (sepsa), zapalenie opon mózgowych - rdzeniowych, zapalenie kości, stawów lub otrzewnej (**Wysocki 2007**).

Infekcje układu oddechowego są trzecią co do częstości przyczyną zgonów dzieci poniżej 5. roku życia na świecie. Pneumokoki są szeroko rozpowszechnionymi w środowisku patogenami, które mogą być przyczyną zarówno zakażeń dróg oddechowych (zapalenia płuc, ropnego zapalenia ucha środkowego i zatok obocznych nosa), jak i zakażeń inwazyjnych, takich jak posocznice, zapalenia opon mózgowordzeniowych, zapalenia wsierdza i masywne zapalenie otrzewnej u osób po splenektomii. Zakażenie dróg oddechowych może być pierwotną lokalizacją zakażenia pneumokokowego, które następnie rozwija się do choroby inwazyjnej lub w której zakażenie inwazyjne może poprzedzać zapalenie płuc, gdyż pewna część zapaleń płuc jest pochodzenia krwiopochodnego. Zakażenie pneumokokowe może przyjąć postać inwazyjną, powodując zapalenie opon mózgowych, zapalenie płuc lub bakteriemię, albo nieinwazyjną, skutkując ostrym zapaleniem ucha środkowego albo zatok. Zapadalność na inwazyjne zakażenia pneumokokowe przyjmuje dwa szczyty: u młodszych dzieci i u osób po 75 r.ż. Śmiertelność dzieci z zapaleniem opon mózgowych w wyniku inwazyjnego zakażenia pneumokokowego wynosi 20%, z zapaleniem płuc i bakteriemią 7%; zapalenie opon mózgowych ma neurologiczne następstwa u 26% przeżywających dzieci (**Williams 2008**).

Epidemiologia

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia i Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych zapadalność na ICHp na terenie Polski u dzieci do 2 r.ż. wynosi 19/100 tys., a do 5 r.ż. – 17,6/100 tys.; w grupie 2-5 lat wynosi 5,8/100 tys.; wg danych WHO wskaźniki te są wyższe 25 razy (rocznie 11 666-14 565 zachorowań wśród dzieci, z tego 28-71 zgonów). W populacji polskiej nosicielami *S. pneumoniae* jest 62% dzieci chodzących do żłobka i 22% dzieci przebywających w domu (**Wysocki 2007, Dobrzańska 2010**).

Liczebność populacji wg ekspertów klinicznych:

Prof. Anna Dobrzańska (Konsultant Krajowy w Dziedzinie Pediatrii) – jest wskazanie do szczepienia przeciw pneumokokom wszystkich dzieci po skończeniu 6 tygodnia życia. Rocznie rodzi się około 370 tys. dzieci.

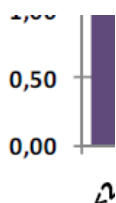
Prof. Ewa Bernatowska (Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Immunologii Klinicznej) – szczepionka Synflorix, dopuszczona została do obrotu 30 marca 2009, zalecana jest w czynnym uodpornieniu przeciwko

chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanego przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat. W zakresie szczepień dzieci najmłodszych, od 6 tygodnia do 6 miesiąca życia szczepienia dotyczyłyby ok. 380 000 dzieci rocznie.

– populacja docelowa objęłaby około 400 000 dzieci tj dzieci urodzonych w danym roczniku (szacunek z 2012 roku).

– zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego liczba urodzeń w Polsce w ostatnich latach systematycznie spada i w 2011 roku urodziło się 390 069 dzieci. W praktyce należy oczekiwać, że część dzieci nie zostanie zaszczepiona za względu na konieczność dopłaty do szczepionki refundowanej. Poziom zaszczepienia będzie prawdopodobnie ściśle zależny od poziomu współpłacenia pacjentów. Według danych NIZP PZH w latach 2010-2012 rocznie zaszczepiono w Polsce od 139 tys do 173 tys dzieci w wieku 0-14. Odsetek dzieci z kohorcie urodzeniowej zaszczepionych przeciw zakażeniom pneumokokowym co najmniej jedną dawką szacowanych jest na poziomie około 29-36%.

– szczepieniami przeciwko pneumokokom zgodnie ze wskazaniem na początku formularza należałoby objąć wszystkie dzieci w wieku od ukończenia 6 tygodni do ukończenia 6 miesięcy. W ostatnich latach liczba urodzonych w Polsce dzieci wynosi średnio ok. 380 000.



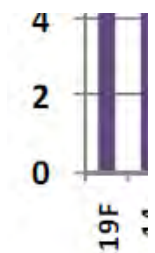
Rysunek 1. Wykrywalność IChP, Polska 2012 (n=365)

Źródło: KOROUN - Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego, Warszawa 2013. <http://www.koroun.edu.pl/> (06.02.2013)

0,0

Rysunek 2. Wykrywalność IChP u dzieci < 5 r.ż. Polska 2009-2012, (n=250)

Źródło: KOROUN - Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego, Warszawa 2013. <http://www.koroun.edu.pl/> (06.02.2013)



Rysunek 3. Serotypy izolatów odpowiedzialnych za zgony, 2012, wszystkie grupy wiekowe (n=85)

Źródło: KOROUN - Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego, Warszawa 2013. <http://www.koroun.edu.pl/> (06.02.2013)

PCV10
PCV13

Rysunek 4. Dystrybucja serotypów pneumokoków odpowiedzialnych za IChP < 5 r.ż., 2012 (n=59)

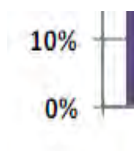
Źródło: KOROUN - Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego, Warszawa 2013. <http://www.koroun.edu.pl/> (06.02.2013)

Leczenie

Najlepszą metodą zapobiegania zachorowaniom jest szczepienie dzieci szczepionką przeciwko pneumokokom. Działanie szczepionki polega na wytworzeniu w organizmie swoistych przeciwciał przeciw bakteriom, co chroni dziecko przed zachorowaniem. Silna odpowiedź immunologiczna na szczepionkę skoniugowaną nie tylko skutecznie zabezpiecza przed inwazyjną chorobą pneumokokowa, ale ma też wpływ na infekcje śluzówkowe i powoduje redukcję nosicielstwa tzn. wyszczepienie populacji małych dzieci. Wpływa również na obniżenie zapadalności na daną chorobę populacji nieszczepiennej. Zjawisko to wynika ze zmniejszenia nosicielstwa zjadliwych serotypów pneumokoka w jamie nosowo - gardłowej dzieci, czyli ograniczenia rezerwuaru patogenu (**Williams 2008**).

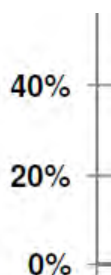
Obecnie dostępne są dwa typy szczepionek przeciwko *S. pneumoniae*: poliwalentna szczepionka polisacharydowa (PPV – *Pneumococcal Polysaccharide Vaccine*), zawierająca 23 serotypy pneumokoków – PPV-23, oraz skoniugowana (PCV - *Pneumococcal Conjugate Vaccine*) sprzężona z białkiem, trzynastowalentna PCV-13, która zastąpiła siedmiowalentną PCV-7.

Sprzężenie antygenów polisacharydowych z białkiem jest niezbędne w przypadku szczepienia dzieci poniżej 2. roku życia, gdyż nie odpowiadają one syntezą przeciwciał na antygeny węglowodanowe. Warto podkreślić, że serotypy zawarte w PPV-23 odpowiedzialne są za 85-90% pneumokokowych zakażeń inwazyjnych u dzieci i dorosłych rejestrowanych w USA, natomiast serotypy reprezentowane w PCV-7 odpowiadają za 89-93% pneumokokowych zakażeń inwazyjnych u dzieci poniżej 2. roku życia w USA i odpowiednio za 71-86% w Europie (szczepionka została przygotowana na rynek amerykański i jest skierowana przeciwko serotypom najczęstszym w USA) (**Mäkelä 2003, Wysocki 2007**).



Rysunek 5. Pokrycie szczepionkowe u dzieci <5 r.ż., Polska, 2008 – 2012 (n=254)

Źródło: KOROUN - Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego, Warszawa 2013. <http://www.koroun.edu.pl/> (06.02.2013)



Rysunek 6. Pokrycie szczepionkowe u dzieci <2 r.ż., (n=139) i <5 r.ż., (n=254), Polska 2008 – 2012

Źródło: KOROUN - Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego, Warszawa 2013. <http://www.koroun.edu.pl/> (06.02.2013)

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 1. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Synflorix zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1 dawka szczepionki (0,5 ml) Kod EAN 5909990678075
Substancja czynna	Szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana, 1 dawka (0,5 ml) zawiera: Polisacharyd pneumokokowy serotyp 1 ^{1,2} 1 mikrogram Polisacharyd pneumokokowy serotyp 4 ^{1,2} 3 mikrogramy Polisacharyd pneumokokowy serotyp 5 ^{1,2} 1 mikrogram Polisacharyd pneumokokowy serotyp 6B ^{1,2} 1 mikrogram Polisacharyd pneumokokowy serotyp 7F ^{1,2} 1 mikrogram Polisacharyd pneumokokowy serotyp 9V ^{1,2} 1 mikrogram Polisacharyd pneumokokowy serotyp 14 ^{1,2} 1 mikrogram Polisacharyd pneumokokowy serotyp 18C ^{1,3} 3 mikrogramy Polisacharyd pneumokokowy serotyp 19F ^{1,4} 3 mikrogramy Polisacharyd pneumokokowy serotyp 23F ^{1,2} 1 mikrogram
Droga podania	zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, do stosowania domięśniowego
Mechanizm działania	Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki przeciw pneumokokom, kod ATC: J07AL52

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	30 marca 2009
Wnioskowane wskazanie	Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1)
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<i>Niemowlęta od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia</i> <u>Trójdawkowy schemat szczepienia pierwotnego</u> 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.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5 lat. Informacje na temat zapobiegania zakażeniom wywołanym przez określone serotypy pneumokokowe Schemat stosowania szczepionki Synflorix należy ustalić zgodnie z lokalnymi zaleceniami, z uwzględnieniem wpływu zakażenia inwazyjnego na różne grupy wiekowe, jak również danych epidemiologicznych o zmienności serotypów na różnych obszarach geograficznych. DAWKOWANIE <i>Niemowlęta od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia</i> <u>Dwudawkowy schemat szczepienia pierwotnego</u> Alternatywnie, kiedy Synflorix jest podawany w ramach obowiązującego programu szczepień niemowląt, można podać trzy dawki szczepionki, każda po 0,5 ml. Pierwsza

	<p>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.</p> <p><i>Wcześnieńki (urodzone po 27-36 tygodniach ciąży)</i></p> <p>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.</p> <p><i>Starsze niemowlęta i dzieci, które nie były wcześniej szczepione:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. (patrz punkt 4.4) - 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. <p>Zaleca się, aby pacjenci, którzy jako pierwszą dawkę otrzymali szczepionkę Synflorix, zostali poddani pełnemu cyklowi szczepienia tą samą szczepionką.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania szczepionki Synflorix u dzieci powyżej 5 lat nie zostało ustalone.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na którekolwiek białko nośnikowe.</p> <p>Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, podanie szczepionki Synflorix należy odroczyć u pacjentów, z ostrą chorobą przebiegającą z gorączką. Łagodna infekcja taka jak przeziębienie nie jest przeciwwskazaniem do zastosowania szczepionki.</p>
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny na receptę
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* należą: szczepionki przeciw pneumokokowe

stosowane w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych, w tym szczepionki skoniugowane oraz szczepionki polisacharydowe.

Obecnie wśród dostępnych w Polsce szczepionek przeciwko *S. pneumoniae* wyróżnia się:

- Pneumovax 23 (Polyvaccinum pneumococcicum), szczepionka 23-walentna, polisacharydowa przeznaczona dla dzieci po 2 r.ż. i dorosłych z grup ryzyka, szczepienie jednorazowe, ew. konieczność doszczepienia po 3-5 latach.
- Pneumo 23 (Polyvaccinum pneumococcicum), szczepionka 23-walentna, polisacharydowa przeznaczona dla dzieci po 2 r.ż. i dorosłych z grup ryzyka, szczepienie jednorazowe, ew. konieczność doszczepienia po 3-5 latach.
- Prevenar (Pneumococcal saccharide conjug., vaccine), szczepionka 7-walentna, polisacharydowa, skoniugowana przeznaczona dla dzieci 2 m.ż.-5 r.ż., max. 3 dawki + dawka uzupełniająca
- Prevenar 13 (Pneumococcal saccharide conjug., vaccine), szczepionka 13-walentna, polisacharydowa, skoniugowana przeznaczona dla dzieci 6 t.ż.-5 r.ż., max. 3 dawki + dawka uzupełniająca.
- Synflorix (Vaccinum pneumococcale polysaccharidicum), szczepionka 10-walentna, polisacharydowa, skoniugowana przeznaczona dla dzieci 6 t.ż.-2 r.ż., max. 3 dawki + dawka uzupełniająca.

W „Programie szczepień ochronnych na 2014 rok”, zgodnie z załącznikiem do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 31 października 2013 roku, ujęto szczepienia przeciw zakażeniom pneumokokowym jako szczepienia obowiązkowe (gwarantowane) dla dzieci do 5 r.ż. w grupach wysokiego ryzyka (narażone w sposób szczególny na zakażenia wywołane *S. pneumoniae*) oraz w populacji ogólnej – zalecane, niefinansowane ze środków publicznych (znajdujących się w budżecie Ministra właściwego ds. Zdrowia). Szczepienia przeciw pneumokokowe są ujęte w polskim kalendarzu szczepień jako obowiązkowe w grupach dzieci wysokiego ryzyka od 2008 r.

Tabela 4. Szczepienia zawarte w Programie Szczepień Ochronnych na 2014 r.

Szczepienie przeciw	Osoby podlegające szczepieniu / z zaleceniem szczepienia	Uwagi
I.B. Szczepienia obowiązkowe u osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie		
Inwazyjnym zakażeniem <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> – domięśniowo lub podskórnio	Szczepienie przeciwko inwazyjnym zakażeniom <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> obejmuje: a)dzieci od 2 miesiąca życia do ukończenia 5 roku życia: – po urazie lub z wadą ośrodkowego układu nerwowego, przebiegającymi z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, – zakażone HIV, – po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych lub przed wszczepieniem lub po wszczepieniu implantu ślimakowego, b)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 cukrzycę, – przewlekłe choroby płuc, w tym astmę, c)dzieci od 2 miesiąca życia do ukończenia 12 miesiąca życia urodzone przed ukończeniem	Szczepienie należy realizować przy użyciu dopuszczonych do obrotu preparatów, dawkowanie według zaleceń producenta szczepionki. Szczepienie rozpoczęte jednym preparatem należy kontynuować do zakończenia cyklu szczepienia. Szczepienia przeciwko inwazyjnym zakażeniom <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> stosuje się zgodnie z § 17 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 sierpnia 2011 r. w sprawie obowiązkowych szczepień ochronnych (Dz. U. Nr 182, poz.1086)

Szczepienie przeciw	Osoby podlegające szczepieniu / z zaleceniem szczepienia	Uwagi
	37 tygodnia ciąży lub urodzone z masą urodzeniową poniżej 2500 g.	
II. Szczepienia zalecane, niefinansowane ze środków znajdujących się w budżecie ministra właściwego do spraw zdrowia		
Inwazyjnym zakażeniom <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> – domięśniowo lub podskórnio; dawkowanie i cykl szczepień według wskazań producenta szczepionki	1. Szczepionki skoniugowane: 1)szczepionka 13 i 10-walentna – dzieciom od 2 miesiąca życia do 5 roku życia, które nie są objęte szczepieniami obowiązkowymi; stosować zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego; 2)szczepionka 13-walentna – od 2 miesiąca życia; stosować zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. 2.Szczepionka polisacharydowa – od 2 roku życia; stosować zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	Szczepienie należy realizować przy użyciu dopuszczonych do obrotu preparatów, dawkowanie według zaleceń producenta szczepionki. Szczepienie rozpoczęte jednym preparatem należy kontynuować do zakończenia cyklu szczepienia.

Źródło: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/43/akt.pdf (dostęp w dniu 16.01.2014).

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae*

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	KOROUN 2011 (Albrecht i wsp. 2011)	<p><u>PCV 10 (Synflorix)</u> PCV10 jest zalecana do czynnego uodpornienia przeciwko IChP oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego (OZUŚ), wywoływanych przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6 tygodnia życia do 5 lat oraz dla wcześniaków >27 tyg. ciąży. Zalecany schemat szczepienia PCV10: 6 tyg. - 6 m.ż. Trzy dawki PCV10 w odstępach nie mniejszych niż miesiąc i dawka przypominająca między 12 a 15 m.ż. Najlepiej zaczynać po ukończeniu 6 tyg.ż. 7 – 11 m.ż. Dwie dawki PCV10 w odstępach nie mniejszych niż 1 miesiąc i dawka przypominająca między 12 a 15 m.ż. (co najmniej 2 mies. odstęp między dawkami 2 i 3). 12 – 23 m.ż. Dwie dawki PCV10 w odstępach nie mniejszych niż dwa miesiące. 24 – 59 m.ż. (5 lat) Dwie dawki PCV10 w odstępach nie mniejszych niż dwa miesiące. Rozpoczynający cykl szczepień szczepionką PCV10 powinni ukończyć cykl tą samą szczepionką, czyli PCV10. Został już zarejestrowany przez EMA schemat szczepienia 2 + 1, ale tylko w ramach powszechnego kalendarza szczepień, czyli do działań populacyjnych. Zarejestrowany został także schemat szczepień dla wcześniaków (27-36 tyg. ciąży). Składa się on z czterech dawek, przy czym pierwszą należy podać w 2 miesiącu życia, a kolejne w odstępie, co najmniej 1 miesiąca i dawkę przypominającą, co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia podstawowego.</p> <p><u>PCV13 (Prevenar13)</u> PCV13 jest zalecana do czynnego uodpornienia przeciwko IChP, zapaleniu płuc i OZUŚ wywoływanych przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> u niemowląt i dzieci od 6 tygodnia do 5. r.ż. Podstawowy, zalecany przez producenta, ACIP (Komitet Doradczy ds. Programu Szczepień Ochronnych) i Pediatriczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZEdsPSO) schemat szczepienia przedstawiono poniżej. Zalecany schemat szczepienia PCV13: 6 tyg. - 6 m.ż. Trzy dawki PCV13 w odstępach nie mniejszych niż miesiąc i dawka przypominająca między 11 a 15 m.ż. 7 – 11 m.ż. Dwie dawki PCV13 w odstępach nie mniejszych niż 2 miesiące i dawka przypominająca między 11 a 15 m.ż. 12 – 23 m.ż. Dwie dawki PCV13 w odstępach nie mniejszych niż dwa miesiące. 24 – 59 m.ż. (5 lat) Jedna dawka szczepionki PCV13. W przypadku, gdy PCV13 jest podawana w ramach powszechnych szczepień wszystkich niemowląt, czyli populacyjnych, można alternatywnie rozważyć zastosowanie 3-dawkowego schematu szczepienia (2+1). Pierwsza dawka może być podana od 2 m.ż., druga dawka 2 miesiące później. Podanie dawki przypominającej zaleca się pomiędzy 11 i 15 m.ż. Ze względu na brak danych klinicznych potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność przejścia z PCV10 na PCV13 nie zaleca się zamiany szczepionki PCV10 na PCV13, na żadnym etapie realizacji cyklu szczepień. Trzydawkowy schemat szczepienia przeciw pneumokokowego. W związku z wysokim kosztem szczepienia w zalecanym dotychczas schemacie czterodawkowym PCV7 oraz pojawiającymi się niekiedy trudnościami w dostępie do szczepionki, w niektórych krajach zostały przeprowadzone badania nad zmodyfikowanym schematem obejmującym jedynie 3 dawki (w 3, 5 i >12 m.ż.). Istnieją dowody naukowe, że schemat trzydawkowy zapewnia równie skuteczną ochronę przeciw zakażeniom pneumokokowym, jak czterodawkowy. Podsumowując można stwierdzić, że szczepienie szczepionkami PCV10 i PCV13 w schemacie trzydawkowym u dzieci, które rozpoczynają szczepienie w pierwszym półroczu życia, jest równie skuteczne jak w schemacie czterodawkowym i dlatego taki model szczepień może być zalecany w Polsce, ale jedynie do szczepień populacyjnych. Szczepionka polisacharydowa PCV23ma u dzieci <5 r.ż. jedynie znaczenie</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																		
		uzupełniające, w zakresie wzmocnienia efektów uzyskanych po podaniu szczepionki PCV13.																		
Polska	Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych, 2010	<p>Konieczność pilnego wprowadzenia powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom dla wszystkich dzieci do 2 r.ż.. Do czasu ich wprowadzenia Zespół proponuje ustalić wskazania do szczepień obowiązkowych, skoniugowaną 10- lub 13-walentną szczepionką dostępną aktualnie na rynku, u dzieci:</p> <p>1) od 2 mies. ż. do ukończenia 5 r.ż.</p> <p>a) po urazach i z wadami OUN przebiegającymi z wyciekami płynu m-r</p> <p>b) zakażone HIV</p> <p>c) po przeszczepieniu szpiku, przed lub po przeszczepieniu narządów wewn. lub wszczepieniu implantu ślimakowego</p> <p>2) od 2 mies. ż. do ukończenia 5 r.ż. chorujące na:</p> <p>a) przewlekłe choroby serca</p> <p>b) schorzenia immunologiczno-hematologiczne, w tym małopłytkowość idiopatyczną, ostrą białaczkę, chłoniaki, sferocytozę wrodzoną</p> <p>c) asplenię wrodzoną, dysfunkcję śledziony, po splenektomii lub po leczeniu immunosupresyjnym</p> <p>d) przewlekłą niewydolność nerek i nawracający zespół nerczycowy</p> <p>e) pierwotne zaburzenia odporności</p> <p>f) choroby metaboliczne, w tym cukrzycę</p> <p>g) przewlekłe choroby płuc</p> <p>3) dzieci od 2 mies. ż. do ukończenia 1. r.ż. urodzone przed ukończeniem 37 tyg. ciąży lub urodzone z masą urodzeniową poniżej 2500 g</p>																		
Polska	Polska Grupa Robocza ds. Inwazyjnej Choroby Pneumokowej (IChP), 2007	Szczepienie PCV7 zalecane jest przede wszystkim u dzieci do ukończenia 2 r.ż., gdyż właśnie w tym okresie życia IChP występuje z największą częstością (grupa podwyższonego ryzyka zachorowania) – w Polsce częstość IChP – posocznice i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych – wynosi dla dzieci do 5 r.ż. 17,6/100 000/rok, a dla dzieci do 2 r.ż. 19/100 000/rok. Szczepienie przeciw pneumokokom powinno się rozpoczynać w pierwszym kwartale życia, aby już w drugim półroczu życia uzyskać ochronne miana przeciwciał. Odwlekanie szczepienia (najczęściej ze względów finansowych) do momentu, gdy można podać np. jedną dawkę (> 2 r.ż.) jest postępowaniem niewłaściwym, gdyż największa zachorowalność na IChP występuje właśnie w pierwszych dwóch latach życia.																		
USA	CDC 2013	Szczepionka PCV13 jest rekomendowana w schemacie 3+1 w następującym cyklu dawkowania: 2, 4, 6, 12 -15 m.ż. Rekomenduje się podanie pojedynczej dawki uzupełniającej PCV13: wszystkim zdrowym dzieciom w wieku 14 m.ż.–59 m.ż., które ukończyły już cykl szczepień szczepionką PCV7;																		
USA	ACIP 2010, 2013	<p>Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ACIP) rekomenduje: stosowanie szczepionki PCV13 u wszystkich dzieci w wieku 2 -59 m.ż. oraz 60-71 m.ż. z grupy podwyższonego ryzyka zachorowania na choroby pneumokokowe, wcześniej nieszczepionych szczepionkami PCV7 lub PCV13, wg poniższego schematu:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Wiek dziecka w momencie otrzymania pierwszej dawki</th> <th>Liczba dawek podstawowych szczepionki PCV13*</th> <th>Czas podania i liczba dawek uzupełniających szczepionki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2-6</td> <td>3</td> <td>1 dawka w 12-15 m.ż.</td> </tr> <tr> <td>7-11</td> <td>2</td> <td>1 dawka w 12-15 m.ż.</td> </tr> <tr> <td>12-23</td> <td>2</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>24-59</td> <td>1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>24-71 u dzieci z przewlekłymi chorobami lub obniżoną odpornością</td> <td>2</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>*minimalna przerwa między dawkami powinna wynosić 8 tygodni; dla dzieci szczepionych poniżej 12 m.ż. minimum 4 tygodnie. Minimalny wiek rozpoczęcia szczepień pierwszą dawką wynosi 6 t.ż.</p>	Wiek dziecka w momencie otrzymania pierwszej dawki	Liczba dawek podstawowych szczepionki PCV13*	Czas podania i liczba dawek uzupełniających szczepionki	2-6	3	1 dawka w 12-15 m.ż.	7-11	2	1 dawka w 12-15 m.ż.	12-23	2	-	24-59	1	-	24-71 u dzieci z przewlekłymi chorobami lub obniżoną odpornością	2	-
Wiek dziecka w momencie otrzymania pierwszej dawki	Liczba dawek podstawowych szczepionki PCV13*	Czas podania i liczba dawek uzupełniających szczepionki																		
2-6	3	1 dawka w 12-15 m.ż.																		
7-11	2	1 dawka w 12-15 m.ż.																		
12-23	2	-																		
24-59	1	-																		
24-71 u dzieci z przewlekłymi chorobami lub obniżoną odpornością	2	-																		

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Norwegia	Norwegian Institute of Public Health (NIPH), 2013	W 2006 roku szczepionka PCV7 została wprowadzona do norweskiego programu szczepień (Norwegian Childhood Vaccination Programme) wg schematu 2+1: w 3., 5. + dawka uzupełniająca w 12 m.ż. W roku 2011 została ona zastąpiona PCV-13 wg tego samego schematu dawkowania.
Australia	Australian Technical Advisory Group on Immunisation, 2013	Rekomenduje się zaszczepienie wszystkich dzieci w pełnym schemacie. W przypadku PVC-10 zaleca się schemat 3+1 w 2, 4 i 6 m.ż oraz dawka uzupełniająca w 12-18 m.ż. W przypadku PVC-13 zaleca się schemat 3+0 w 2, 4 i 6 m.ż, jednak dawka uzupełniająca rekomendowana jest u dzieci z grup podwyższonego ryzyka.
	World Health Organization (WHO), 2012	Zaleca stosowanie szczepionek PHiD-CV10 lub PCV13 u dzieci w wieku od 6. tygodnia życia do 5. roku życia. Zalecane schematy to 3+0 lub 2+1 w zależności od epidemiologii, stopnia wyszczepienia i terminowości dawek.
Indie	Indian Academy of Pediatrics Committee on Immunization, 2011	Zaleca podanie szczepionki PCV u dzieci zdrowych oraz z grup wysokiego ryzyka (schemat szczepień 3+1: 6., 10., 14. tydzień życia, dawka uzupełniająca w 15. miesiącu życia; szczepionka PCV13 zastąpiła szczepionkę PCV7, a szczepionka PHiD-CV nie jest jeszcze dostępna w Indiach).
Kanada	National Advisory Committee on Immunization, 2010	Zaleca podanie szczepionki PCV13 u dzieci <5. roku życia (schemat szczepień: w zależności od wieku).
Niemcy	Ruckinger 2009	w lipcu 2006 r. German Standing Vaccination Committee (STIKO) rekomendowało szczepienia obejmujące dzieci do 23 m.ż. oraz do 59 m.ż. z grup podwyższonego ryzyka wg schematu: 7 -walentna PCV (3+1) w 2., 3., 4. + dawka przypominająca w 11-14 m.ż.
Wielka Brytania	Williams 2008	do 2006 r. szczepienia przeciwko <i>S. pneumoniae</i> oferowano osobom z grup podwyższonego ryzyka. Od września 2006 r. kalendarz szczepień obowiązkowych obejmuje podawanie PCV 7-walentnej dzieciom w 2. i 4. mies. ż. i dawki przypominającej w 13. mies. ż. (czyli 2+1 zamiast 3+1 dawek, na podstawie wyników badań wykazujących 84% efektywność 3 dawek szczepień w porównaniu z 98% efektywnością 4 dawek)

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych


Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Prof. Anna Dobrzańska Konsultant Krajowy w Dziedzinie Pediatrii</p>	<p>Aktualnie niewielki odsetek (ok 6%) rodziców szczepi swoje dzieci finansując je ze środków własnych. Dzieci z grup ryzyka są szczepione w ramach Programu Szczepień Ochronnych.</p>	<p>Profilaktyka przeciw pneumokokowym zakażeniom (powszechna) spowoduje spadek zachorowań na IChP oraz zapalenie płuc i ucha środkowego. Mniej hospitalizacji, mniej zużycia antybiotyków, mniej dzieci niepełnosprawnych.</p>	<p>Cena szczepionek nie jest objęta tajemnicą. Najtańsza (zawsze) jest profilaktyka.</p>	<p>Szczepionki przeciwko zakażeniom pneumokokowym są skuteczne w obrębie zachorowań wywołanych przez typy serologiczne pneumokoko, znajdujące się w ich zakresach.</p>	<p>Światowa Organizacja Zdrowia w swoich wytycznych zaleca szczepienia przeciwko pneumokokom. Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia rekomenduje powszechne szczepienie przeciwko pneumokokom nie wskazując rodzaju szczepionki. Mogą być stosowane obydwie dostępne szczepionki pod warunkiem zachowania ciągłości uodpornienia tym samym rodzajem szczepionki (tą samą szczepionką)</p>
<p>Prof. Ewa Bernatowska Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Immunologii Klinicznej</p>	<p>Szczepionką, która stosowana jest obecnie w Polsce we wskazaniach podanych na początku formularza jest Prevenar 13</p>	<p>W momencie, gdyby szczepionka Synflorix zastąpiła w całości lub częściowo szczepionkę Prevenar 13, ochrona przed IChP dzieci od 6 tygodnia do 6 miesiąca życia spadłaby o 18%, z ok. 380 000 ogółu zaszczepionych. Ta różnica wynika z pokrycia serotypów; szczepionka Prevenar 13 pokrywa 81,3% przypadków IChP a szczepionka Synflorix 63,3%. Należy podkreślić, że stosując Synflorix występowałyby zachorowania wywołane przez serotyp 3, 6A i 19A, z których ostatni jest serotypem wielolekooopornym.</p>	<p>W przypadku dostępnych dwóch szczepionek przeciwko pneumokokom najtańszą technologią jest zastosowanie szczepionki, Prevenar 13, która przyniesie nieporównanie większe korzyści zdrowotne niż szczepionka Synflorix.</p>	<p>Najskuteczniejszą szczepionką zapewniającą ochrona przed IChP dzieciom od 6 tygodnia do 6 miesiąca życia jest Prevenar 13. Zapewnia ochronę przed IChP w 81,3%, chroni w 100% przed szczepami wielolekooopornymi, szczepienia spadłaby o 18% (dotyczy to ok. 375 000 dzieci) (3,4). Ta różnica wynika z pokrycia serotypów, szczepionka Prevenar 13 pokrywa 81,3% przypadków IChP a szczepionka Synflorix 63,3% przypadków IChP. Należy podkreślić, że stosując Synflorix występowałyby zachorowania wywołane przez serotyp 3, 6A i 19A, z których ostatni jest serotypem wielolekooopornym. Serotyp 19A (zawarty jedynie w PCV 13) jest jednym z 3</p>	<p>Szczepionka Prevenar 13 ze względu na udowodnioną efektywność, dotyczącą zarówno immunogenności jak i najszerszego zakresu ochrony ma najczęściej rekomendacji krajowych i zagranicznych, ze wszystkich szczepionek przeciwko pneumokokom. W kontekście zgodności z dyrektywą WHO, która podaje, że przy wprowadzeniu powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom, należy się kierować aktualną sytuacją epidemiologiczną w danym kraju - szczepionka Prevenar 13 całkowicie spełnia te kryteria. Wg ostatniej rejestracji szczepionki Prevenar 13, z dnia 16.10.2013, rozszerzono zakres zaleceń w zapobieganiu IChP przeciwko;</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
				<p>serotypów odpowiedzialnych za śmiertelne przypadki IChP w Polsce, u dzieci < 5 r.ż., jest on również serotypy penicylino- i wielolekooporny. Prowadzone od prawie 10 lat powszechne szczepienia dzieci do 2 roku życia, w schemacie 2+1, wykazały spadek nosicielstwa opornych na penicylinę szczepów <i>Streptococcus pneumoniae</i>, u dzieci, szczepionych Prevenarem13 do 6,5%. W Ostrowcu Świętokrzyskim, gdzie nie prowadzono powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom, aż 50,5% dzieci jest nosicielami tych szczepów (6). W przypadku szczepień przeciwko pneumokokom, prowadzonym od prawie 10 lat w mieście Kielce, początkowo szczepionką PCV7, a obecnie PCV13 obserwowany jest efekt populacyjny, tj. występuje spadek zachorowań na zapalenia płuc we wszystkich grupach wiekowych, najwidoczniej zaznaczony w grupie 65+, aż o 43,5% (7,8). W przypadku wprowadzania przez samorządy programów profilaktycznych, przy wyborze szczepionki AOTM wykorzystuje doświadczenia z innych regionów, gdzie prowadzone są podobne programy profilaktyczne. W takich przypadkach rekomendacje AOTM dotyczą szczepionki Prevenar 13, jako najskuteczniejszej szczepionki, zapewniającej ochronę</p>	<p>zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego dzieciom, od 6 tygodnia życia do 17 r.ż. Dalsze wskazania to czynne uodpornienie przeciwko IChP u dorosłych, powyżej 18 r.ż. i u osób w wieku podeszłym. W grupach ryzyka rozszerzono wskazania, na nastolatków z anemią sierpowatą i dorosłych z HIV grup ryzyka. Szczepionka Prevenar 13, która jest kontynuacją stosowanej od 2000 roku szczepionki Prevenar, ma rekomendacje światowych agencji rządowych oraz ekspertów, Europejskiego Centrum Zapobiegania Chorobom i ich Kontroli (ECDC), amerykańskiej agencji rządowej - Centrum Kontroli Chorób i ich Zapobiegania (CDC), współdziałającego z CDC - komitetu ekspertów; Amerykańska Akademia Pediatrii (AAP) i Komitet Doradczy ds. Szczepień (ACIP). Szczepionka Prevenar 13 uzyskała również rekomendacje krajowych ekspertów — Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia, w zakresie powszechnych szczepień dzieci zdrowych, oraz w grupach ryzyka.</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>[REDACTED]</p>	<p>Dotychczas szczepieniami bezpłatnymi objęte są dzieci z tzw grup ryzyka oraz dzieci rodziców którzy zdecydowali się zakupić szczepionkę w sumie około 20-30% dzieci.</p> <p>Początkowo stosowano szczepionkę 7 walentną (Prevenar) a następnie 10 walentna a obecnie obie dla grup ryzyka i na rynku prywatnym tj 10 walentna (Synflorix wnioskowana procedura) i 13 walentna Prevenar 13.</p> <p>Szczepionka 13 walentna (Prevenar 13) zawiera dodatkowo 3 serotypy , z którego zrezygnował producent 10-walentnej tj Synflorix („Wnioskowana technologia”) jako wykazujący upośledzoną immunogenność i efektywność co wykazano także po zastosowaniu szczepionki 13 walentnej Prevenar 13 w Wielkiej Brytanii.</p>	<p>Polisacharydowa 23 walentna szczepionka przeciw pneumokokowa sporadycznie stosowana u dzieci a obecnie Prevenar 13 stosowany w grupach ryzyka .</p>	<p>10 walentna (Synflorix „wnioskowana technologia”) cena zbytu hurtowa ~ 100 PLN ,cena detaliczna (w Aptekach) 200-250 PLN versus 13 walentna (Prevenar 13) cena zbytu hurtowa 150 PLN -cena detaliczna (w Aptekach) 300-350 PLN</p>	<p>populacyjną.</p> <p>Pokrycie serotypowe tzn.odsetka obecnych w Polsce serotypów przeciwko którym zabezpiecza szczepionka dla Prevenaru 13 jest w granicach 80-90% podczas gdy dla Synflorixu 70-80% (Wnioskowana technologia). Pokrycie to zmienia się z roku na rok tym bardziej, że oparte jest na wykrywalności a nie na faktycznej zapadalności. natomiast ciężar dowodów uzyskanych na podstawie wymienionych wyżej wie kich badań nad skutecznością i efektywnością wzmacnia szczepionkę 10 walentną (Synflorix „wnioskowana technologia”). Należy zaznaczyć ,że nie było nigdy badań „head to head „porównujących skuteczność obu szczepionek.</p>	<p>1.WHO position paper Weekly epidemiological record 6april2012, 87th yearNo. 14, 2012, 87, 129-144 http://www.who.int/wer</p> <p>2. Anna Dobrzańska, Ewa Bernatowska Jerzy Wysocki Pediatriczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych. Działania na rzecz poprawy efektywności szczepień w Polsce. Medycyna Wieku Rozwojowego 2008; 12 (II)</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>Erę powszechnych szczepień niemowląt rozpoczęła w 2000 roku pierwsza szczepionka skoniugowana przeciwko siedmiu serotypom bakterii <i>Streptococcus pneumoniae</i> - PCV7. Zapoczątkowało to zupełnie nową jakość w walce z zakażeniami pneumokokowymi. Rekomendacje CDC wskazujące na wysoką śmiertelność i chorobowość szczególnie dzieci do 2 roku</p>	<p>Brak technologii medycznej, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię.</p>	<p>Wprowadzenie finansowania z budżetu płatnika publicznego koniugowanej szczepionki przeciw zakażeniom <i>Streptococcus pneumoniae</i> jest zgodne z rekomendacjami Pediatricznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia (PZEdsPSO). Wprowadzenie refundacji profilaktycznych szczepień przeciw <i>Streptococcus</i></p>	<p>Szczepionka Synflorix spełnia kryterium równoważności immunologicznej (non-inferiority) względem szczepionki referencyjnej PCV7. Skuteczność szczepionki Synflorix oceniono w randomizowanych kontrolowanych badaniach przeprowadzonych w krajach Ameryki Łacińskiej i Finlandii prowadzonych po wprowadzeniu szczepień populacyjnych w</p>	<p>Wg. WHO (World Health Organization): Pneumococcal vaccines. WHO position paper – 2012. Wkly Epidemiol. Rec., 2012; 87: 129–144) wybór szczepionki powinien być oparty na aktualnej sytuacji epidemiologicznej oraz dystrybucji serotypów powodujących IChP w poszczególnych grupach wiekowych. Mając na uwadze dane</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>życia z powodu inwazyjnej choroby pneumokokowej, spowodowały wprowadzenie powszechnych szczepień w tej grupie wiekowej, do prawie wszystkich narodowych programach szczepień. Szczepionka uzyskała rejestrację u dzieci do 5 roku życia, zarówno u dzieci zdrowych jak i z grup ryzyka.</p> <p>Szczepionka skoniugowana PHiD-CV10 jest dopuszczona do obrotu w Polsce od 2009 roku. Podobnie jak szczepionka PCV13 są refundowane w obowiązkowym PSO w grupie wcześniaków. Jednak to szczepionka PCV13, jako jedyna szczepionka przeciwko pneumokokom obejmuje swymi wskazaniami najszerszą grupę wiekową osób zagrożonych inwazyjnymi i nieinwazyjnymi zakażeniami pneumokokowymi od 6 tygodnia życia po późną starość.</p> <p>Szczepionka PHiD-CV10 oraz PCV13 zgodnie z aktualną rejestracją produktu leczniczego mogą być stosowane w zapobieganiu IChP u wcześniaków. Przy wyborze szczepionki należy jednak uwzględnić fakt, że szczepionka PCV13 ma szerszy zakres ochrony i efektywniej zapobiega IChP niż szczepionka PHiD-CV10. O wyborze szczepionki dla wcześniaków powinien decydować lekarz.</p> <p>W grupie dzieci od 2 miesiąca</p>		<p><i>pneumoniae</i> jest interwencją efektywną kosztowo względem aktualnej praktyki, czyli braku szczepień przeciw pneumokokom w populacji najmłodszych dzieci.</p> <p>Oprócz wnioskowanej technologii szczepionka PCV-13 jest bezpieczna i skuteczna w czynnym uodpornieniu przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanych przez bakterie <i>Streptococcus pneumoniae</i> u niemowląt, dzieci i młodzieży od 6. tygodnia do 17. roku życia.</p> <p>PCV-13 jest bezpieczna i skuteczna w czynnym uodpornieniu przeciwko chorobie inwazyjnej wywoływanej przez bakterie <i>Streptococcus pneumoniae</i> u dorosłych w wieku ≥ 18 lat i osób w podeszłym wieku.</p>	<p>Finlandii, Kanadzie i Brazylii. Analiza końcowa w badaniu przeprowadzonym w Finlandii (FinIP) wykazała: 100% skuteczności szczepionki Synflorix podawanej w schemacie 3+1 w zapobieganiu IChP wywołanej serotypem zawartym w szczepionce u niemowląt poniżej 7 miesięcy. Natomiast 25,2% skuteczność szczepionki Synflorix w schemacie szczepień 3+1 w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc.</p> <p>Skuteczność szczepionki Synflorix w badaniu w krajach Ameryki Łacińskiej (COMPAS) wynosiła 100% w schemacie 3+1 zapobiegania IChP wywołanej serotypem zawartym w szczepionce; a 67% w zapobieganiu IChP wywołanej przez jakiegokolwiek serotyp pneumokoka.</p> <p>Jednak wg. WHO (World Health Organization: Pneumococcal vaccines. WHO position paper – 2012. Wkly Epidemiol. Rec., 2012; 87: 129–144) wybór szczepionki powinien być oparty na aktualnej sytuacji epidemiologicznej oraz dystrybucji serotypów powodujących IChP w poszczególnych grupach wiekowych.</p> <p>Mając na uwadze dane KOROUN wydaje się, że najbardziej rekomendowana technologią powinna być PCV-13 - Prevenar.</p>	<p>KOROUN wydaje się, że najbardziej rekomendowana technologią powinna być PCV-13 - Prevenar.</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>do 5 roku życia szczepionka PCV13, jako jedyna szczepionka skoniugowana, ma rejestrację oraz rekomendacje grup ekspertów do stosowania w grupach ryzyka, u dzieci w wybranych chorobach przewlekłych wymienionych w PSO na 2014.</p>			<p>Serotyp 19A (zawarty jedynie w PCV13) jest jednym z 3 serotypów odpowiedzialnych za śmiertelne przypadki IChP w Polsce u dzieci < 5 r.ż., jest on również penicylino- i wielolekooporny. Szczepionka PCV13 pokrywa 100% serotypów <i>Streptococcus pneumoniae</i> opornych na penicylinę wywołujących IChP w Polsce. Nosicielstwo opornych na penicylinę szczepów <i>Streptococcus pneumoniae</i> stwierdzono u zaledwie 6,5% dzieci, które otrzymały szczepionkę PCV13 (2+1) w Kielcach, podczas gdy w Ostrowcu Świętokrzyskim (gdzie nie prowadzono powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom) 50,5% dzieci jest nosicielami tych szczepów. Najnowsze dane pochodzące z HPA (Health Protection Agency) wskazują na utrzymujący się spadek IChP wywołanej przez siedem serotypów zawartych w PCV7 i istotny spadek IChP wywołanej przez dodatkowych 6 serotypów zawartych w szczepionce PCV 13 łącznie, u dzieci w wieku 2 do 4 lat oraz u dzieci w wieku powyżej 5 lat - grupy wiekowe, w których nie przeprowadzono szczepienia z zastosowaniem szczepionki PCV 13.</p>	

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>Poza szczepionką Synflorix stosowana jest w Polsce szczepionka Prevenar 13. W przetargach centralnych organizowanych przez Ministerstwo Zdrowia dla potrzeb szczepień obowiązkowych w grupach ryzyka częściej wybierana była w minionych latach szczepionka Prevenar 13. Nie znane mi są dane dotyczące liczby dawek obu preparatów podawanych dzieciom w wieku 1-6 miesięcy w minionych latach w Polsce.</p>	<p>Wprowadzenie wnioskowanej technologii może ograniczyć liczbę zakupywanych na wolnym rynku dawek szczepionki Prevenar 13</p>	<p>Najtańszą szczepionką przeciwko pneumokokom, dostępną w Polsce, jest opiniowana szczepionka Synflorix. Koszt zakupu jednej dawki tej szczepionki w postępowaniach przetargowych wynosi 100 zł za dawkę, a koszt jej zakupu detalicznego kształtuje się na poziomie 283,10 zł</p>	<p>Najskuteczniejszą szczepionką przeciwko pneumokokom dostępną w Polsce jest szczepionka Prevenar 13 (PCV13), na co wskazują następujące dane. Pokrycie szczepionkowe przypadków IChP u dzieci w wieku poniżej 5 lat w latach 2008-2012 wynosiło dla szczepionki (PCV13) średnio 83,1%, w tym w roku 2012 w grupie dzieci poniżej 2. roku życia wynosiło 81,3%, w grupie poniżej 5. roku życia 83,1%. Wśród serotypów pneumokokowych odpowiedzialnych za zgony w roku 2012 ponad 60 % występuje w szczepionce PCV13. Pokrycie szczepionkowe w grupie dzieci < 5. roku życia pneumokoków niewrażliwych na penicylinę dla szczepionki PCV13 wynosi 100%, a niewrażliwych na erytromycynę dla tej szczepionki wynosiło 92,6%. Dane te są średnio o 20% wyższe od szczepionki Synflorix.</p>	<p>Zgodnie z opinią Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Realizacji Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia każdy z obu preparatów (Synflorix lub Prevenar13) zgodnie z zalecaniami producenta (ChPL) może być podawany podczas wykonywania szczepień. Rozpoczęty cykl szczepienia danym preparatem powinien zostać dokończony przy użyciu tej samej szczepionki.</p>

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Prevenar 13 (<i>Pneumococcal saccharide conjug., vaccine</i>), szczepionka 13-walentna, polisacharydowa, skoniugowana	Szczepionki skoniugowane zawierają antygeny polisacharydowe sprzężone z nośnikiem białkowym i są immunogenne u dzieci od ukończenia 6. tygodnia życia. Szczepionki polisacharydowe zawierają jedynie oczyszczone antygeny polisacharydowe i nie są immunogenne dla dzieci poniżej 2. roku życia. Ze względu na odmienne populacje, w których można stosować szczepionki obu typów, jako komparator (technologia opcjonalna) dla Synflorix uwzględniono jedynie inną skoniugowaną szczepionkę przeciw pneumokokową: Prevenar 13 (PCV13).	- zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, - stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce, - finansowane w Polsce ze środków publicznych w grupach wysokiego ryzyka narażenia na zakażenia wywołane <i>S. pneumoniae</i>
Prevenar (<i>Pneumococcal saccharide conjug., vaccine</i>), szczepionka 7-walentna, polisacharydowa, skoniugowana	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.	

Wybór komparatorów przez wnioskodawcę ograniczył się do technologii lekowych. Rozważono dwie technologie stosowane w profilaktyce zakażeń wywołanych *S. pneumoniae* – Prevenar 13 (szczepionka 13-walentna, polisacharydowa, skoniugowana) oraz Prevenar (szczepionka 7-walentna, polisacharydowa, skoniugowana).

Wybór ww. technologii jako komparatorów uzasadniono ich potwierdzoną skutecznością kliniczną oraz stosowaniem w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce. Ponadto wybór uargumentowano faktem, iż znajdują się w „Programie szczepień ochronnych na 2014 rok”, zgodnie z załącznikiem do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 31 października 2013 roku.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W przeglądzie systematycznym przedstawionym przez wnioskodawcę zidentyfikowano 22 opracowania wtórne odnoszące się do oceny efektywności klinicznej 10-walentnej szczepionki przeciw pneumokokowej PHiD-CV (PCV10) oraz prototypowej szczepionki 11-PHiD-CV (PCV11) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych (Tabela 8): Jansen 2010, Louie 2009, Croxtall 2009, Dinleyici 2009, Ciapponi 2011, Lin 2010, McIntosh 2011, Oosterhuis-Kafeja 2007, Lucero 2009, Rückinger 2011, Scott 2010, Scott 2011, Theodoratou 2010, Pavia 2009, Knuf 2009, Adegbola 2013, Mrkvan 2013, Raport CHMP 2011, Raport CHMP 2010, Bryant-Genevier 2009 (raport FDA), Raport Health Canada 2009, Raport CHMP 2009, Raport CHMP 2010.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych, w porównaniu z dowolnym komparatorem, w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library, CRD. Oprócz ww. dowodów wtórnych przedstawionych przez wnioskodawcę nie odnaleziono dodatkowych opracowań.

Tabela 8. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną 10-walentnej szczepionki przeciw pneumokokowej (synflorix) we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae*

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
Przeglądy systematyczne			
Jansen 2010	<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) Prvmla 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>
Louie 2009	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej szczepionek przeciw pneumokokowych stosowanych u osób zakażonych wirusem HIV.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dzieci w wieku co najmniej 2 lat</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Prospektywne, randomizowane badania kliniczne, 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, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, vaccine' <i>AIDSLINE</i> (1982 – 1999) za pomocą słów</p>	<p>Brak wyników liczbowych oraz wniosków, ponieważ jest to protokół przeglądu, który jest w trakcie opracowywania. Protokół ten ma na celu przybliżenie treści przeglądu.</p>

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
	<p>zakażone wirusem HIV lub chorujące na AIDS.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> szczepionki przeciw pneumokokowe (nieskoniugowane lub skoniugowane).</p>	<p>kluczowych: 'human immunodeficiency virus, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, vaccine', <i>Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, Cochrane Clinical Trials Register)</i>, <i>Cochrane Collaborative Review Group on HIV Infection and AIDS</i>, <i>NIH databases (Clinical Trials, AIDSTRIALS, AIDSDRUGS)</i>, przeszukano także referencje odnalezionych badań.</p> <p>Badania włączone: brak danych (protokół przeglądu).</p>	
Croxtall 2009	<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: MEDLINE, EMBASE, AdisBase 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>Badania włączone: Prymula, 2006 PCV11 vs HVA, (n=4 968) 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> Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. Wysocki, 2009 (dotyczy wyników dla dawki uzupełniającej do badania Vesikari, 2009) <i>Dawka uzupełniająca: PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV/H b (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> Bernal, 2009 <i>Schemat 3 dawek: populacja polska: PHiD-CV + DTPw-HBV/Hib + IPV (n=303) vs 7vCRM + DTPw-HBV/H b + 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 + 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 +</i></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 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 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>

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
		MenC-TT (n=363) vs PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV + HibMenC-TT (n=358) vs PCV7 + DTPa-HBV-IPV+ HibMenC-TT (n=357)	
Dinleyici 2009	<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</i>, <i>PubMed</i>, <i>Science Citation Index</i>, <i>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/H b (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> Bernal, 2009 <i>Schemat 3 dawek: populacja polska: PHiD-CV + DTPw-HBV/H b + 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 + 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> Palmu, 2009 <i>Schemat 2+1: PHiD-CV vs HBV/HAV (n=47 000).</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>
Ciapponi 2011	<p><u>Cel opracowania:</u> porównanie skuteczności klinicznej, analizy kosztowej oraz profilu bezpieczeństwa skoniugowanych szczepionek</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 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</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</p>

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
	<p>przeciwpneumokokowych oraz schematów szczepień.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> nie określono.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> skoniugowane szczepionki przeciwpneumokokowe (PHiD-CV PCV7, PCV13).</p>	<p>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><u>Badania włączone:</u> brak danych.</p>	<p>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>
Lin 2010	<p><u>Cel opracowania:</u> podsumowanie epidemiologii inwazyjnej choroby pneumokokowej wśród dzieci pochodzących z regionu Azji i Pacyfiku oraz roli szczepionek przeciwpneumokokowych w jej zapobieganiu.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> populacja dzieci zamieszkujących region Azji i Pacyfiku.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> szczepionki przeciwpneumokokowe (PCV7, PCV10, PCV13)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> przeszukano bazę MEDLINE 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 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>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 konieczne jest wprowadzenie narodowych programów szczepień, uwzględniających szczepienia przeciwpneumokokowe 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>
McIntosh 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</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 Ovid 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</i></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 rozprzestrzeniania 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</p>

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
	<p>PCV7 oraz dystrybucji serotypów pneumokokowych przed wprowadzeniem nowych szczepionek przeciw pneumokokowych 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><i>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 wykorzystano badania niepublikowane.</p> <p><u>Badania włączone:</u> 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>chorobie pneumokokowej, wywołanej przez wyżej wymienione serotypy, określa się na poziomie 65-85% i 80-90% kolejno dla poszczególnych szczepionek. Autorzy podkreślają jednak, iż rozprzestrzenianie się serotypów wywołujących inwazyjną chorobę pneumokokową, nieobecnych w szczepionce PCV7, przy powszechnym zastosowaniu szczepionek PCV10 i PCV13 wymaga stałego monitorowania.</p>
Oosterhuis-Kafeja 2007	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokowych.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> populacja dzieci do 18. roku życia.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> skoniugowane szczepionki przeciw pneumokokowe: PCV7, PCV9, PCV11, PCV10 i PCV13.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 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><u>Badania włączone:</u> <i>randomizowane badania kliniczne fazy III lub IV – PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych Scheifele, 2006 (Kanada; n=376)</i></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 PncOMPC (szczepionki PCV7 z nośnikiem białkowym OMPC), 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>

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
		<p>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) Schinefield, 1999 (USA; n=302) Finnish Otitis Media study: Eskola, 2001; Kilpi, 2003; Straetemans, 2003; Palmu, 2004 (Finlandia; n=2 497) 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) Kayhty, 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 PCV7, n=172) Dagan, 2001; Dagan, 2002; Givon-Lavi, 2003; Dagan, 2003; Dagan, 2005 (Izrael; PCV9 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, n=264) Prymula, 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>	

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
Przeglądy systematyczne i meta-analizy			
Lucero 2009	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej skoniugowanych szczepionek pneumokokowych (PCVs, ang. <i>pneumococcal conjugate vaccines</i>) w 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><u>Analizowana populacja:</u> zdrowe dzieci poniżej 2. roku życia, biorące udział w badaniach klinicznych, dotyczących immunizacji szczepionkami przeciw pneumokokowymi (3 dawki), podanymi przed 12. miesiącem życia wraz z dawką przypominającą podaną do 24. miesiąca życia. Dzieci HIV-1 negatywne.</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 2009 issue 1)</i>, <i>MEDLINE</i> (1990 – 4 tydzień lutego 2009), <i>EMBASE</i> (1974 – marzec 2009), w celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokowych (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><u>Badania włączone:</u> 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= 8719) 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>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 szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych. Przeprowadzona przez Autorów opracowania zbiorcza analiza wyników wykazała, że skuteczność kliniczną szczepionek przeciw pneumokokowych 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 przeciw pneumokokowych (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, jak i HIV-1 pozytywnych, w wieku poniżej 2 lat. Większą korzyść z zastosowania szczepionek przeciw pneumokokowych uzyskano w przypadku zapobiegania inwazyjnej chorobie pneumokokowej wywołanej przez serotypy zawarte w szczepionkach przeciw pneumokokowych, 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>
Rückinger 2011	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena immunogenności skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokowych stosowanych u dzieci podczas szczepienia podstawowego; porównanie 2 i 3 dawek stosowanych przed dawką przypominającą.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> 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</p>	<p>Autorzy opracowania analizują dwa schematy szczepień: 3 dawki podstawowe i dawka uzupełniająca omawiane w 5 badaniach klinicznych oraz 3 dawki podstawowe i dawka uzupełniająca w porównaniu do 2 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 przeciw pneumokokowych po 2 dawkach podstawowych w porównaniu do 3 dawek podstawowych. Wykazano, że około 10% dzieci nie osiągnęło minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał po 2 dawkach w porównaniu do 3 dawek.</p>

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
	<p><u>Analizowana populacja:</u> dzieci, u których wykonano pierwsze szczepienie w wieku co najmniej 6 miesięcy.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> szczepionki przeciwneumokokowe: PCV7, PCV10, PCV13.</p>	<p>szczepień przeciwneumokokowych. Autorzy 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> Badania typu A (schemat 3+1): <u>Kim NH, 2007</u> (Korea; PCV7; 2 dawki n=141, 3 dawki n=146)</p> <p><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)</p> <p><u>Diez-Domingo, 2009</u> (Hiszpania; PCV13; 2 dawki n=292, 3 dawki n=292)</p> <p><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>Rusel, 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)</p> <p><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>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>Scott 2010, 2011</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> zebranie danych dotyczących efektywności klinicznej poszczególnych schematów szczepienia skoniugowanymi szczepionkami przeciwneumokokowymi 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</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 EMBASE – 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 rekordów, z których ostatecznie wyłoniono 8 badań randomizowanych, 1 badanie kohortowe i 1 badanie kliniczno-kontrolne.</p> <p><u>Badania włączone:</u></p>	<p>W opracowaniu analizowano dane dotyczące skuteczności klinicznej poszczególnych schematów szczepienia przeciwneumokokowego. 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 przeciwneumokokowych. 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 korzyść schematu 3 + 1 w przypadku serotypów 6B. i 23F. Autorzy zaznaczają jednak, iż nie odnaleziono żadnego randomizowanego badania klinicznego potwierdzającego tą zależność. Autorzy stwierdzają, iż większość danych umożliwiających porównanie skuteczności klinicznej różnych schematów szczepień przeciwneumokokowych związana jest z</p>

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
	przeciwpneumokokowe PCV7, PCV9, PCV13 skoniugowane z nośn kiem białkowym CRM197 oraz szczepionka PCV10 skoniugowana z toksoidem błonicy lub tężca lub białkiem D.	<p>Silfverdal, 2009 (Europa; PCV10) Russell, 2009 (Fidżi; 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>	punktami końcowymi dotyczącymi immunogenności. Zidentyfikowano natomiast lukę związaną z brakiem danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność kliniczną schematów szczepień skoniugowaną szczepionką przeciwpneumokokową 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.
Theodoratou 2010	<p>Cel opracowania: ocena wpływu szczepionki przeciwko wirusowi grypy typu b oraz skoniugowanej szczepionki przeciwpneumokokowej na częstość występowania zapalenia płuc w dzieciństwie, jego nasilenie i śmiertelność.</p> <p>Analizowana populacja: populacja dzieci poniżej 5. roku życia.</p> <p>Analizowana interwencja: szczepionka przeciwko wirusowi grypy typu b oraz skoniugowane szczepionki przeciwpneumokokowe.</p>	<p>Kryteria włączenia: 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>Badania włączone: 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) skoniugowane szczepionki przeciwpneumokokowe: Klugman, 2003 (Południowa Afryka) PCV9 vs PCV9 (dzieci zakażone lub niezakażone wirusem HIV) Cutts, 2005 (Gambia), PCV9 vs placebo Lucero, 2009 (Filipiny), PCV11 vs placebo.</p>	Na podstawie zebranych danych Autorzy opracowania wykazali większą skuteczność kliniczną szczepionek przeciwpneumokokowych, 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 przeciwpneumokokowej).
Meta-analizy			
Pavia 2009	<p>Cel opracowania: ocena skuteczności klinicznej stosowania skoniugowanych szczepionek przeciwpneumokokowych w zapobieganiu wystąpieniu inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej przez</p>	<p>Kryteria włączenia badań: przeszukano następujące bazy danych: <i>MEDLINE</i>, <i>EMBASE</i> w okresie od stycznia 2000 roku do czerwca 2008 roku, w celu uzyskania kontrolowanych badań klinicznych, w których porównywano ochronne działanie skoniugowanych szczepionek przeciwpneumokokowych względem placebo lub innych szczepionek kontrolnych w redukcji ryzyka występowania inwazyjnej choroby</p>	Autorzy opracowania koncentrują się na wynkach 6 badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej skoniugowanych szczepionek przeciwpneumokokowych. W przeprowadzonej meta-analizie danych wykazali, że skuteczność kliniczna skoniugowanych szczepionek przeciwpneumokokowych 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

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
	<p><i>Streptococcus pneumoniae</i>, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego u zdrowych dzieci poniżej 24 miesięcy życia.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> zdrowe dzieci w wieku poniżej 24 miesięcy życia.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> skoniugowane szczepionki przeciw pneumokokowe.</p>	<p>pneumokokowej, zapalenia płuc, ostrego zapalenia ucha środkowego u zdrowych dzieci poniżej 24. miesiąca życia.</p> <p><u>Badania włączone:</u> 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) Prymula, 2006 PCV11 (n=2 455) vs HVA (n=2 452)</p>	<p>przypadku analizy PPA w odniesieniu do serotypów zawartych w szczepionkach, a kiedy analizowano wszystkie serotypy skuteczność kliniczna wyniosła 29% (analiza PPA). Z kolei 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>
Analizy zbiorcze			
<p>Knuf 2009</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> 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><u>Analizowana populacja:</u> 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><u>Analizowana interwencja:</u> szczepionki przeciw pneumokokowe PHiD-CV i PCV7 podawane z innymi szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych (DTPa-HBV-IPV/Hib, DTPa-HBV-IPV, DTPw-HBV/H b, IPV, OPV,</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> 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><u>Badania włączone:</u> Vesikari, 2009 Schemat 3 dawek: PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV/Hib-TT (n=1 235) vs 7vCRM + DTPa-HBV-IPV/Hib-TT (n=415) Wysocki, 2009 (dotyczy wyników dla dawki uzupełniającej do badania Vesikari, 2009) Dawka uzupełniająca: PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV/H b (n=737) vs 7vCRM + DTPa-HBV-IPV/Hib (n=92) vs PHiD-CV + DTPa-HBV-IPV/Hib (n=283; po 3 dawkach szczepionki PCV7) 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) 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 +</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 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>

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
	Hib-MenC-TT, MenC-TT lub MenCCRM).	H bMenC-TT (n=358) vs PCV7 + DTPa-HBV-IPV+ HibMenC-TT (n=357) Bernal, 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)	
Adegbola 2013	<p><u>Cel opracowania:</u> 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><u>Analizowana populacja:</u> nosiciele <i>S.pneumoniae</i> w jamie nosowo-gardłowej.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> 10-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (PHiD-CV) lub jej prototyp tj. szczepionka 11-walentna (11Pn-PD).</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> 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><u>Badania włączone:</u> 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 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.</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.</p> <p>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>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.</p>
Mrkvan 2013	<p><u>Cel opracowania:</u> 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.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> niemowlęta objęte programem szczepień ochronnych w</p>	<p><u>Badania włączone:</u> badania post-marketingowe dotyczące zastosowania szczepionki PHiD-CV w ramach programu szczepień ochronnych niemowląt w 3 różnych państwach (Kanadzie, Brazylii i Finlandii).</p>	<p>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.</p>

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
	<p>Kanadzie, Brazylii oraz Finlandii.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> 10-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (PHiD-CV).</p>		
Raporty HTA			
<p>Raport CHMP 2011</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> zidentyfikowanie nowych wskazań terapeutycznych lub modyfikacja istniejących (podniesienie górnej granicy wieku szczepienia dzieci z 2 do 5 lat).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> populacja dzieci.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> 10-walentna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa PHiD-CV (10Pn-PD-DiT).</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> brak.</p> <p><u>Badania włączone:</u> 10PN-PD-DIT-013 schematy: 10Pn-PD-Dit + DTPa-IPV/H b 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.</p> <p>10PN-PD-DIT-046 (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.</p> <p>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.</p>	<p>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. Jedyne 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 liczebność populacji badanej.</p> <p>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 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.</p> <p>W badaniu 10PN-PD-DIT-070 wykazano, że zastosowanie dwóch dawek szczepionki u dzieci w wieku 2-5 lat jest bezpieczne i dobrze tolerowane.</p> <p>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.</p>
<p>Raport CHMP 2010</p>	<p><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).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> brak.</p> <p><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</p> <p>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,</p>	<p>W opracowaniu Autorzy skupili się na przedstawieniu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej PHiD-CV (10Pn-PD-DiT) podawanej wraz ze szczepionką DTPa-HBV-IPV/H b 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.</p>

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
	<p>populacja zdrowych dzieci urodzonych po 27. tygodniu ciąży.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> 10-walentna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa PHiD-CV (10Pn-PD-DiT) stosowana wraz ze szczepionką DTPa-HBV-IPV/H b.</p>	<p>grupa C: dzieci urodzone po 36. tygodniu ciąży, n=150.</p>	<p>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.</p> <p>Autorzy podkreślili również, iż w trakcie badań nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych.</p>
<p>Bryant-Genevier 2009 (raport FDA)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania 13-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej w 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><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 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) <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) <u>badanie dotyczące szczepienia wyrównującego:</u> 6096A1-3002 (Polska; 13vPnC: n=354) <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>W opracowaniu Autorzy skupili się na ocenie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania skoniugowanej, przeciw pneumokokowej szczepionki 13-walentnej. W ocenie produktu leczniczego wspomagano się i analizowano opinie oraz rekomendacje wydane przez ACIP, VRBPAC czy WHO. Autorzy 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>Raport Health Canada</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> wydanie rekomendacji na</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Ze względu na brak danych klinicznych związanych ze</p>	<p>W opracowaniu Autorzy oceniali skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej Synflorix® na podstawie</p>

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
2009	<p>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 2. rokiem życia.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> 10-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (Synflorix®).</p>	<p>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 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>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. Szczepionkę oceniono także jako bezpieczną i dobrze tolerowaną we wskazanej populacji.</p>
Raport CHMP 2009	<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 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 opsonofagocytyarną (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). 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 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</p>

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
			<p>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 (Prevenar[®]). Na podstawie dostępnych danych z zakresu jakości produktu, jego skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa Komitet Oceniający (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>; <i>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>
<p>Raport CHMP 2010</p>	<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 przygotowany 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 Prevenar[®]), 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 anamnestycznej.</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 anamnestycznej).</p> <p>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 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. 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 rozwijającą się odporność zbiorową.</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- Elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
 - 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).
 - Medyczne serwisy internetowe.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa dokonano przeglądu możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, EPAR) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Selekcja badań prowadzona była przez dwie osoby. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu (z udziałem osoby trzeciej). Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 3 grudnia 2013r.

Dodatkowo analityk AOTM przeprowadził kontrolne wyszukiwanie w medycznych bazach informacji naukowej: Cochrane, Embase, PubMed (słowa kluczowe dotyczące interwencji i populacji połączono operatorami Boole'a). Nie odnaleziono innych publikacji niż te, zamieszczone w AKL Wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	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,	-	Zgodne z wnioskiem

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	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.		
Interwencja	Szczepienie 10-walentną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokową (PHiD-CV; Synflorix) lub jej 11-walentną wersją prototypową 11-PHiD-CV	-	Zgodne z wnioskiem
Komparatory	Szczepienie: 13-walentną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokową (PCV13; Prevenar 13) lub szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych lub placebo; ponadto założono, że w przypadku braku badań z zastosowaniem szczepionki PCV13 lub gdy oceniano w nich tylko surogaty (immunogenność), uwzględnione zostaną również badania z zastosowaniem 7-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PCV7; Prevenar), która została zastąpiona przez szczepionkę PCV13	-	-
Punkty końcowe	Skuteczność kliniczna i rzeczywista/immunogenność (ryzyko wystąpienia: zapalenia ucha środkowego, zapalenia płuc, inwazyjnej choroby pneumokokowej; prawdopodobieństwo osiągnięcia: minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ lub $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ mierzonego w teście ELISA lub aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie ≥ 8 mierzonej w teście OPA; ryzyko wykrycia w organizmie dziecka po zaszczepieniu antygenów pneumokokowych obecnych w szczepionce) oraz profil bezpieczeństwa.	-	-
Typ badań	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności dla oceny skuteczności klinicznej / immunogenności i profilu bezpieczeństwa.	-	-

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Kryteria włączenia do analizy spełniły następujące badania:

- bezpośrednie porównanie szczepionki PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne) lub 3+1 w populacji ogólnej – 7 randomizowanych badań klinicznych: **10-PN-PD-DIT-005, 10-PN-PD-DIT-032, 10-PN-PD-DIT-037, 10-PN-PD-DIT-058, 10-PN-PD-DIT-066, 10-PN-PD-DIT-028, FinIP.**
- bezpośrednie porównanie szczepionki PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w schemacie 3+1 lub 2+1 w populacji ogólnej – 1 randomizowane badanie kliniczne: **FinIP.**
- bezpośrednie porównanie szczepionki PHiD-CV w dwóch schematach podania (3+1 vs 2+1) w populacji ogólnej – 2 randomizowane badania kliniczne: **10-PN-PD-DIT-002, FinIP.**
- bezpośrednie porównanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży vs populacji dzieci urodzonych o czasie po 36. tygodniu ciąży - 1 nierandomizowane badanie kliniczne.
- bezpośrednie porównanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV vs populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV w schemacie 3+1 lub 3+0 lub 2+1 - 1 randomizowane badanie kliniczne.
- bezpośrednie porównanie szczepionki PCV13 w dwóch schematach podania (3+1 vs 2+1) w populacji ogólnej – 1 randomizowane badanie kliniczne.

- bezpośrednie porównanie szczepionki PCV13 w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 36. tygodnia ciąży vs populacji dzieci urodzonych o czasie po 36. tygodniu ciąży - 1 nierandomizowane badanie kliniczne.
- bezpośrednie porównanie szczepionki PHiD-CV vs PCV7 w schemacie szczepień 3+0 (szczepienie pierwotne) i 3+1 w populacji ogólnej – 6 randomizowanych badań klinicznych.
- pośrednie porównanie szczepionki PHiD-CV vs PCV13 w schemacie szczepień 3+0 (szczepienie pierwotne) i 3+1 w populacji ogólnej – 17 randomizowanych badań klinicznych.
- bezpośrednie porównanie szczepionki PHiD-CV vs PCV13 w schemacie szczepień 3+0 (szczepienie pierwotne) w populacji ogólnej – 1 randomizowane badanie kliniczne: **113994 (NCT01204658)**
- bezpośrednie porównanie szczepionki PHiD-CV w schemacie 3+1 podawanej wraz ze środkami przeciwwgorączkowymi (profilaktycznie) vs PHiD-CV w schemacie 3+1 podawanej bez środków przeciwwgorączkowych.

Dodatkowo do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono badania o niższej wiarygodności, w tym m.in.:

- 1 badanie bez grupy kontrolnej w schemacie szczepień 2+1 i 2 badania bez grupy kontrolnej w schemacie szczepień 3+1 oraz ich kontynuacji z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV w populacji ogólnej,
- 1 badanie bez komparatora z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV w populacji ogólnej,
- 2 badania obserwacyjne, retrospektywne: badanie **Rinta-Kokko 2013** w schemacie szczepień 2+1 w populacji ogólnej oraz badanie **Jokinen 2013** oceniające korzyści pośrednie ze szczepień przeciwpneumokokowych (odporność populacyjną) – brak szczepienia.

W rozdziale 3.3.2 *Wyniki analizy skuteczności* zestawiono wyniki wybranych pierwotnych badań klinicznych o wyższej wiarygodności (RCT) oraz badań o niższej wiarygodności (obserwacyjne) włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, których referencje pogrubiono (**bold**).

W poniższych tabelach zestawiono charakterystykę wybranych pierwotnych badań klinicznych o wyższej wiarygodności (RCT) oraz badań o niższej wiarygodności (obserwacyjne) włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, których referencje pogrubiono (**bold**).

Tabela 10. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dotyczących porównania PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych

Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
10PN-PD-DIT-005 Źródło finansowania GSK	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 <i>Grupa badana:</i> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=119 <i>Grupa kontrolna:</i> dzieci immunizowane szczepionką Havrix® N=121.	<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., 6. miesiącu życia. <i>Grupa kontrolna:</i> 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 opsonofagocytna przeciwciał (miano ≥ 8). Profil bezpieczeństwa.	<i>Okres leczenia:</i> podanie szczepionki. <i>Okres obserwacji:</i> 31 dni.	2
10PN-PD-DIT-032 Źródło finansowania GSK	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 <i>Grupa badana:</i> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=239 <i>Grupa kontrolna:</i> dzieci immunizowane szczepionką DTPw-HBV/Hib + OPV N=118.	<i>Grupa badana:</i> 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. <i>Grupa kontrolna:</i> 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 opsonofagocytna przeciwciał (miano ≥ 8). Profil bezpieczeństwa.	<i>Okres leczenia:</i> podanie szczepionki. <i>Okres obserwacji:</i> 31 dni.	3
10PN-PD-DIT-037 Źródło finansowania GSK	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 <i>Grupa badana:</i> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=240 <i>Grupa kontrolna:</i> dzieci immunizowane szczepionką H b® N=120.	<i>Grupa badana:</i> 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/H b. <i>Grupa kontrolna:</i> 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 opsonofagocytna przeciwciał (miano ≥ 8). Profil bezpieczeństwa.	<i>Okres leczenia:</i> podanie szczepionki. <i>Okres obserwacji:</i> 31 dni.	2
10PN-PD-DIT-058 – badanie nieopublikowane Źródło finansowania GSK	RCT, III faza, otwarte, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA.	Dzieci zdrowe w wieku 3 miesięcy (90-118 dni), szczepione po raz pierwszy przeciw pneumokokom. <i>Zrandomizowani:</i> N=360 <i>Grupa badana:</i> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=237 <i>Grupa kontrolna:</i> dzieci immunizowane szczepionką DTPa N=123.	<i>Grupa badana:</i> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 3., 4., 5. miesiącu życia; +DTPa. <i>Grupa kontrolna:</i> DTPa podawana domięśniowo w 3., 4., 5. miesiącu życia.	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

Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
10PN-PD-DIT-066 Źródło finansowania GSK	RCT, III faza, otwarte, w układzie równoległym, jednośrodkowe, 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 <i>Grupa badana:</i> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® Infanrix hexa® N=199 <i>Grupa kontrolna:</i> dzieci immunizowane szczepionką Infanrix hexa® N=99.	<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., 3., 4. miesiącu życia. <i>Grupa kontrolna:</i> Infanrix hexa® - podawana domięśniowo w 2., 3., 4. miesiącu życia.	Profil bezpieczeństwa.	<i>Okres leczenia:</i> podanie szczepionki. <i>Okres obserwacji:</i> 31 dni.	2
10PN-PD-DIT-028 – abstrakt konferencyjny Źródło finansowania GSK	RCT, III faza, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, 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 <i>Grupa badana:</i> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=11875 <i>Grupa kontrolna:</i> dzieci immunizowane szczepionką Engerix-B® N=11863.	<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., 6. miesiącu życia, dawka uzupełniająca w 15.-18. miesiącu życia. <i>Grupa kontrolna:</i> 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.	<i>Okres leczenia:</i> podanie szczepionki. <i>Okres obserwacji:</i> 33 miesiące (średnia).	2
FinIP Źródło finansowania GSK	RCT (randomizacja grup ośrodków/ osób), III/IV faza, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, <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 <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.	<i>Grupa badana:</i> Synflorix® - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 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 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 pneumokoków przed i po szczepieniu. Profil bezpieczeństwa.	<i>Okres leczenia:</i> podanie szczepionki. <i>Okres obserwacji:</i> 25 miesięcy (średnia; 1 miesiąc po szczepieniu ocena immunogenności szczepionki).	4

Tabela 11. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dotyczących porównania PHiD-CV w schemacie 3+1 vs PHiD-CV w schemacie 2+1

Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
10PN-PD-DIT-002 Źródło finansowania GSK	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 <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.	<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., 11. 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 2., 3., 4., 11. miesiącu życia.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy ($\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$). Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał (miano ≥ 8). Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni (31 dni po szczepieniu ocena immunogenności szczepionki, 4 dni po szczepieniu ocena profilu bezpieczeństwa).	3
FinIP Źródło finansowania GSK	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 kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Engerix®-B w schemacie 3+1 N=5 550 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Engerix®-B w schemacie 2+1 N=5 259.	<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 ($\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$). Ryzyko nosicielstwa serotypów pneumokoków przed i po szczepieniu. Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 25 miesięcy (średnia; 1 miesiąc po szczepieniu ocena immunogenności szczepionki).	4

Tabela 12. Charakterystyka pierwotnego badania klinicznego włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dotyczącego porównania PHiD-CV vs PCV13 w schemacie szczepień 3+0

Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
<p>Badanie 113994 (NCT01204658) – badanie nieopublikowane</p> <p>Źródło finansowania GSK</p>	<p>RCT, faza II, pojedynczo zamaskowane (ang. observer-blind), w układzie równoległym, wieloośrodkowe, nie podano jakiego typu (<i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>), podtyp IIA.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 6-14 tygodni (42-104 dni), wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom. Liczebność grup: Zrandomizowani: N=287 Grupa badana: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+0 N=145 Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® w schemacie 3+0 N=142. Badanie ukończyli: N=292 Grupa badana: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® w schemacie 3+0 N=144 Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką + Prevenar 13® w schemacie 3+0 N=142.</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+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). <u>Dodatkowe szczepionki:</u> 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>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>	<p><u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni po podaniu szczepionki.</p>	2

Tabela 13. Charakterystyka badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczących PHiD-CV – badania obserwacyjne Rinta-Kokko 2013 oraz Jokinen 2013

Akronim badania [referencja]	Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia
Badania obserwacyjne prospektywne z historyczną grupą kontrolną; szczepionka PHiD-CV vs brak szczepienia			
Jokinen 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. Podtyp badania: IIIB. Ocena w skali NOS: wiarygodne. 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. Populacja docelowa, N=116 672.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> dzieci niezaszczepione za pomocą szczepionki PHiD-CV w okresie po wprowadzeniu szczepionki do programu szczepień ochronnych. Okres obserwacji wynosił 2 lata od momentu wprowadzenia szczepionki PHiD-CV do narodowego programu szczepień ochronnych (maj 2010 rok) tj. obejmował lata 2011-2012. <u>Historyczna grupa kontrolna:</u> 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 w latach 2004-2006 i obserwowanych przez lata 2007-2008; N=143 424).</p>
Rinta-Kokko 2013	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne z historyczną grupą kontrolną, przeprowadzone w ośrodkach klinicznych w Finlandii, oceniające częstość występowania inwazyjnej</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</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</p>

Akronim badania [referencja]	Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia
	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. Podtyp badania: IIIB. Ocena w skali NOS: wiarygodne. Sponsor: brak danych.	życia). Populacja docelowa, N=142 206.	2 lat od momentu wprowadzenia szczepionki PHiD-CV w schemacie 2+1 do narodowego programu szczepień ochronnych (wrzesień 2010 rok). <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).

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 14. Jakość wybranych badań RCT uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

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							
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							
10-PN-PD-DIT-002	IIA	2006-2007	3/5	10 ośrodków w Danii, Norwegii, Słowacji 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							
10-PN-PD-DIT-005	IIA	2006	2/5	10 ośrodków w Chile	GSK	Superiority	Tak
10-PN-PD-DIT-032	IIA	2008-2009	3/5	2 ośrodki na Mali i w Nigerii	GSK	Superiority	Tak
10-PN-PD-DIT-037	IIA	2009	2/5	4 ośrodki w Indiach	GSK	Superiority	Tak
10-PN-PD-DIT-058	IIA	2009-100	2/5	16 ośrodków w Japonii	GSK	Superiority	NIE**
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 3+1 w populacji ogólnej							
10-PN-PD-DIT-028	IIA	2007-2010	2/5	61 ośrodków w Argentynie, Panamie i Kolumbii	GSK	Superiority	Tak***
Randomizowane badanie kliniczne: PHiD-CV w schemacie 3+0 vs szczepionka PCV13 3+0 w populacji ogólnej							
113994 NCT01204658	IIA	2010 - 2011	2/5	24 ośrodki w Czechach, Niemczech, Polsce, Szwecji	GSK	Nie podano	NIE**

* Podtyp IIA – poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

** Wyniki przedstawione przez Wnioskodawcę w formie protokołów badania.

*** Wyniki przedstawione przez Wnioskodawcę w formie protokołów badania oraz opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jakościowa oraz ilościowa synteza wyników w analizie wnioskodawcy była czytelna, przejrzysta. Wyniki badań przedstawiono w tabelach i w formie opisowej. W weryfikacji nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych.

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków dochodzą do konsensusu.

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

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

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. head-to-head) posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora. Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

PHiD-CV w schemacie 3+0 / 3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej – porównanie bezpośrednie

Ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP)

Analiza skuteczności rzeczywistej

Skuteczność szczepionki PHiD-CV oceniono na 100% w grupie szczepionej w schemacie 3+1. Skuteczność szczepionki 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. Skuteczność szczepionki 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. – Tabela 15

Tabela 15. Analiza skuteczności rzeczywistej szczepionki PHiD-CV vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych – liczba przypadków wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej, częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej oraz skuteczność szczepionki

Analizowany parametr kliniczny		Liczba epizodów inwazyjnej choroby pneumokokowej		Częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej na 100 000 osobo-lat		Skuteczność szczepionki* % RR [95% CI]
		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 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]

Analiza skuteczności klinicznej

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

- jakiegokolwiek serotyp pneumokoka: skuteczność szczepionki PHiD-CV oszacowano w analizie ATP na 65%, a w analizie ITT na 67%,
- serotyp pneumokoka zawarty w szczepionce PHiD-CV: skuteczność szczepionki PHiD-CV oszacowano na 100% w analizie ATP 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 i w okresie obserwacji od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych do ≤ 48 . miesiąca trwania badania w analizie ITT. - Tabela 16

Tabela 16. Analiza skuteczności klinicznej szczepionki PHiD-CV (3+1) vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (3+1) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła inwazyjna choroba pneumokokowa oraz skuteczność szczepionki

Analizowany parametr kliniczny			Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Skuteczność szczepionki % [CI 95%]	p	RR/ Peto OR [95% CI]	NNT [95% CI]
Ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby Rzyzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP)oby pneumokokowej (IChP)	IChP wywołane przez jakiegokolwiek 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]
Ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP)oby pneumokokowej (IChP)	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]

*ATP – 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.

Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc

Analiza skuteczności rzeczywistej

W badaniu FinIP skuteczność szczepionki PHiD-CV była IS ($p < 0,05$) 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 w okresie obserwacji wynoszącym średnio 25 miesięcy.

Natomiast, skuteczność szczepionki 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.

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 - Tabela 17

Tabela 17. Analiza skuteczności szczepionki PHiD-CV w zapobieganiu zachorowaniom na zapalenie płuc i częstość występowania zachorowań na zapalenie płuc

Analizowany parametr kliniczny	Skuteczność szczepionki PHiD-CV % [CI 95%]	Częstość występowania zachorowań na 1 000 osobo-lat
	Schemat szczepień 3+1 (N – b.d.)	
Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc (ogółem)	25,2 [2,6; 42,6]	13,2

Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wymagające hospitalizacji	24,6 [-2,2; 44,3]	6,0
-------------------------------------------------------------	-------------------	-----

Brak danych dla grupy otrzymującej szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych oraz jak oszacowano skuteczność szczepionki; b.d. – brak danych

Analiza skuteczności klinicznej

Zastosowanie w grupie badanej szczepionki PHiD-CV vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych podanej w grupie kontrolnej, IS zmniejsza ryzyko zachorowania na:

- pierwszy epizod zapalenia płuc według kryteriów WHO (analiza ITT i ATP: $p < 0,05$),
- pierwszy epizod bakteryjnego zapalenia płuc (analiza ITT i ATP): $p < 0,05$),
- pierwszy epizod potwierdzonego radiologicznie zapalenia płuc (analiza ITT i ATP): $p < 0,05$),
- pierwszy epizod zapalenia płuc, którego podejrzenie, wymagało radiologicznego potwierdzenia (analiza ITT i ATP: $p < 0,05$) - Tabela 18

Tabela 18. Analiza skuteczności klinicznej szczepionki PHiD-CV (3+1) vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (3+1) – liczba i odsetek dzieci, u których zdiagnozowano pierwszy epizod zapalenia płuc

Analizowany parametr kliniczny	Analiza	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	p	RR [CI 95%]	NNT [CI 95%]
Pierwszy epizod zapalenia płuc według definicji WHO	ITT	223/11 875 (1,9)	289/11 863 (2,4)	<0,05	0,77 [0,65; 0,92]	180 [108; 529]
	ATP	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	341/11 875 (2,9)	414/11 863 (3,5)	<0,05	0,82 [0,71; 0,95]	162 [94; 581]
	ATP	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	854/11 875 (7,2)	947/11 863 (8,0)	<0,05	0,90 [0,82; 0,98]	127 [69; 851]
	ATP	625/10 295 (6,1)	711/10 201 (7,0)	<0,05	0,87 [0,79; 0,97]	112 [64; 448]
Pierwszy epizod podejrzenia zapalenia płuc	ITT	2455/11 875 (21,0)	2616/11 863 (22,1)	<0,05	0,94 [0,89; 0,98]	73 [42; 299]
	ATP	1916/10 295 (18,6)	2019/10 201 (19,8)	<0,05	0,94 [0,89; 0,99]	85 [45; 974]

Ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego (AOM)

Analiza skuteczności rzeczywistej

Wyniki wskazują na skuteczność szczepionki 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 PHiD-CV wyniosła 14,0% w populacji TVC i 16,2% w populacji ATP). Ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego było IS ($p < 0,05$) mniejsze w grupie dzieci zaszczepionych szczepionką PHiD-CV w schemacie i 3+1 vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych - Tabela 19

Tabela 19. Analiza skuteczności rzeczywistej szczepionki PHiD-CV vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiło ostre zapalenie ucha środkowego oraz skuteczność szczepionki

Analizowany parametr kliniczny			Grupa badana PHiD-CV			Grupa kontrolna (ogółem schemat szczepień 2+1 i 3+1)			Skuteczność szczepionki % [CI 95%]	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 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]

Skuteczność szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1 w redukcji ryzyka wystąpienia nawrotu epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego wyniosła 5,2%, natomiast w redukcji ryzyka wystąpienia ≥ 1 epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego leczonego antybiotykiem wyniosła 13,5%. Ryzyko wystąpienia ≥ 1 epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego leczonego antybiotykiem było IS ($p < 0,05$) mniejsze w grupie dzieci zaszczepionych szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 - Tabela 20

Tabela 20. Analiza skuteczności rzeczywistej szczepionki PHiD-CV vs 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

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana PHiD-CV			Grupa kontrolna (ogółem schemat szczepień 2+1 i 3+1)			Skuteczność szczepionki % [CI 95%]	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 po podaniu 1 dawki szczepionki	schemat 3+1 (PHiD-CV)	278/1 846 (15,1)	4 406,98	63,082	191/1 329 (14,4)	3 083,69	61,939	5,2 [-31,4; 31,7]	>0,05	1,05 [0,88; 1,24]	-
Ryzyko wystąpienia ≥ 1 epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego i leczenia ≥ 1 raz antybiotykiem po podaniu 1 dawki szczepionki	schemat 3+1 (PHiD-CV)	1 133/1 846 (61,4)	4 406,98	257,092	867/1 329 (65,2)	3 083,69	281,157	13,5 [-11,4; 32,9]	<0,05	0,94 [0,89; 0,99]	26 [14; 219]

Analiza skuteczności klinicznej

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

- klinicznie potwierdzonego ostrego zapalenia ucha środkowego: skuteczność PHiD-CV oszacowano w analizie ITT na 19%,
- ostrego zapalenia ucha środkowego wywołane przez jakikolwiek serotyp pneumokoka: skuteczność PHiD-CV oszacowano na 56% w analizie ATP i w analizie ITT,
- ostrego zapalenia ucha środkowego wywołane przez serotyp pneumokoka zawarty w PHiD-CV: skuteczność PHiD-CV oszacowano na 67% w analizie ATP 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 i w okresie obserwacji od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych do ≤ 45 . miesiąca trwania badania w analizie ITT.

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

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

w analizowanych okresach obserwacji.

Ryzyko względne było IS ($p < 0,05$) mniejsze w grupie badanej szczepionej PHiD-CV w schemacie 3+1 vs 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 i 55% w analizie ITT,
- ostrego zapalenia ucha środkowego wywołanego przez serotyp pneumokoka zawarty w PHiD-CV o 67% w analizie ATP i 69% w analizie ITT - Tabela 21

Tabela 21. Analiza skuteczności klinicznej szczepionki PHiD-CV (3+1) vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (3+1) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpił pierwszy epizod ostrego zapalenia ucha środkowego oraz skuteczność szczepionki

Analizowany parametr kliniczny		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	204/3 010 (6,8)	239/2 979 (8,0)	16 [-1; 30]	0,0324 >0,05	0,84 [0,71; 1,01]	-
		ITT	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	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 jakiegokolwiek serotyp pneumokoka	ATP	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	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	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	3/3 010 (0,1)	4/2 979 (0,1)	26 [-232; 83]	>0,05*	0,74 [0,19; 2,96]	-
		ITT	6/3 602 (0,2)	7/3 612 (0,2)	15 [-154; 71]	>0,05*	0,86 [0,30; 2,44]	-

Ryzyko nosicielstwa pneumokoków PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji ogólnej

Dzieci z poszczególnych grup (grupy badanej szczepionej szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1 vs grupy kontrolnej szczepionej szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w schemacie 3+1) nie różniły się IS ($p>0,05$) w zakresie nosicielstwa pneumokoków przed pierwszym szczepieniem.

Różnic IS ($p>0,05$) nie było również po zastosowaniu 2 lub 3 dawek PHiD-CV u dzieci zrandomizowanych do grup szczepionych w schemacie 3+1 vs 3 dawek szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w odniesieniu do odsetka dzieci będących nosicielami jakiegokolwiek serotypów pneumokoków. Z kolei IS ($p<0,05$) mniejszy odsetek dzieci, które otrzymały 3 dawki PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, był nosicielem serotypów pneumokoków obecnych w szczepionce PHiD-CV.

W grupach badanych szczepionych PHiD-CV w schemacie 3+1 vs w grupach kontrolnych szczepionych szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w schemacie 3+1 IS ($p<0,05$) mniejszy odsetek dzieci, które otrzymały dawkę uzupełniającą szczepionki PHiD-CV 3 miesiące oraz 10 miesięcy po przyjęciu 2 lub 3 dawek (szczepienie pierwotne) vs odsetka dzieci zaszczepionych szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych, był nosicielem serotypów pneumokoków obecnych w szczepionce PHiD-CV oraz jakiegokolwiek serotypów pneumokoków - Tabela 22

Tabela 22. Analiza nosicielstwa pneumokoków po zastosowaniu PHiD-CV (3+1) vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (3+1) – liczba i odsetek dzieci, u których stwierdzono nosicielstwo pneumokoków

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna (3+1) [n/N (%)]	Wartość p	RR [CI 95%]	NNT [CI 95%]
Nosicielstwo jakiegokolwiek serotypu pneumokokowego						
Schemat	Przed	49/ 253 (19,4)	56/ 341 (16,4)	>0,05	1,18 [0,83; 166]	-

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna (3+1) [n/N (%)]	Wartość p	RR [CI 95%]	NNT [CI 95%]
3+1 (PHiD-CV)	szczeniem					
	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]
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]

Skuteczność PHiD-CV w schemacie 3+1 była IS ($p < 0,05$) większa vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w odniesieniu do redukcji nosicielstwa serotypów pneumokoków zawartych w PHiD-CV. Skuteczność PHiD-CV oszacowano na 29% w okresie obserwacji 25 miesięcy (średnia).

Nie wykazano IS ($p > 0,05$) w różnic w skuteczności PHiD-CV w schemacie 3+1 vs 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) - Tabela 23

Tabela 23. Analiza skuteczności PHiD-CV vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych – odsetek dzieci będących nosicielami *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* i *Staphylococcus aureus*

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

Immunogenność PHiD-CV w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

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

Meta-analiza wykazała, że PHiD-CV jest IS 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, anty-4, anty-5, anty-6B, anty-7F, anty-9V, anty-14, anty-18C, anty-19F, anty-23F w 1 miesiąc po podaniu 3. dawki szczepionki. Jest to konsekwencja braku antygenów pneumokokowych w szczepionce kontrolnej - Tabela 24

Tabela 24. Analiza immunogenności PHiD-CV (3+0) vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (3+0) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.)

Analizowane przeciwciała	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	p	RB/Peto OR [CI 95%]	NNT [CI 95%]
Anty-1	117/ 117 (100)	3/ 107 (2,8)	<0,05	30,73 [12,57; 103,94]	2 [2; 2]
	217/ 217 (100)	2/ 108 (1,9)	<0,05	43,50 [15,34; 195,89]	2 [2; 2]
	228/ 229 (99,6)	2/ 116 (1,7)	<0,05	57,75 [16,40; 210,01]	2 [2; 2]
	231/ 231 (100)	2/ 119 (1,7)	<0,05	47,90 [16,85; 215,93]	2 [2; 2]
	208/ 208 (100)	6/ 121 (5,0)	<0,05	18,72 [9,59; 43,52]	2 [2; 2]
	Meta-analiza (RB)				
Suma	1 001/ 1 002 (99,9)	15/ 571 (2,6)	<0,0001	34,13 [21,27; 54,77]	2 [2; 2]

Analizowane przeciwciała	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]		Grupa kontrolna [n/N (%)]	p	RB/Peto OR [CI 95%]	NNT [CI 95%]
Anty-4	116/ 117 (99,1)		1/ 103 (1,0)	<0,05	102,12 [18,72; 577,84]	2 [2; 2]
	217/ 217 (100)		3/ 112 (2,7)	<0,05	37,33 [13,16; 109,03]	2 [2; 2]
	225/ 229 (98,3)		10/ 116 (8,6)	<0,05	11,40 [6,49; 20,69]	2 [2; 2]
	231/ 231 (100)		0/ 120 (0)	<0,05	Peto OR=84,08 [52,85; 133,77]	1 [1; 2]
	207/ 208 (99,5)		0/ 122 (0)	<0,05	Peto OR=69,66 [43,91; 110,52]	2 [2; 2]
	Meta-analiza (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	117/ 117 (100)		4/ 106 (3,8)	<0,05	23,68 [10,70; 67,42]	2 [2; 2]
	217/ 217 (100)		4/ 109 (3,7)	<0,05	24,39 [11,01; 69,47]	2 [2; 2]
	226/ 229 (98,7)		10/ 116 (8,6)	<0,05	11,45 [6,52; 20,78]	2 [2; 2]
	231/ 231 (100)		4/ 119 (3,4)	<0,05	26,61 [11,99; 75,90]	2 [2; 2]
	208/ 208 (100)		2/ 121 (1,7)	<0,05	48,68 [17,12; 219,52]	2 [2; 2]
	Meta-analiza (RB)					
Suma	999/ 1 002 (99,7)		24/ 571 (4,2)	<0,0001	21,84 [15,00; 31,78]	2 [2; 2]
Anty-6B	109/ 117 (93,2)		5/ 109 (4,6)	<0,05	20,31 [9,04; 47,23]	2 [2; 2]
	178/ 217 (82,0)		2/ 112 (1,8)	<0,05	45,94 [13,05; 167,23]	2 [2; 2]
	178/ 229 (77,7)		9/ 116 (7,8)	<0,05	10,02 [5,49; 18,86]	2 [2; 2]
	214/ 231 (92,6)		2/ 121 (1,7)	<0,05	56,05 [15,89; 203,93]	2 [2; 2]
	165/ 208 (79,5)		3/ 122 (2,5)	<0,05	32,26 [11,34; 94,64]	2 [2; 2]
	Meta-analiza (RB)					
Suma	844/ 1 002 (84,2)		21/ 580 (3,6)	<0,0001	24,08 [11,83; 49,03]	2 [2; 2]
Anty-7F	117/ 117 (100)		6/ 110 (5,5)	<0,05	17,00 [8,74; 39,46]	2 [2; 2]
	216/ 217 (99,5)		2/ 110 (1,8)	<0,05	54,75 [15,58; 199,07]	2 [2; 2]
	228/ 229 (99,6)		16/ 116 (13,8)	<0,05	7,22 [4,69; 11,48]	2 [2; 2]
	231/ 231 (100)		1/ 120 (0,8)	<0,05	80,49 [21,84; 677,63]	2 [2; 2]
	209/ 209 (100)		5/ 120 (4,2)	<0,05	21,95 [10,63; 55,65]	2 [2; 2]
	Meta-analiza (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	116/ 117 (99,1)		6/ 111 (5,4)	<0,05	18,34 [8,78; 39,65]	2 [2; 2]
	211/ 217 (97,2)		11/ 112 (9,8)	<0,05	9,90 [5,81; 17,45]	2 [2; 2]
	227 / 229 (99,1)		21/ 116 (18,1)	<0,05	5,48 [3,80; 8,16]	2 [2; 2]
	230/ 231 (99,6)		0/ 119 (0)	<0,05	Peto OR=81,99 [51,49; 130,56]	2 [2; 2]
	207/ 208 (99,5)		2/ 122 (1,6)	<0,05	60,71 [17,22; 220,80]	2 [2; 2]
	Meta-analiza (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	117/ 117 (100)		26/ 111 (23,4)	<0,05	4,21 [3,10; 6,03]	2 [2; 2]
	215/ 217 (99,1)		40/ 112 (35,7)	<0,05	2,77 [2,20; 3,61]	2 [2; 2]
	229/ 229 (100)		66/ 116 (56,9)	<0,05	1,76 [1,52; 2,09]	3 [2; 3]
	231/ 231 (100)		22/ 120 (18,3)	<0,05	5,37 [3,81; 8,03]	2 [2; 2]
	209/ 209 (100)		22/ 121 (18,2)	<0,05	5,41 [3,84; 8,09]	2 [2; 2]
	Meta-analiza (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	116/ 117 (99,1)		4/ 105 (3,8)	<0,05	26,03 [10,56; 66,49]	2 [2; 2]
	216/ 217 (99,5)		4/ 112 (3,6)	<0,05	27,87 [11,28; 71,23]	2 [2; 2]
	227/ 229 (99,1)		20/ 116 (17,2)	<0,05	5,75 [3,94; 8,66]	2 [2; 2]

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

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 przeciwciał

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, anty-4, anty-5, anty-6B, anty-7F, anty-9V, anty-14, anty-18C, anty-19F, anty-23F w 1 miesiąc po podaniu 3. dawki (szczepienie pierwotne) szczepionki. Jest to związane z nieobecnością antygenów pneumokokowych w szczepionce kontrolnej - Tabela 25

Tabela 25. Analiza immunogenności PHiD-CV (3+0) vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (3+0) – 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	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]		Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p	RB/Peto OR [CI 95%]	NNT [CI 95%]
Opsono-1	37/ 49 (75,5)		2/ 55 (3,6)	<0,05	20,77 [6,06; 75,84]	2 [2; 2]
	92/ 105 (87,6)		3/ 56 (5,4)	<0,05	16,36 [5,98; 47,75]	2 [2; 2]
	105/ 116 (90,5)		3/ 57 (5,3)	<0,05	17,20 [6,29; 50,19]	2 [2; 2]
	221/ 223 (99,1)		9/ 115 (7,8)	<0,05	12,66 [6,97; 23,76]	2 [2; 2]
	Meta-analiza (RB)					
	Suma	455/ 493 (92,3)	17/ 283 (6,0)	<0,0001	14,89 [9,38; 23,57]	2 [2; 2]
Opsono-4	48/ 48 (100)		1/ 54 (1,9)	<0,05	36,29 [10,13; 302,10]	2 [2; 2]
	105/ 105 (100)		3/ 55 (5,5)	<0,05	15,92 [6,70; 53,16]	2 [2; 2]
	114/ 116 (98,3)		24/ 55 (43,6)	<0,05	2,25 [1,73; 3,13]	2 [2; 3]
	220/ 221 (99,5)		2/ 115 (1,7)	<0,05	57,24 [16,27; 208,16]	2 [2; 2]
	Meta-analiza (RB)					
	Suma	487/ 490 (99,4)	30/ 279 (10,8)	0,03	15,87 [1,25; 201,04]	2 [2; 2]
Opsono-5	47/ 49 (95,9)		1/ 53 (1,9)	<0,05	50,84 [9,64; 287,49]	2 [2; 2]
	100/ 105 (95,2)		2/ 56 (3,6)	<0,05	26,67 [7,85; 96,75]	2 [2; 2]
	111/ 116 (95,7)		2/ 56 (3,6)	<0,05	26,79 [7,89; 97,20]	2 [2; 2]
	223/ 224 (99,6)		3/ 115 (2,6)	<0,05	38,16 [13,47; 111,72]	2 [2; 2]
Meta-analiza (RB)						
	Suma	481/ 494 (97,4)	8/ 280 (2,9)	<0,0001	33,42 [16,92; 66,04]	2 [2; 2]
Opsono-6B	47/ 49 (95,9)		4/ 49 (8,2)	<0,05	11,75 [4,99; 29,83]	2 [2; 2]

Analizowane przeciwciała	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p	RB/Peto OR [CI 95%]	NNT [CI 95%]
	88/ 103 (85,4)	5/ 54 (9,3)	<0,05	9,23 [4,27; 21,32]	2 [2; 2]
	98/ 116 (84,5)	5/ 54 (9,3)	<0,05	9,12 [4,22; 21,08]	2 [2; 2]
	213/ 222 (95,9)	7/ 116 (6,0)	<0,05	15,90 [8,04; 32,50]	2 [2; 2]
	Meta-analiza (RB)				
	Suma	446/ 490 (91,0)	21/ 273 (7,7)	<0,0001	11,89 [7,86; 17,98]
Opsono-7F	48/ 48 (100)	18/ 33 (54,5)	<0,05	1,82 [1,41; 2,61]	3 [2; 4]
	105/ 105 (100)	21/ 49 (42,9)	<0,05	2,31 [1,75; 3,32]	2 [2; 3]
	116/ 116 (100)	35/ 53 (66,0)	<0,05	1,51 [1,29; 1,89]	3 [3; 5]
	216/ 216 (100)	64/ 108 (28,7)	<0,05	1,69 [1,47; 2,00]	3 [2; 4]
	Meta-analiza (RB)				
Suma	485/ 485 (100)	138/ 243 (56,8)	<0,0001	1,76 [1,57; 1,96]	3 [3; 3]
Opsono-9V	49/ 49 (100)	6/ 49 (12,2)	<0,05	7,62 [4,08; 17,27]	2 [2; 2]
	103/ 105 (98,1)	13/ 54 (24,1)	<0,05	4,07 [2,65; 6,70]	2 [2; 2]
	113/ 115 (98,3)	9/ 56 (16,1)	<0,05	6,11 [3,53; 11,31]	2 [2; 2]
	219/ 219 (100)	7/ 108 (6,5)	<0,05	14,50 [7,81; 31,43]	2 [2; 2]
	Meta-analiza (RB)				
Suma	484/ 488 (99,2)	35/ 267 (13,1)	<0,0001	7,00 [3,99; 12,27]	2 [2; 2]
Opsono-14	47/ 49 (95,9)	7/ 44 (15,9)	<0,05	6,03 [3,25; 12,13]	2 [2; 2]
	100/ 104 (96,2)	13/ 53 (24,5)	<0,05	3,92 [2,55; 6,45]	2 [2; 2]
	110/ 115 (95,7)	14/ 56 (25,0)	<0,05	3,83 [2,53; 6,17]	2 [2; 2]
	217/ 217 (100)	13/ 103 (12,6)	<0,05	7,69 [4,89; 13,26]	2 [2; 2]
	Meta-analiza (RB)				
Suma	474/ 485 (97,7)	47/ 256 (18,4)	<0,0001	5,26 [4,07; 6,81]	2 [2; 2]
Opsono-18C	46/ 47 (97,9)	1/ 32 (3,1)	<0,05	31,32 [6,21; 176,79]	2 [2; 2]
	103/ 105 (98,1)	2/ 56 (3,6)	<0,05	27,47 [8,09; 99,62]	2 [2; 2]
	113/ 115 (98,3)	2/ 55 (3,6)	<0,05	27,02 [7,97; 97,99]	2 [2; 2]
	207/ 217 (95,4)	5/ 108 (4,6)	<0,05	20,60 [9,18; 47,87]	2 [2; 2]
	Meta-analiza (RB)				
Suma	469/ 484 (96,9)	10/ 251 (4,0)	<0,0001	24,25 [13,22; 44,49]	2 [2; 2]
Opsono-19F	46/ 47 (97,9)	0/ 30 (0)	<0,05	Peto OR=55,50 [21,95; 140,38]	2 [2; 2]
	101/ 105 (96,2)	2/ 56 (3,6)	<0,05	26,93 [7,93; 97,70]	2 [2; 2]
	114/ 116 (98,3)	7/ 56 (12,5)	<0,05	7,86 [4,16; 15,88]	2 [2; 2]
	214/ 219 (97,7)	4/ 115 (3,5)	<0,05	28,09 [11,36; 71,82]	2 [2; 2]
	Meta-analiza (Peto OR)				
Suma	475/ 487 (97,5)	13/ 257 (5,1)	<0,0001	59,40 [43,22; 81,63]	2 [2; 2]
Opsono-23F	47/ 49 (95,9)	7/ 51 (13,7)	<0,05	6,99 [3,72; 14,11]	2 [2; 2]
	97/ 104 (93,3)	5/ 53 (9,4)	<0,05	9,89 [4,60; 22,80]	2 [2; 2]
	113/ 116 (97,4)	9/ 54 (16,7)	<0,05	5,84 [3,39; 10,80]	2 [2; 2]
	210/ 218 (96,3)	9/ 107 (3,9)	<0,05	11,45 [6,33; 21,47]	2 [2; 2]
	Meta-analiza (RB)				
Suma	467/ 487 (95,9)	30/ 265 (1,1)	<0,0001	8,55 [6,08; 12,03]	2 [2; 2]

Odpowiedź odpornościowa w odniesieniu do serotypów 6A. i 19A. w schemacie 3 dawek do 6. miesiąca życia

Meta-analiza wykazała, że IS większy dośetek dzieci szczepionych PHiD-CV vs 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 - Tabela 26

Tabela 26. Analiza immunogenności PHiD-CV (3+0) vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (3+0) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 6A. i 19A.)

Analizowane przeciwciała	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	p	RB/Peto OR [CI 95%]	NNT [CI 95%]	
Anty-6A	27/ 54 (50,0)	2/ 53 (3,8)	<0,05	13,25 [3,80; 49,02]	3 [2; 4]	
	56/ 217 (25,8)	8/ 108 (7,4)	<0,05	3,48 [1,78; 7,02]	6 [4; 10]	
	95/ 229 (41,5)	12/ 115 (10,4)	<0,05	3,98 [2,33; 6,97]	4 [3; 5]	
	161/ 230 (70,0)	0/ 121 (0)	<0,05	Peto OR=16,63 [10,70; 25,85]	2 [2; 2]	
	80/ 208 (38,5)	4/ 120 (3,3)	<0,05	11,54 [4,58; 29,90]	3 [3; 4]	
	Meta-analiza (Peto OR)					
	Suma	419/ 938 (44,7)	26/ 517 (5,0)	<0,0001	7,03 [5,54; 8,92]	3 [3; 3]
Anty-19A	46/ 53 (86,8)	2/ 55 (3,6)	<0,05	23,87 [7,01; 86,61]	2 [2; 2]	
	95/ 217 (43,8)	15/ 108 (13,9)	<0,05	3,15 [1,97; 5,20]	4 [3; 6]	
	146/ 229 (63,8)	21/ 116 (18,1)	<0,05	3,52 [2,41; 5,30]	3 [2; 3]	
	177/ 231 (76,6)	5/ 121 (4,1)	<0,05	18,54 [8,20; 43,21]	2 [2; 2]	
	86/ 208 (41,3)	15/ 120 (12,5)	<0,05	3,31 [2,05; 5,49]	4 [3; 6]	
	Meta-analiza (RB)					
	Suma	550/ 938 (58,6)	58/ 520 (11,2)	<0,0001	5,81 [2,98; 11,32]	3 [2; 3]

Meta-analiza wykazała, że IS większy odsetek dzieci szczepionych 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 szczepionki vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych - Tabela 27

Tabela 27. Analiza immunogenności PHiD-CV (3+0) vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (3+0) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły miano aktywności opsonofagocytarniej przeciwciał ≥ 8 (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 6A. i 19A.)

Analizowane przeciwciała	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	p	RB/Peto OR [CI 95%]	NNT [CI 95%]
Opsono-6A	29/ 41 (70,7)	4/ 51 (7,8)	<0,05	9,02 [3,72; 23,26]	2 [2; 3]
	31/ 101 (30,7)	6/ 56 (10,7)	<0,05	2,86 [1,34; 6,43]	6 [4; 15]
	54/ 110 (49,1)	7/ 57 (12,3)	<0,05	4,00 [2,05; 8,26]	3 [3; 5]
	175/ 206 (85,0)	6/ 106 (5,7)	<0,05	15,01 [7,18; 32,49]	2 [2; 2]
	Meta-analiza (RB)				
Suma	289/ 458 (63,1)	23/ 270 (8,5)	<0,0001	6,21 [2,81; 13,68]	2 [2; 3]
Opsono-19A	12/ 45 (26,7)	1/ 55 (1,8)	<0,05	14,67 [2,61; 86,38]	5 [3; 8]
	39/ 105 (37,1)	3/ 56 (5,4)	<0,05	6,93 [2,46; 20,68]	4 [3; 6]
	35/ 109 (32,1)	0/ 57 (0)	<0,05	Peto OR=6,81 [3,11; 14,90]	4 [3; 5]
	131/ 213 (61,5)	5/ 115 (4,3)	<0,05	14,15 [6,25; 33,06]	2 [2; 3]
	Meta-analiza (Peto OR)				
Suma	217/ 472 (46,0)	9/ 283 (3,2)	<0,0001	8,24 [5,90; 11,51]	3 [3; 3]

Immunogenność PHiD-CV w schemacie 3+1 w populacji ogólnej

PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1 okazała się IS 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 - Tabela 28

Tabela 28. Analiza immunogenności PHiD-CV (3+1) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (3+1) – 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.)

Analizowane przeciwciała	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	p	RB [CI 95%]	NNT [CI 95%]
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV					

Analizowane przeciwciała	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	p	RB [CI 95%]	NNT [CI 95%]
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]

PHiD-CV w schemacie 3+1 vs PHiD-CV w schemacie 2+1 w populacji ogólnej – porównanie bezpośrednie

Immunogenność PHiD-CV po 3. dawce podawanej w schemacie 3+1 vs PHiD-CV po 2. dawce podawanej w schemacie 2+1 w populacji ogólnej

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

PHiD-CV podawana w schemacie 3+0 okazała się porównywalnie ($p > 0,05$) immunogenna co szczepionka PHiD-CV podawana w schemacie 2+0 w zakresie indukcji produkcji przeciwciał: anty-1, anty-4, anty-9, anty-18C, anty-19F, anty-19A. W obu porównywanych schematach szczepień pierwotnych podobny odsetek dzieci osiągał zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał.

PHiD-CV podawana w schemacie 3+0 okazała się IS ($p < 0,05$) bardziej immunogenna od PHiD-CV podawanej w schemacie 2+0 w zakresie indukcji produkcji przeciwciał: anty-5, anty-6B, anty-7F, anty-14, anty-23F, anty-6A w okresie obserwacji 1 miesiąca po podaniu ostatniej dawki szczepionki - Tabela 29

Tabela 29. Analiza immunogenności PHiD-CV (3 dawki) vs 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.)

Analizowane przeciwciała	Grupa badana PHiD-CV 3 dawki [n/N (%)]	Grupa kontrolna PHiD-CV 2 dawki [n/N (%)]	p	RB [CI 95%]	NNT [CI 95%]	
Serotypy zawarte w szczepionce PHiD-CV						
Anty-1	149/ 151 (98,7)	149/ 153 (97,4)	>0,05	1,01 [0,98; 1,06]	-	
	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]
Anty-4	152/ 153 (99,3)	150/ 153 (98,0)	>0,05	1,01 [0,98; 1,05]	-	
	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]
Anty-5	149/ 149 (100)	146/ 152 (96,1)	<0,05	1,04 [1,005; 1,09]	26 [12; 73]	
	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]
Anty-6B	94/ 149 (63,1)	83/ 149 (55,7)	>0,05	1,13 [0,94; 1,37]	-	
	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]
Anty-7F	151/ 152 (99,3)	148/ 153 (96,7)	>0,05	1,03 [0,99; 1,07]	-	
	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]
Anty-9V	152/ 153 (99,3)	142/ 152 (93,4)	<0,05	1,06 [1,02; 1,13]	17 [9; 47]	
	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]
Anty-14	152/ 152 (100)	146/ 152 (96,1)	<0,05	1,04 [1,01; 1,09]	26 [12; 71]	
	209/ 209 (100)	202/ 205 (98,5)	>0,05	1,01 [0,99; 1,04]	-	

Analizowane przeciwciała	Grupa badana PHiD-CV 3 dawki [n/N (%)]	Grupa kontrolna PHiD-CV 2 dawki [n/N (%)]	p	RB [CI 95%]	NNT [CI 95%]	
Meta-analiza						
	Suma	361/ 361 (100)	348/ 357 (97,5)	0,02	1,03 [1,004; 1,05]	40 [22; 76]
Anty-18C		152/ 153 (99,3)	146/ 152 (96,1)	>0,05	1,03 [0,999; 1,08]	-
		207/ 209 (99,0)	203/ 205 (99,0)	>0,05	1,00 [0,97; 1,03]	-
	Meta-analiza					
	Suma	359/ 362 (99,2)	349/ 361 (96,7)	0,43	1,01 [0,98; 1,05]	-
Anty-19F		146/ 152 (96,1)	141/ 152 (92,8)	>0,05	1,04 [0,98; 1,10]	-
		206/ 209 (98,6)	200/ 205 (97,6)	>0,05	1,01 [0,98; 1,05]	-
	Meta-analiza					
	Suma	352/ 361 (97,5)	341/ 357 (95,5)	0,15	1,02 [0,99; 1,05]	-
Anty-23F		118/ 152 (77,6)	106/ 153 (69,3)	>0,05	1,12 [0,98; 1,29]	-
		175/ 208 (84,1)	158/ 205 (77,1)	>0,05	1,09 [0,99; 1,21]	-
	Meta-analiza					
	Suma	293/ 360 (81,4)	264/ 358 (73,7)	0,01	1,10 [1,02; 1,19]	14 [8; 65]
Serotypy nieobecne w szczepionce PHiD-CV (odporność krzyżowa)						
Anty-6A		35/ 146 (24,0)	30/ 150 (20,0)	>0,05	1,20 [0,78; 1,84]	-
		80/ 208 (38,5)	57/ 203 (28,1)	<0,05	1,37 [1,04; 1,81]	10 [6; 80]
	Meta-analiza					
	Suma	115/ 354 (32,5)	87/ 353 (24,6)	0,02	1,31 [1,04; 1,66]	13 [7; 85]
Anty-19A		80/ 150 (53,3)	64/ 150 (42,7)	>0,05	1,25 [0,99; 1,59]	-
		86/ 208 (41,3)	86/ 204 (42,2)	>0,05	0,98 [0,78; 1,23]	-
	Meta-analiza					
	Suma	166/ 358 (46,4)	150/ 354 (42,4)	0,28	1,10 [0,93; 1,29]	-

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 analizowanych przeciwciał

Zastosowanie w grupie badanej 3 dawek PHiD-CV, zamiast 2 dawek w grupie kontrolnej, IS ($p < 0,05$) zwiększyło odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał: anty-6B, anty-7F, anty-18C, anty-23F, anty-6A, anty-19A w okresie obserwacji 1 miesiąca po ostatnim szczepieniu.

Nie wykazano IS różnic ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie immunogenności 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 - Tabela 30

Tabela 30. Analiza immunogenności PHiD-CV (3 dawki) vs 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.)

Analizowane miano przeciwciała	Grupa badana PHiD-CV 3 dawki [n/N (%)]	Grupa kontrolna PHiD-CV 2 dawki [n/N (%)]	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]	-
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]

Immunogenność PHiD-CV po 4. dawce (uzupełniającej) w schemacie 3+1 vs PHiD-CV po 3. dawce (uzupełniającej) w schemacie 2+1 w populacji ogólnej

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

PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1 okazała się porównywalnie ($p > 0,05$) immunogenna względem szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień 2+1 w zakresie indukcji produkcji wszystkich analizowanych przeciwciał: anty-1, anty-4, anty-5, anty-6B, anty-7F, anty-9V, anty-14, anty-18C, anty-19F, anty-23F, anty-

6A, anty-19A. Podobny odsetek dzieci osiągał zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał w obu porównywanych schematach szczepień w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia dawki uzupełniającej - Tabela 31

Tabela 31. Analiza immunogenności PHiD-CV (4 dawki) vs 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.)

Analizowane 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							
Anty-1	147/ 147 (100)		155/ 156 (99,4)		>0,05	1,01 [0,97; 1,03]	-
	189/ 189 (100)		193/ 193 (100)		>0,05	1,00 [0,98; 1,02]^	-
	Meta-analiza						
	Suma	336/ 336 (100)	348/ 349 (99,7)	0,64	1,00 [0,99; 1,01]	-	
Anty-4	147/ 147 (100)		155/ 155 (100)		>0,05	1,00 [0,97; 1,03]^	-
	189/ 189 (100)		193/ 193 (100)		>0,05	1,00 [0,98; 1,02]^	-
	Meta-analiza						
	Suma	336/ 336 (100)	348/ 348 (100)	0,99	1,00 [0,996; 1,004]	-	
Anty-5	147/ 147 (100)		155/ 155 (100)		>0,05	1,00 [0,97; 1,03]^	-
	188/ 189 (99,5)		193/ 193 (100)		>0,05	0,99 [0,97; 1,02]	-
	Meta-analiza						
	Suma	335/ 336 (99,7)	348/ 348 (100)	0,62	1,00 [0,99; 1,01]	-	
Anty-6B	142/ 147 (96,6)		138/ 156 (88,5)		<0,05	1,09 [1,03; 1,18]	13 [7; 43]
	179/ 189 (94,7)		187/ 193 (96,9)		>0,05	0,98 [0,93; 1,02]	-
	Meta-analiza						
	Suma	321/ 336 (95,5)	325/ 349 (93,1)	0,60	1,03 [0,92; 1,15]	-	
Anty-7F	147/ 147 (100)		156/ 156 (100)		>0,05	1,00 [0,97; 1,03]^	-
	189/ 189 (100)		193/ 193 (100)		>0,05	1,00 [0,98; 1,02]^	-
	Meta-analiza						
	Suma	336/ 336 (100)	349/ 349 (100)	0,99	1,00 [0,996; 1,004]	-	
Anty-9V	147/ 147 (100)		155/ 156 (99,4)		>0,05	1,01 [0,97; 1,03]	-
	188/ 188 (100)		193/ 193 (100)		>0,05	1,00 [0,98; 1,02]^	-
	Meta-analiza						
	Suma	335/ 335 (100)	348/ 349 (99,7)	0,64	1,00 [0,99; 1,01]	-	
Anty-14	145/ 147 (98,6)		155/ 156 (99,4)		>0,05	0,99 [0,96; 1,02]	-
	189/ 189 (100)		192/ 193 (99,5)		>0,05	1,01 [0,98; 1,03]	-
	Meta-analiza						
	Suma	334/ 336 (99,4)	347/ 349 (99,4)	0,97	1,00 [0,98; 1,02]	-	
Anty-18C	146/ 147 (99,3)		156/ 156 (100)		>0,05	0,99 [0,97; 1,02]	-
	187/ 189 (98,9)		193/ 193 (100)		>0,05	0,99 [0,96; 1,01]	-
	Meta-analiza						
	Suma	333/ 336 (99,1)	349/ 349 (100)	0,30	0,99 [0,97; 1,01]	-	
Anty-19F	144/ 147 (98,0)		150/ 156 (96,2)		>0,05	1,02 [0,97; 1,07]	-
	189/ 189 (100)		192/ 193 (99,5)		>0,05	1,01 [0,98; 1,03]	-
	Meta-analiza						
	Suma	333/ 336 (99,1)	342/ 349 (98,0)	0,29	1,01 [0,99; 1,03]	-	
Anty-23F	141/ 147 (95,9)		148/ 154 (96,1)		>0,05	1,00 [0,95; 1,05]	-
	179/ 189 (94,7)		188/ 193 (97,4)		>0,05	0,97 [0,93; 1,01]	-
	M Meta-analiza						
	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	107/ 147 (72,8)		98/ 154 (63,6)		>0,05	1,14 [0,98; 1,34]	-
	145/ 189 (76,7)		150/ 193 (77,7)		>0,05	0,99 [0,88; 1,10]	-
	Meta-analiza						
	Suma	252/ 336 (75,0)	248/ 347 (71,5)	0,30	1,05 [0,96; 1,15]	-	
Anty-19A	122/ 147 (83,0)		127/ 156 (81,4)		>0,05	1,02 [0,92; 1,14]	-
	158/ 188 (84,0)		167/ 193 (86,5)		>0,05	0,97 [0,89; 1,06]	-
	Meta-analiza						
	Suma	280/ 335 (83,6)	294/ 349 (84,2)	0,81	0,99 [0,93; 1,06]	-	

Aktywność opsonofagocytarna w mianie ≥ 8 analizowanych przeciwciał

Zastosowanie w grupie badanej 4 dawek PHiD-CV, zamiast 3 w grupie kontrolnej, IS ($p < 0,05$) zwiększało odsetek dzieci, które osiągały aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał: anty-5, anty-6B, anty-23F, anty-19A w okresie obserwacji 1 miesiąca po przyjęciu dawki uzupełniającej.

Ponadto, stwierdzono brak IS różnic ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności PHiD-CV w schemacie szczepień 3+1 vs 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 - Tabela 32

Tabela 32. Analiza immunogenności PHiD-CV (4 dawki) vs 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.)

Analizowane miano przeciwciała	Grupa badana PHiD-CV 4 dawki [n/N (%)]	Grupa kontrolna PHiD-CV 3 dawki [n/N (%)]	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]

Immunogenność PHiD-CV vs PCV13 poprzez wspólny komparator (PCV7) w schemacie 3+0 w populacji do 6. miesiąca życia – porównanie pośrednie

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-1

Nie stwierdzono IS 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 3 dawki szczepionki.

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-4

Nie stwierdzono IS 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.

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-5

IS większy odsetek dzieci szczepionych PHiD-CV 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. vs PCV13 ($p < 0,0001$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-6B

IS mniejszy odsetek dzieci szczepionych PHiD-CV 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 6B. vs PCV13 ($0,001 < p < 0,01$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-7F

Nie stwierdzono IS 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.

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-9V

Nie stwierdzono IS 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.

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-14

Nie stwierdzono IS 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.

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-18C

Nie wykazano IS 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 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C. ($p > 0,05$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-19F

Nie stwierdzono IS 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.

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-23F

IS mniejszy odsetek dzieci szczepionych PHiD-CV 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. vs PCV13 ($0,01 < p < 0,05$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Aktywność opsonofagocytna przeciwciał w mianie ≥ 8

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-1

IS mniejszy odsetek dzieci szczepionych szczepionką 10-walentną osiągnął aktywność opsonofagocytną 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 3. dawki szczepionki.

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-4

Nie stwierdzono IS różnicy w immunogenności szczepionek mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 4. ($p > 0,05$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-5

Nie wykazano IS różnicy pomiędzy analizowanymi szczepionkami w odsetku dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 5. ($p > 0,05$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-6B

IS mniejszy odsetek dzieci szczepionych PHiD-CV osiągnął aktywność opsonofagocytną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B. vs PCV13 w okresie obserwacji 1. miesiąca od momentu ostatniego szczepienia ($0,01 < p < 0,05$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-7F

IS większy odsetek dzieci szczepionych PHiD-CV osiągnął aktywność opsonofagocytną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F vs PCV13 ($0,001 < p < 0,01$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-9V

Nie wykazano IS różnicy pomiędzy analizowanymi szczepionkami w odsetku dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciw serotypowi pneumokokowemu 9V. ($p > 0,05$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-14

Nie wykazano IS różnicy pomiędzy szczepionkami w odsetku dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 14. ($p > 0,05$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-18C

IS mniejszy odsetek dzieci szczepionych PHiD-CV osiągnął aktywność opsonofagocytną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C vs PCV13 ($0,001 < p < 0,01$)

w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-19F

nie wykazano IS 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.

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-23F

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, stwierdzono, że IS mniejszy odsetek dzieci szczepionych PHiD-CV osiągnął aktywność opsonofagocytną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F vs PCV13 ($0,001 < p < 0,01$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-1 (GMC)

Wykazano IS 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.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-4 (GMC)

Wykazano IS 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.

Nie wykazano IS 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].

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-5 (GMC)

Wykazano IS różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 5. na korzyść 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.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-6B (GMC)

Wykazano IS 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.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-7F (GMC)

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.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-9V (GMC)

Wykazano IS 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.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-14 (GMC)

Wykazano IS 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.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-18C (GMC)

Nie wykazano IS 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.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-19F (GMC)

Nie wykazano IS 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.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-23F (GMC)

Wykazano IS 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.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT; ang. *Geometric Mean Titer*)

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anty-1 (GMT)

Wykazano IS różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej 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 IS 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.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anty-4 (GMT)

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=0,02 [-0,22; 0,26]; iloraz GMT=1,02 [0,80; 1,29]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anty-5 (GMT)

Wykazano IS 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.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anty-6B (GMT)

Wykazano IS 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.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anty-7F (GMT)

Nie wykazano IS 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.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anty-9V (GMT)

Nie wykazano IS 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.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anty-14 (GMT)

Nie wykazano IS 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 IS.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anti-18C (GMT)

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano IS 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.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anti-19F (GMT)

wykazano IS 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.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anti-23F (GMT)

Wykazano IS 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.

Odpowiedź odpornościowa w odniesieniu do serotypów 6A. i 19A.

Minimalne stężenie ochronne $\geq 0,20$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał

IS mniejszy odsetek dzieci szczepionych PHiD-CV osiągnął minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A. vs PCV13 ($p < 0,0001$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Jest to związane z nieobecnością antygeny pneumokokowego serotypu 6A. w szczepionce PHiD-CV.

Nie stwierdzono IS 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.

Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie ≥ 8

IS mniejszy odsetek dzieci szczepionych PHiD-CV osiągnął aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A vs PCV13 ($p < 0,0001$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Wynika to z nieobecności antygeny pneumokokowego serotypu 6A. w szczepionce PHiD-CV.

IS mniejszy odsetek dzieci szczepionych PHiD-CV osiągnął aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A. vs PCV13 ($p < 0,0001$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Jest to związane z nieobecnością antygeny pneumokokowego serotypu 19A. w szczepionce PHiD-CV.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC)

Wykazano IS 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 wykazano IS 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 antygeny serotypu 19A. w szczepionce PHiD-CV.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT)

Wykazano IS 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.

Wykazano IS 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.

Tabela 33. Wyniki porównania pośredniego PHiD-CV vs PCV13 poprzez PCV7 w schemacie 3 dawek (3+0) do 6. miesiąca życia

Analizowane przeciwciała	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	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	0,42 [0,31; 0,56]	IS na korzyść PCV13
Anty-19A	1,38 [0,89; 2,14]	NS
Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarniej przeciwciał w mianie ≥ 8 mierzona w teście OPA		
Opsono-1	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	0,63 [0,52; 0,76]	IS na korzyść PCV13
Opsono-19A	0,16 [0,10; 0,25]	IS na korzyść PCV13
Średnia geometryczna stężenia przeciwciał mierzona testem ELISA (GMC)		
Anty-1	-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

Analizowane przeciwciała	RB/Peto OR [CI 95%] dla parametrów dychotomicznych lub WMD dla zlogarytmowanych wartości parametrów ciągłych (GMC, GMT)	Istotność statystyczna wyniku
Anty-6A	-2,11 [-2,44; -1,78]	IS na korzyść PCV13
Anty-19A	-0,44 [-0,98; 0,10]	NS
Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT) mierzona w teście OPA		
Opsono-1	-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
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	-2,91 [-3,65; -2,16]	IS na korzyść PCV13
Opsono-19A	-2,58 [-3,33; -1,83]	IS na korzyść PCV13

Immunogenność PHiD-CV vs PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej w schemacie trzech dawek do 6. miesiąca życia i dawki uzupełniającej w 11.-18. miesiącu życia – porównanie pośrednie

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-1

Nie wykazano IS 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 ($p>0,05$).

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-4

Nie wykazano IS 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 ($p>0,05$).

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-5

IS większy odsetek dzieci szczepionych PHiD-CV osiągnął minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 5. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($0,0001<p<0,001$).

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-6B

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

Nie wykazano IS 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 ($p>0,05$).

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-9V

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 ($p>0,05$).

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-14

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 ($p>0,05$).

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-18C

Nie wykazano IS 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 ($p>0,05$).

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-19F

Nie wykazano IS 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 ($p>0,05$).

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-23F

Nie wykazano IS 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 ($p>0,05$).

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 przeciwciał

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-1

Nie wykazano IS 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 1. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p>0,05$).

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-4

Nie wykazano IS różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności szczepionek mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 4. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p>0,05$).

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-5

Nie wykazano IS 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 ($p>0,05$).

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-6B

Nie wykazano IS różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności szczepionek mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p>0,05$).

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-7F

Nie wykazano IS 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 7F. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p>0,05$).

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-9V

Nie wykazano IS różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności szczepionek mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 9V. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p>0,05$).

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-14

Nie wykazano IS 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 14. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$).

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-18C

Nie wykazano IS różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności szczepionek mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytną przeciwciał w mianie ≥ 8 skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$).

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 przeciwciał anty-19F

Nie wykazano IS 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 19F. w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki ($p > 0,05$).

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 dla przeciwciał anty-23F

Nie wykazano IS 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 ($p > 0,05$).

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC; ang. *Geometric Mean Concentration*)

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-1 (GMC)

Nie wykazano IS 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. Wykazano IS 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].

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-4 (GMC)

Nie wykazano IS 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.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-5 (GMC)

Wykazano IS 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.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-6B (GMC)

Wykazano IS 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.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-7F (GMC)

Wykazano IS 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.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-9V (GMC)

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, wykazano IS 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.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-14 (GMC)

Wykazano IS 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.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-18C (GMC)

Wykazano IS 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.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-19F (GMC)

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.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-23F (GMC)

Wykazano IS 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.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT; ang. *Geometric Mean Titer*)

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anty-1 (GMT)

Nie wykazano IS różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1. (WMD dla zlogarytmowanych wartości GMT= -0,21 [-1,25; 0,82]) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki. Natomiast, wykazano IS 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.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anty-4 (GMT)

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.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anty-5 (GMT)

Wykazano IS 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.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anty-6B (GMT)

Wykazano IS 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.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał anty-7F (GMT)

nie wykazano IS 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.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytnego przeciwciał anty-9V (GMT)

Wykazano IS różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną miana opsonofagocytnego 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.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytnego przeciwciał anty-14 (GMT)

Nie wykazano IS różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej miana opsonofagocytnego 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.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytnego przeciwciał anty-18C (GMT)

W porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator, jakim była szczepionka PCV7, nie wykazano IS różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej w oparciu o średnią geometryczną miana opsonofagocytnego 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.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytnego przeciwciał anty-19F (GMT)

Nie wykazano IS różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej miana opsonofagocytnego 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. Wykazano IS 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.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytnego przeciwciał anty-23F (GMT)

Wykazano IS różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności mierzonej na podstawie średniej geometrycznej miana opsonofagocytnego 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.

Odpowiedź odpornościowa w odniesieniu do serotypów 6A. i 19A.

Minimalne stężenie ochronne $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał

IS mniejszy odsetek dzieci szczepionych PHiD-CV osiągnął minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A. vs PCV13 ($p < 0,0001$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki. Jest to związane z nieobecnością antygenu pneumokokowego serotypu 6A. w PHiD-CV.

IS większy odsetek dzieci szczepionych PHiD-CV osiągnął minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A. vs PCV13 ($p < 0,0001$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki, mimo że nie zawiera ona antygenu pneumokokowego serotypu 19A.

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 przeciwciał

IS mniejszy odsetek dzieci szczepionych PHiD-CV osiągnął aktywność opsonofagocytną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A. vs PCV13 ($p < 0,0001$) w okresie obserwacji 1 miesiąca od przyjęcia 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki. Jest to związane z nieobecnością antygenu pneumokokowego serotypu 6A. w PHiD-CV.

Nie wykazano IS różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w immunogenności szczepionek mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytną 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 antygenu pneumokokowego serotypu 19A. w PHiD-CV.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC)

Wykazano IS 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 PHiD-CV.

Nie wykazano IS 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 antygeny pneumokokowego serotypu 19A. w PHiD-CV.

Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT)

Wykazano IS 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 PHiD-CV.

Wykazano IS 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 PHiD-CV.

Tabela 34. Wyniki porównania pośredniego PHiD-CV vs PCV13 poprzez PCV7 w schemacie 3 dawek do 6. miesiąca życia i dawki uzupełniającej w 11.-18. miesiącu życia

Analizowane przeciwciała	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	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
Anty-23F	1,00 [0,99; 1,02]	NS
Anty-6A	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 opsonofagocytarnego przeciwciał w mianie ≥ 8 mierzonej w teście OPA		
Opsono-1	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-6B	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	0,84 [0,78; 0,90]	IS na korzyść PCV13

Analizowane przeciwciała	RB/Peto OR [CI 95%] dla parametrów dychotomicznych lub WMD dla zlogarytmowanych wartości parametrów ciągłych (GMC, GMT)	Istotność statystyczna wyniku
Opsono-19A	0,98 [0,79; 1,22]	NS
Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC) mierzona w teście ELISA		
Anty-1	-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	-2,13 [-2,56; -1,69]	IS na korzyść PCV13
Anty-19A	-0,12 [-0,59; 0,35]	NS
Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT) mierzona w teście OPA		
Opsono-1	-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-6B	-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	-2,60 [-2,97; -2,24]	IS na korzyść PCV13
Opsono-19A	-2,16 [-2,59; -1,74]	IS na korzyść PCV13

Immunogenność PHiD-CV (3+0) vs szczepionka PCV13 (3+0) w populacji ogólnej – (porównanie bezpośrednie na podstawie nieopublikowanych wyników przedstawionych przez Wnioskodawcę)

Minimalne stężenie ochronne analizowanych przeciwciał

PHiD-CV okazała się IS ($p < 0,05$) mniej immunogenna vs 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 szczepionki. Mniejsza immunogenność i PHiD-CV vs PCV13 w odniesieniu do serotypów 3., 6A. i 19A. wynika z ich braku w składzie PHiD-CV.

W przypadku pozostałych analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw antygenom serotypów pneumokokowych: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., nie stwierdzono IS różnic ($p > 0,05$) w zakresie immunogenności szczepionek PHiD-CV i PCV13, mierzonych w teście ELISA produkcją minimalnego stężenia ochronnego ($\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$) przeciwciał. – Tabela 35

Tabela 35. 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.)

Analizowane przeciwciała	Grupa badana PHiD-CV 3 dawki [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV13 3 dawki [n/N (%)]	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]	-

Analizowane przeciwciała	Grupa badana PHiD-CV 3 dawki [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV13 3 dawki [n/N (%)]	p	RB [CI 95%]	NNH [CI 95%]
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]

Wyniki przedstawione przez wnioskodawcę, opublikowane w formie protokołów badania.

Aktywność opsonofagocytna w mianie ≥ 8 analizowanych przeciwciał

PHiD-CV okazała się IS ($p < 0,05$) mniej immunogenna vs PCV13 w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytną w mianie ≥ 8 przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym serotypów: 3., 6A., 19A., po podaniu 3 dawek szczepionki, co jest konsekwencją nieobecności tych antygenów w składzie PHiD-CV.

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 IS różnic ($p > 0,05$) w zakresie immunogenności, mierzonej za pomocą aktywności opsonofagocytnarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał. – Tabela 36

Tabela 36. Analiza immunogenności PHiD-CV (3 dawki) vs PCV13 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytną w mianie ≥ 8 przeciwciał (przeciw antygenom pneumokokowym serotypu: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., 3., 6A., 19A.)

Analizowane przeciwciała	Grupa badana PHiD-CV 3 dawki [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV13 3 dawki [n/N (%)]	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]

Wyniki przedstawione przez wnioskodawcę, opublikowane w formie protokołów badania.

Wyników badań obserwacyjnych dotyczących szczepionki PHiD-CV

Tabela 37. Wyniki i wnioski z badań obserwacyjnych prospektywnych z historyczną grupą kontrolną; szczepionka PHiD-CV vs brak szczepienia

Badanie	Wyniki	Wnioski
Jokinen 2013	<p>SKUTECZNOŚĆ RZECZYWISTA</p> <p>Częstość występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej potwierdzonej mikrobiologicznie w analizowanej populacji dzieci wynosiła 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</p>	<p>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 IS 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</p>

Badanie	Wyniki	Wnioski
	obserwowanych w latach 2006-2008.	niezaszczepionych.
Rinta-Kokko 2013	<p>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>Wyniki niniejszego retrospektywnego badania obserwacyjnego wskazały na IS 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 nieszczepionkowe.</p>

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

PHiD-CV vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie 3+0 w populacji ogólnej

Ryzyko wystąpienia miejscowych i uogólnionych DN

Poniższa tabela przedstawia meta-analizę wyników dotyczących częstości występowania określonych DN w okresie od 4 do 8 dni obserwacji po każdym szczepieniu w grupach dzieci otrzymujących PHiD-CV oraz dzieci otrzymujących szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych. PHiD-CV podawana w schemacie 3+0 jest porównywalnie ($p > 0,05$) bezpieczna i dobrze tolerowana, co szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących DN: bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji oraz gorączki. W zakresie częstości występowania miejscowych i uogólnionych DN szczepionka PHiD-CV istotnie częściej wywołała: ospałość ($p < 0,0001$), drażliwość ($p < 0,0001$), utratę apetytu ($p < 0,0001$).

Tabela 38. Liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły określone DN po zastosowaniu PHiD-CV (3 dawki) i szczepionki nie zawierającej antygenów pneumokokowych, okres obserwacji – 4-15 dni po zaszczepieniu, meta-analiza wyników

Działanie niepożądane/ Metaanaliza wyników	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	p	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
Ból w miejscu iniekcji	1 945/ 2 876 (67,6)	626/ 1 647 (38,0)	0,24	1,39 [0,80; 2,44]	-
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	1 976/ 2 876 (68,7)	781/ 1 647 (47,4)	0,30	1,16 [0,87; 1,55]	-
Obrzęk w miejscu iniekcji	1 731/ 2 876 (60,2)	589/ 1 647 (35,8)	0,18	1,33 [0,88; 2,00]	-
Ospałość	1 789/ 2 876 (62,2)	852/ 1 647 (51,7)	<0,0001	1,23 [1,17; 1,30]	10 [8; 14]
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$	1 565/ 2 876 (54,4)	589/ 1 647 (35,8)	0,11	1,32 [0,94; 1,85]	-
Drażliwość	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	1 258/ 2 876 (43,7)	604/ 1 647 (36,7)	<0,0001	1,21 [1,12; 1,30]	15 [10; 25]

Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych

Częstość występowania ciężkich DN przedstawiono w tabeli poniżej. Nie stwierdzono IS różnic w częstości występowania ciężkich DN w grupie badanej szczepionej PHiD-CV vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych po podaniu 3 dawek w okresie obserwacji 3-5 miesięcy.

Tabela 39. Liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły ciężkie DN po zastosowaniu PHiD-CV (3 dawki) i szczepionki nie zawierającej antygenów pneumokokowych, okres obserwacji – 4-15 dni po zaszczepieniu, meta-analiza wyników

Działanie niepożądane/ Metaanaliza wyników	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	p	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
Ciężkie działania niepożądane	36/ 1 034 (3,5)	22/ 581 (3,8)	0,96	1,01 [0,59; 1,75]	-

PHiD-CV vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie 3+1 w populacji ogólnej

Nie wykazano istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia ciężkich DN w badanych grupach po podaniu 4 dawek w okresie obserwacji 18 miesięcy od przyjęcia 1. dawki szczepionki. PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 w okresie 4 dni od podania 4 dawki vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych IS ($p < 0,05$) częściej wywoływała: ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, gorączkę co najmniej 38°C, drażliwość, utratę apetytu, ospałość.

Tabela 40. Liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły DN po zastosowaniu PHiD-CV (4 dawki) i szczepionki bez antygenów pneumokokowych (4 dawki), okres obserwacji – 18 miesięcy (ciężkie), 4 dni (pozostałe), meta-analiza wyników

Działanie niepożądane/ Metaanaliza wyników	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	p	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
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 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	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]

W odniesieniu do występowania ciężkich DN w grupie badanej szczepionej PHiD-CV w schemacie 3+1 vs grupy kontrolnej otrzymującej szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych, odnotowano IS ($p < 0,05$): mniejszy odsetek dzieci u których wystąpiły drgawki gorączkowe, większy odsetek dzieci u których wystąpiło zapalenie płuc.

W grupie przyjmującej PHiD-CV w schemacie 3+1 vs grupy otrzymującej szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych, ryzyko wystąpienia poszczególnych ciężkich DN było podobne w odniesieniu do: ciężkich DN (ogółem), ciężkich DN związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkich DN prowadzących do zgonu oraz nieżytu żołądka i jelit, zapalenia oskrzelików, odwodnienia, przełomu astmatycznego, niedrożności oskrzeli, zapalenia oskrzeli, w okresie obserwacji 33 miesięcy (średnia) od przyjęcia 1. dawki szczepień pierwotnych.

Tabela 41. Liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły ciężkie DN po zastosowaniu PHiD-CV (4 dawki) i szczepionki bez antygenów pneumokokowych (4 dawki), okres obserwacji – 33 miesiące, meta-analiza wyników

Działanie niepożądane/ Metaanaliza wyników	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	p	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)	2 534 (21,5)	2 668 (22,6)	>0,05 [^] >0,05*	0,95 [0,90; 1,00] [^] ,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]

PHiD-CV w schemacie 3+1 vs PHiD-CV w schemacie 2+1 w populacji ogólnej

Szczepionka PHiD-CV podawana w 3 dawkach wywołała IS większe ryzyko wystąpienia po szczepieniu: zaczerwienienia w miejscu iniekcji ($p=0,001$), gorączki co najmniej $38,5^{\circ}\text{C}$ ($p=0,01$), drażliwości ($p<0,0001$), utraty apetytu ($p=0,0003$), ospałości ($p=0,0008$).

Szczepionka podawana w 3 dawkach w grupie badanej vs szczepionki podawanej w dwóch dawkach w grupie kontrolnej nie wpłynęła na ryzyko wystąpienia DN tj. ból w miejscu iniekcji czy obrzęk w miejscu iniekcji.

Tabela 42. Liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły określone DN po zastosowaniu PHiD-CV (3 dawki) i PHiD-CV (2 dawki), okres obserwacji – 4 dni po każdym szczepieniu, meta-analiza wyników

Działanie niepożądane/ Metaanaliza wyników	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	p	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
Ból w miejscu iniekcji	1 273/ 2 022 (63,0)	882/ 1 478 (59,7)	0,06	1,05 [0,998; 1,11]	-
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	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	1 203/ 2 022 (59,5)	818/ 1 478 (55,3)	0,63	1,04 [0,90; 1,20]	-
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$	935/ 2 022 (46,2)	629/ 1 478 (42,6)	0,01	1,10 [1,02; 1,19]	28 [15; 287]
Drażliwość	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	946/ 2 022 (46,8)	602/ 1 478 (40,7)	0,0003	1,15 [1,07; 1,25]	17 [11; 37]
Ospałość	1 525/ 2 022 (75,4)	1 039/ 1 478 (70,3)	0,0008	1,07 [1,03; 1,12]	20 [13; 47]

Ryzyko wystąpienia DN po zastosowaniu 4. dawki (uzupełniającej) PHiD-CV vs 3. dawki (uzupełniającej) PHiD-CV

Stosowanie 4 dawki PHiD-CV vs 3 dawki PHiD-CV wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia: bólu w miejscu iniekcji ($p=0,0009$), zaczerwienienia w miejscu iniekcji ($p=0,046$), gorączki co najmniej $38,5^{\circ}\text{C}$ ($p=0,002$), ospałości ($p=0,02$).

Ponadto, podanie 4 dawki szczepionki nie wpłynęło również na wystąpienie ciężkich DN.

Tabela 43. Liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły określone DN po zastosowaniu PHiD-CV (4 dawki) i PHiD-CV (3 dawki), okres obserwacji – 4 dni po szczepieniu, meta-analiza wyników

Działanie niepożądane/ Metaanaliza wyników	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	p	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
Ból w miejscu iniekcji	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	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	815/ 1 927 (42,3)	683/ 1 432 (47,7)	0,50	0,94 [0,79; 1,12]	-
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$	469/ 1 926 (24,4)	429/ 1 431 (30,0)	0,002	0,84 [0,75; 0,94]	18 [12; 39]
Drażliwość	1 228/ 1 926 (63,8)	929/ 1 431 (64,9)	0,47	0,98 [0,93; 1,03]	-
Utrata apetytu	605/ 1 926 (31,4)	472/ 1 431 (33,0)	0,36	0,95 [0,86; 1,05]	-
Ospałość	800/ 1 926 (41,5)	658/ 1 431 (46,0)	0,02	0,91 [0,84; 0,98]	23 [13; 95]

Analiza profilu bezpieczeństwa PHiD-CV vs PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7, w schemacie trzech dawek do 6. miesiąca życia (porównanie pośrednie)

Ból w miejscu iniekcji

PHiD-CV istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji po 1. dawce vs PCV13 w okresie obserwacji 4-15 dni po zaszczepieniu. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami po podaniu 2 dawki szczepionek. Po podaniu 3 dawki szczepionki wykazano że szczepienie PHiD-CV istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji vs PCV13 ($0,001<p<0,01$) w analizowanym okresie.

Tabela 44. Liczba i odsetek dzieci, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji; okres obserwacji – 4-15 dni po zaszczepieniu, meta-analiza wyników

Działanie niepożądane/ Metaanaliza wyników	RR [95% CI] Metaanaliza wyników		PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)
	PHiD-CV vs PCV7	PCV13 vs PCV7	
Ból w miejscu iniekcji po 1 dawce	1,16 [1,07; 1,25]	1,00 [0,95; 1,06]	1,14 [1,03; 1,26]
Ból w miejscu iniekcji po 2 dawce	1,05 [0,96; 1,15]	0,98 [0,92; 1,04]	1,06 [0,96; 1,18]
Ból w miejscu iniekcji po 3 dawce	1,04 [0,94; 1,15]	1,01 [0,94; 1,08]	0,84 [0,74; 0,95]

Zaczerwienienie w miejscu iniekcji

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji nie wykazano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami, w okresie obserwacji 4-15 dni po zaszczepieniu.

Tabela 45. Liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiło zaczerwienienie w miejscu iniekcji; okres obserwacji: 4-15 dni po zaszczepieniu; meta-analiza wyników

Działanie niepożądane/ Metaanaliza wyników	RR [95% CI] Metaanaliza wyników		PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)
	PHiD-CV vs PCV7	PCV13 vs PCV7	
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 1 dawce	1,02 [0,95; 1,10]	0,99 [0,90; 1,09]	1,03 [0,92; 1,16]
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 2 dawce	1,01 [0,91; 1,12]	0,95 [0,87; 1,04]	0,95 [0,85; 1,06]
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 3 dawce	1,00 [0,93; 1,07]	0,96 [0,88; 1,05]	1,05 [0,94; 1,17]

Obrzęk w miejscu iniekcji

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji nie wykazano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami, w okresie obserwacji 4-15 dni po zaszczepieniu.

Tabela 46. Liczba i odsetek dzieci, u których wystąpił obrzęk w miejscu iniekcji; okres obserwacji: 4-15 dni po zaszczepieniu; meta-analiza wyników

Działanie niepożądane/ Metaanaliza wyników	RR [95% CI] Metaanaliza wyników		PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)
	PHiD-CV vs PCV7	PCV13 vs PCV7	
Obrzęk w miejscu iniekcji po 1 dawce	1,09 [0,96; 1,24]	1,11 [0,99; 1,24]	0,89 [0,78; 1,03]
Obrzęk w miejscu iniekcji po 2 dawce	1,06 [0,98; 1,16]	1,03 [0,93; 1,14]	1,05 [0,92; 1,20]
Obrzęk w miejscu iniekcji po 3 dawce	1,06 [0,97; 1,16]	1,02 [0,91; 1,13]	1,06 [0,93; 1,22]

Ospałość

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia ospałości nie wykazano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami, w okresie obserwacji 4-15 dni po zaszczepieniu.

Tabela 47. Liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła ospałość; okres obserwacji: 4-15 dni po zaszczepieniu; meta-analiza wyników

Działanie niepożądane/ Metaanaliza wyników	RR [95% CI] Metaanaliza wyników		PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)
	PHiD-CV vs PCV7	PCV13 vs PCV7	
Ospałość po 1 dawce	1,11 [1,01; 1,21]	1,02 [0,97; 1,07]	1,09 [0,99; 1,20]
Ospałość po 2 dawce	1,05 [0,97; 1,13]	1,00 [0,92; 1,09]	1,04 [0,95; 1,14]
Ospałość po 3 dawce	1,00 [0,92; 1,10]	0,99 [0,91; 1,07]	1,00 [0,89; 1,13]

Utrata apetytu

W odniesieniu do ryzyka utraty apetytu nie wykazano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami, w okresie obserwacji 4-15 dni po zaszczepieniu.

Tabela 48. Liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła utrata apetytu; okres obserwacji: 4-15 dni po zaszczepieniu; meta-analiza wyników

Działanie niepożądane/ Metaanaliza wyników	RR [95% CI] Metaanaliza wyników		PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)
	PHiD-CV vs PCV7	PCV13 vs PCV7	
Utrata apetytu po 1 dawce	1,14 [1,03; 1,25]	1,03 [0,96; 1,10]	1,10 [0,98; 1,24]
Utrata apetytu po 2 dawce	1,00 [0,90; 1,12]	0,99 [0,93; 1,07]	0,99 [0,87; 1,13]
Utrata apetytu po 3 dawce	0,98 [0,75; 1,27]	1,02 [0,94; 1,11]	0,91 [0,78; 1,06]

Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ nie wykazano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami, w okresie obserwacji 4-15 dni po zaszczepieniu.

Tabela 49. Liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$; okres obserwacji: 4-15 dni po zaszczepieniu; meta-analiza wyników

Działanie niepożądane/ Metaanaliza wyników	RR [95% CI] Metaanaliza wyników		PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)
	PHiD-CV vs PCV7	PCV13 vs PCV7	
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ po 1 dawce	1,29 [1,17; 1,43]	1,10 [0,998; 1,21]	1,16 [0,99; 1,36]
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ po 2 dawce	0,97 [0,89; 1,07]	0,99 [0,91; 1,08]	0,98 [0,87; 1,11]
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ po 3 dawce	0,95 [0,80; 1,14]	0,98 [0,85; 1,12]	0,94 [0,82; 1,09]

Drażliwość

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia drażliwości nie wykazano IS różnic, w okresie obserwacji 4-15 dni po zaszczepieniu.

Tabela 50. Liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła drażliwość; okres obserwacji: 4-15 dni po zaszczepieniu; meta-analiza wyników

Działanie niepożądane/ Metaanaliza wyników	RR [95% CI] Metaanaliza wyników		PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)
	PHiD-CV vs PCV7	PCV13 vs PCV7	
Drażliwość po 1 dawce	1,07 [1,02; 1,13]	1,01 [0,96; 1,05]	1,06 [0,99; 1,14]
Drażliwość po 2 dawce	1,05 [0,99; 1,10]	1,00 [0,96; 1,04]	1,04 [0,98; 1,11]
Drażliwość po 3 dawce	1,04 [0,93; 1,15]	0,97 [0,93; 1,01]	1,21 [0,98; 1,49]

Ciężkie działania niepożądane

Nie wykazano IS różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich DN po 3 dawkach szczepionki pomiędzy analizowanymi grupami, w okresie obserwacji 3-5 miesięcy.

Tabela 51. Liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane; okres obserwacji: 3-5 miesięcy po zaszczepieniu; meta-analiza wyników

Działanie niepożądane/ Metaanaliza wyników	RR [95% CI] Metaanaliza wyników		PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)
	PHiD-CV vs PCV7	PCV13 vs PCV7	
Ciężkie działania niepożądane po 3 dawkach	1,24 [0,93; 1,66]	0,93 [0,72; 1,19]	1,34 [0,91; 1,98]

PHiD-CV vs PCV13 poprzez wspólny komparator - PCV7 w schemacie trzech dawek do 6. miesiąca życia i dawki uzupełniającej w 11.-18. miesiącu życia (porównanie pośrednie)

Do analizy profilu bezpieczeństwa włączono wyniki 16 randomizowanych badań klinicznych. Okres obserwacji po zastosowaniu 4. dawki (uzupełniającej) szczepionki w poszczególnych badaniach wyniósł 4 dni.

Zastosowanie PHiD-CV istotnie zwiększało ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji po 4 dawce vs PCV 13 o okresie obserwacji 4 dni po zaszczepieniu. W zakresie występowania innych DN, po 4 dawce (uzupełniającej) szczepionki, tj. zaczerwienienie w miejscu iniekcji, obrzęk w miejscu iniekcji, drażliwość, ospałość, gorączka, utrata apetytu nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami (tabela poniżej).

Tabela 52. Liczba i odsetek dzieci, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji; okres obserwacji – 4-15 dni po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki; meta-analiza wyników

Działanie niepożądane/ Metaanaliza wyników	RR [95% CI] Metaanaliza wyników		PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)
	PHiD-CV vs PCV7	PCV13 vs PCV7	
Ból w miejscu iniekcji po 4 (uzupełniającej) dawce	1,13 [1,05; 1,22]	0,99 [0,93; 1,06]	1,13 [1,03; 1,25]
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 4 (uzupełniającej) dawce	0,94 [0,84; 1,06]	0,98 [0,90; 1,07]	0,98 [0,88; 1,10]
Obrzęk w miejscu iniekcji po 4 (uzupełniającej) dawce	1,01 [0,92; 1,10]	0,96 [0,86; 1,07]	1,07 [0,94; 1,23]
Drażliwość po 4 (uzupełniającej) dawce	1,07 [1,00; 1,15]	0,97 [0,92; 1,02]	1,08 [0,99; 1,18]
Ospałość po 4 (uzupełniającej) dawce	1,01 [0,84; 1,21]	0,98 [0,90; 1,08]	1,01 [0,89; 1,14]
Gorączka po 4 (uzupełniającej) dawce	0,99 [0,89; 1,10]	0,99 [0,91; 1,08]	1,03 [0,91; 1,17]

Działanie niepożądane/ Metaanaliza wyników	RR [95% CI] Metaanaliza wyników		PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)
	PHiD-CV vs PCV7	PCV13 vs PCV7	
Utrata apetytu po 4 (uzupełniającej) dawce	0,96 [0,80; 1,16]	0,95 [0,88; 1,04]	1,03 [0,90; 1,19]

Brak IS różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich DN po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki w okresie obserwacji 1 miesiąca.

Tabela 53. Liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły ciężkie DN; okres obserwacji: 1 miesiąc po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki; meta-analiza wyników

Działanie niepożądane/ Metaanaliza wyników	RR [95% CI] Metaanaliza wyników		PHiD-CV vs PCV13 (porównanie pośrednie)
	PHiD-CV vs PCV7	PCV13 vs PCV7	
Ciężkie działania niepożądane po 4 (uzupełniającej) dawce	RR=0,96 [0,45; 2,08]	Peto OR=1,10 [0,61; 2,00]	Peto OR=0,87 [0,32; 2,35]

PHiD-CV vs PCV13 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej (porównanie bezpośrednie)

Zastosowanie PHiD-CV istotnie częściej vs PCV13, wywoływała gorączkę po podaniu 1. dawki w okresie obserwacji 7 dni. W przypadku innych analizowanych DN tj. ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu iniekcji, ospałość, drażliwość lub utrata apetytu nie stwierdzono różnic pomiędzy ocenianymi szczepionkami. Nie wykazano również różnic w częstości występowania ciężkich DN po podaniu 3 dawek.

Tabela 54. Liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły określone DN w okresie obserwacji – 7 dni po każdym szczepieniu oraz ciężkie DN w okresie obserwacji 3 miesięcy [n (%)]

Działania niepożądane		Grupa badana PHiD-CV 3 dawki [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV13 3 dawki [n/N (%)]	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]	-
Ból w miejscu iniekcji	1. dawka	47/ 144 (32,6)	38/ 142 (26,8)	>0,05	1,22 [0,85; 1,75]	-
	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]	-
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	1. dawka	45/ 144 (31,3)	45/ 142 (31,7)	>0,05	0,99 [0,70; 1,39]	-
	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]	-
Obrzęk w miejscu iniekcji	1. dawka	28/ 144 (19,4)	29/ 142 (20,4)	>0,05	0,95 [0,60; 1,51]	-
	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]	-
Ospałość	1. dawka	72/ 144 (50,0)	77/ 142 (54,2)	>0,05	0,92 [0,74; 1,15]	-
	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]	-
Drażliwość	1. dawka	89/ 144 (61,8)	82/ 142 (57,7)	>0,05	1,07 [0,88; 1,30]	-
	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]	-
Utrata apetytu	1. dawka	39/ 144 (27,1)	32/ 142 (22,5)	>0,05	1,20 [0,80; 1,80]	-
	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]	-
Gorączka $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$	1. dawka	53/ 144 (36,8)	28/ 142 (19,7)	<0,05	1,87 [1,27; 2,78]	6 [4; 15]
	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]	-

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu uzupełnienia analizy bezpieczeństwa zastosowania szczepionek pneumokokowych przedstawiono wyniki dotyczące występowania DN, które są zamieszczone w innych doniesieniach naukowych.

Według danych ze streszczeń EPAR najczęściej występujące DN to: zaczerwienie oraz inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość oraz niespokojny sen. Obie szczepionki mają podobny profil bezpieczeństwa.

Tabela 55. Podsumowanie najczęstszych DN związanych z zastosowaniem preparatów Synflorix, Prevenar 13

Dane	Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu	
	Synflorix®	Prevenar 13®
EPAR (EMA)	Zaczerwienie w miejscu wstrzyknięcia i drażliwość. Większość reakcji była łagodna lub umiarkowana i nie trwała długo.	Zmniejszony apetyt, gorączka, drażliwość, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienie lub stwardnienie skóry, obrzęk, ból lub przeczulica), senność i niespokojny sen.
FDA	Brak danych	Brak danych

Autorzy analizy odnaleźli również australijski raport dotyczący DN 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. Autorzy uwzględnili 33 szczepionki, w tym również stosowanie szczepionek pneumokokowych. Według autorów szczepionka pneumokokowa jest podejrzana o wywołanie 1% DN, oraz 17% ciężkich DN (badana grupa: 212 osób, 99% stanowią dzieci <7lat). Większość DN, zgłoszonych przez TGA ma łagodny i przemijający charakter.

Informacje z ChPL dla produktu leczniczego Synflorix

Do bardzo **częstych** ($\geq 1/10$) możliwych działań niepożądanych stosowania Synflorixu zalicza się: ból, zaczerwienie, obrzęk w miejscu iniekcji, gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (wiek <2 lat), senność, drażliwość, utratę łaknienia. **Często** ($\geq 1/100$ do <1/10) odnotowuje się: stwardnienie w miejscu ukłucia, gorączka $>39^{\circ}\text{C}$ (wiek <2 lat), gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (wiek 2 do 5 lat). **Niezbędnie często** ($\geq 1/1000$ do < 1/100) obserwuje się biegunkę, wymioty, bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (≤ 28 tygodnia ciąży), ból głowy, nudności, gorączkę $>40^{\circ}\text{C}$ (wiek <2 lat), gorączka $>39^{\circ}\text{C}$ (wiek 2 do 5 lat), rozlany obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę, czasem obejmujący sąsiedni staw, w miejscu ukłucia: krwiaki, krwawienie, guzek, świąd. **Rzadko** ($\geq 1/10\ 000$ do <1/1 000) można zaobserwować reakcje alergiczne (takie jak alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, wyprysk), nietypowy płacz, drgawki (w tym drgawki gorączkowe), wysypka, pokrzywka, oraz epizody hipotoniczno-hiporeaktywne. **Bardzo rzadko** (<1/10000) natomiast występuje obrzęk naczynio-ruchowy i anafilaksję.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

SKUTECZNOŚĆ

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

Skuteczność rzeczywista

PHiD-CV w schemacie 3+1 (trzy dawki do 6. m.ż. i dawka uzupełniająca w ≥ 11 . m.ż.), była IS ($p < 0,05$) 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 100%) i zapalenie płuc (skuteczność szczepionki 25,2%) w okresie obserwacji 25 mies. (średnia, zakres 15-35 mies.). Obserwowano trend w kierunku większej skuteczności PHiD-CV (NS, $p > 0,05$) względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w redukcji ryzyka zachorowania na ostre zapalenie ucha środkowego (skuteczność szczepionki 14%), nawrotu ostrego zapalenia ucha środkowego (skuteczność szczepionki 5,2%) oraz wystąpienia ≥ 1 epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego wymagającego antybiotykoterapii (skuteczność szczepionki 13,5%).

Skuteczność kliniczna

PHiD-CV w schemacie 3+1 była IS ($p < 0,05$) 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). PHiD-CV IS ($p < 0,05$) zmniejszała ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną przez serotypy zawarte w PHiD-CV (skuteczność szczepionki 100%) i pierwszy epizod ostrego zapalenia ucha środkowego wywołanego przez serotypy zawarte w PHiD-CV lub przez jakikolwiek serotyp pneumokoka (skuteczność szczepionki 56% i 70%) lub klinicznie potwierdzonego ostrego zapalenia ucha środkowego (skuteczność 19%) vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w okresie obserwacji 33 mies. (średnia).

PHiD-CV podawana w schemacie 3+0 (trzy dawki do 6. m.ż.) była IS ($p < 0,05$) bardziej immunogenna w 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).

PHiD-CV w schemacie 3+1 była IS ($p < 0,05$) 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).

PHiD-CV IS ($p < 0,05$) skuteczniej redukowała nosicielstwo pneumokoków vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.

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

PHiD-CV w schemacie 3+1 jest podobnie immunogenna, jak w schemacie 2+1 w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły: minimalne stężenie ochronne $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypom pneumokokowym zawartym w szczepionce PHiD-CV, jak i dodatkowym serotypom 6A. i 19A. (w ramach odporności krzyżowej), z wyjątkiem IS 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.

PHiD-CV vs PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 w schemacie 3+0 do 6 m.ż. (porównanie pośrednie)

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13 IS zwiększyło odsetek dzieci, które osiągnęły zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA dla antygenu serotypu pneumokokowego 5, 6B i 23F. 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.

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13 IS zwiększyło odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 mierzoną w teście OPA przeciwciał anti-7F oraz IS zmniejszyło odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 mierzoną w teście OPA przeciwciał: anti-1, anti-6B, anti-18C i anti-23F. PHiD-CV vs PCV13 była równie immunogenna w zakresie aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 mierzonej w teście OPA przeciwciał: anti-4, anti-5, anti-9V, anti-14, anti-19F.

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13, wiązało się z IS mniejszymi wartościami średniej geometrycznej stężenia (GMC) mierzonej w teście ELISA przeciwciał: anti-1, anti-4, anti-6B, anti-9V, anti-14 oraz anti-23F. PHiD-CV IS zwiększało wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) mierzonej w teście ELISA przeciwciał anti-5 w odniesieniu do zastosowania szczepionki PCV13. W przypadku wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) mierzonej w teście ELISA pozostałych przeciwciał: anti-7F, anti-18C, anti-19F, nie wykazano IS różnic.

Szczepienie PHiD-CV wiązało się z IS mniejszymi wartościami średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) mierzonego w teście OPA przeciwciał: anti-1, anti-5, anti-6B, anti-23F, oraz z IS większymi wartościami średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) mierzonego w teście OPA przeciwciał anti-19F w odniesieniu do zastosowania szczepionki PCV13. Nie stwierdzono IS różnic w wartościach średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) mierzonego w teście OPA pozostałych przeciwciał: anti-4, anti-7F, anti-9V, anti-14 i anti-18C.

PHiD-CV była IS mniej immunogenna vs PCV13, 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 6 A i 19A (szczepionka PHiD-CV nie zawiera wymienionych serotypów).

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 antygenu serotypu 19A w składzie PHiD-CV. Zjawisko odporności krzyżowej istniejącej między serotypem 19F obecnym w PHiD-CV oraz serotypem 19A. obecnym w PCV13, może odpowiadać za podobną immunogenność obu szczepionek w odniesieniu do serotypu 19A.

Podsumowując 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.

PHiD-CV vs PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 w schemacie 3 dawek do 6 m.ż. i dawki uzupełniającej w 11.-18. m.ż. (porównanie pośrednie)

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13 IS zwiększyło ($p < 0,05$) odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA skierowanych przeciw serotypowi 5. Nie wykazano IS 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.

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13, nie wpływało IS 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).

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13, wiązało się z IS większą immunogennością mierzoną (w teście ELISA) średnią geometryczną stężenia przeciwciał (GMC): anty-5, anty-7F, anty-18C i anty-19F oraz z IS 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 IS różnic.

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13, wiązało się z IS mniejszą immunogennością mierzoną (w teście OPA) średnią geometryczną miana 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 IS różnic.

Wykazano IS mniejszą immunogenność PHiD-CV vs 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. PHiD-CV vs PCV13, była IS mniej immunogenna w odniesieniu do wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi 19A (PHiD-CV, w odróżnieniu do szczepionki PCV13, nie zawiera wymienionych serotypów).

Brak IS różnic odnośnie immunogenności szczepionek mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał i wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi 19A, pomimo braku tego serotypu w składzie szczepionki PHiD-CV. Zjawisko odporności krzyżowej istniejącej między serotypem 19F. obecnym w szczepionce PHiD-CV oraz serotypem 19A. obecnym w szczepionce PCV13, może odpowiadać za podobną immunogenność obu szczepionek w odniesieniu do serotypu 19A. Wykazano IS większą immunogenność PHiD-CV vs PCV13 w zakresie indukcji produkcji zakładanego minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi 19A. Uzyskany wynik może być efektem IS heterogeniczności uwzględnionych badań, jak również ograniczeń metodologicznych związanych z przeprowadzeniem porównania pośredniego. Na uzyskany wynik wpłynąć również mogło zjawisko odporności krzyżowej, opisane powyżej.

Podsumowując w ramach zestawienia wyników porównania pośredniego PHiD-CV i PCV13, istotna klinicznie różnica w immunogenności porównywanych szczepionek dotyczyć będzie 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.

PHiD-CV vs szczepionka PCV13 w schemacie 3+0 (porównanie bezpośrednie na podstawie nieopublikowanych wyników przedstawionych przez Wnioskodawcę)

PHiD-CV okazała się IS ($p < 0,05$) mniej immunogenna vs 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 szczepionki. Mniejsza immunogenność i PHiD-CV vs PCV13 w odniesieniu do serotypów 3., 6A. i 19A. wynika z ich braku w składzie PHiD-CV. W przypadku pozostałych analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw antygenom serotypów pneumokokowych: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., nie stwierdzono IS 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.

PHiD-CV okazała się IS ($p < 0,05$) mniej immunogenna vs 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 szczepionki, co jest konsekwencją nieobecności tych antygenów w składzie PHiD-CV. 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 IS różnic ($p > 0,05$) w zakresie immunogenności, mierzonej za pomocą aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał.

BEZPIECZEŃSTWO

Tabela poniżej przedstawia podsumowanie profilu bezpieczeństwa szczepionek przeciw pneumokom. Najczęstsze DN występujące w przypadku zastosowania przedmiotowych szczepionek to reakcje miejscowe (zaczerwienienie, ból lub obrzęk w miejscu iniekcji) oraz uogólnione (gorączka, drażliwość, senność lub utrata apetytu). Większość DN zgłaszanych po iniekcji miało łagodny i przemijający charakter.

Podsumowując, szczepionki przeciw pneumokokowe cechuje dobry profil bezpieczeństwa, dodatkowo są dobrze tolerowane przez dzieci. Najczęstsze DN występujące w przypadku ich zastosowania to typowe dla szczepionek DN o łagodnym i przemijającym charakterze.

Tabela 56. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa szczepionek przeciw pneumokokowym

Porównywane szczepionki	Posumowanie profilu bezpieczeństwa szczepionek przeciw pneumokokom
Informacje z ChPL dla produktu Synflorix	<p>Do bardzo częstych ($\geq 1/10$) możliwych DN zalicza się: ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu iniekcji, gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (wiek < 2 lata), senność, drażliwość, utratę łaknienia.</p> <p>Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) odnotowuje się: stwardnienie w miejscu ułknięcia, gorączka $> 39^{\circ}\text{C}$ (wiek < 2 lat), gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (wiek 2 do 5 lat).</p> <p>Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) obserwuje się biegunkę, wymioty, bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (≤ 28 tygodnia ciąży), ból głowy, nudności, gorączkę $> 40^{\circ}\text{C}$ (wiek < 2 lat), gorączka $> 39^{\circ}\text{C}$ (wiek 2 do 5 lat), rozlany obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę, czasem obejmujący sąsiedni staw, w miejscu ułknięcia: krwiaki, krwawienie, guzek, świąd.</p> <p>Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) można zaobserwować reakcje alergiczne (takie jak alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, wyprysk), nietypowy płacz, drgawki (w tym drgawki gorączkowe), wysypka, pokrzywka, oraz epizody hipotoniczno-hiporeaktywne.</p> <p>Bardzo rzadko ($< 1/10000$) natomiast występuje obrzęk naczynio-ruchowy i anafilaksję.</p>
PHiD-CV vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie 3+0 w populacji ogólnej	<p>Szczepionka PHiD-CV jest porównywalnie ($p > 0,05$) bezpieczna i dobrze tolerowana, co szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych. W odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących DN: bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji oraz gorączki. W zakresie częstości występowania miejscowych i uogólnionych DN szczepionka PHiD-CV istotnie częściej wywołała: ospałość ($p < 0,0001$), drażliwość ($p < 0,0001$), utratę apetytu ($p < 0,0001$). Nie stwierdzono IS różnic w częstości występowania DN pomiędzy badanymi grupami.</p>
PHiD-CV vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej	<p>Nie wykazano istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia ciężkich DN w badanych grupach po podaniu 4 dawek w okresie obserwacji 18 miesięcy od przyjęcia 1. dawki szczepionki. PHiD-CV IS częściej wywoływała: ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, gorączkę co najmniej 38°C, drażliwość, utratę apetytu ospałość.</p> <p>W odniesieniu do występowania ciężkich DN w grupie badanej szczepionej PHiD-CV w schemacie 3+1 vs grupy kontrolnej otrzymującej szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych, odnotowano IS: mniejszy odsetek dzieci, u których wystąpiły drgawki gorączkowe, większy odsetek dzieci u których wystąpiło zapalenie płuc.</p>
PHiD-CV w schemacie 3+1 vs PHiD-CV w schemacie 2+1 w populacji ogólnej	<p>PHiD-CV podawana w 3 dawkach wywołała IS większe ryzyko wystąpienia po szczepieniu: zaczerwienienia w miejscu iniekcji ($p = 0,001$), gorączki co najmniej $38,5^{\circ}\text{C}$ ($p = 0,01$), drażliwości ($p < 0,0001$), utraty apetytu ($p = 0,0003$), ospałości ($p = 0,0008$).</p> <p>Szczepionka podawana w trzech dawkach w grupie badanej w porównaniu do szczepionki podawanej w dwóch dawkach w grupie kontrolnej nie wpłynęła na ryzyko wystąpienia DN tj. ból w miejscu iniekcji czy obrzęk w miejscu iniekcji.</p>
Ryzyko wystąpienia DN po zastosowaniu 4. dawki (uzupełniającej) PHiD-CV vs 3. dawki (uzupełniającej) PHiD-CV	<p>Stosowanie 4 dawki PHiD-CV vs 3 dawki PHiD-CV wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia: bólu w miejscu iniekcji ($p = 0,0009$), zaczerwienienia w miejscu iniekcji ($p = 0,046$), gorączki co najmniej $38,5^{\circ}\text{C}$ ($p = 0,002$), ospałości ($p = 0,02$).</p> <p>Ponadto, podanie 4 dawki szczepionki nie wpłynęło również na wystąpienie ciężkich DN.</p>
PHiD-CV vs PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 w schemacie trzech dawek do 6. miesiąca życia (porównanie pośrednie)	<p>Porównanie pośrednie wykazało że obie szczepionki mają zbliżone działanie w zakresie 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. PHiD-CV vs PCV13, wywoływała istotnie częściej ból w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki oraz rzadziej ból w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki w okresie obserwacji 4-15 dni do szczepienia. Nie wykazano różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich DN po 3 dawkach szczepionki (szczepienie pierwotne) w okresie obserwacji 3-5 miesięcy.</p>
PHiD-CV vs PCV13 poprzez wspólny komparator - PCV7 w schemacie trzech dawek do 6. miesiąca życia i dawki uzupełniającej w 11.-18. miesiącu życia (porównanie pośrednie)	<p>Zastosowanie PHiD-CV istotnie zwiększało ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji po 4 dawce vs PCV13 w o okresie obserwacji 4 dni po zaszczepieniu. W zakresie występowania innych DN, po 4 dawce (uzupełniającej) szczepionki, tj. zaczerwienienie w miejscu iniekcji, obrzęk w miejscu iniekcji, drażliwość, ospałość, gorączka, utrata apetytu nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami. Nie wykazano również istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich DN po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki w okresie obserwacji 1 miesiąca.</p>
PHiD-CV vs PCV13 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej (porównanie bezpośrednie)	<p>Zastosowanie PHiD-CV istotnie częściej vs PCV13, zwiększało ryzyko wystąpienia gorączki po podaniu 1. dawki w okresie obserwacji 7 dni. W przypadku innych analizowanych DN tj. ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu iniekcji, ospałość, drażliwość lub utrata apetytu nie stwierdzono różnic pomiędzy ocenianymi szczepionkami. Nie wykazano również różnic w częstości występowania ciężkich DN po podaniu 3 dawek.</p> <p>Według danych ze streszczeń EPAR najczęściej występujące DN to: zaczerwienie oraz inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość oraz niespokojny sen. Obie szczepionki mają podobny profil</p>

Porównywane szczepionki	Posumowanie profilu bezpieczeństwa szczepionek przeciw pneumokokom
	bezpieczeństwa.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach analizy ekonomicznej zidentyfikowano 80 wariantów oceny ekonomicznej przedstawionych w 61 badaniach, 58 wariantów odnosiło się do porównania stosowania PHID-CV z PCV13, 38 wariantów odnosiło się do porównania stosowania PHID-CV z brakiem szczepień przeciw pneumokokom i 34 odnosiło się do porównania stosowania PCV13 z brakiem szczepień przeciw pneumokokom.

Tabela 57. Wyniki dla porównania: PHID-CV vs. PCV13

Wynik	Komentarz
Pełne publikacje – 48 analiz	
PHID-CV dominuje – wynik uzyskano w 11 analizach	W przypadku 9/11 analiz stwierdzono konflikt interesu z GSK (podmiotem odpowiedzialnym dla Synflorix – PHID-CV), 1 analizie stwierdzono konflikt interesu z Wyeth / Pfizer (podmiotem odpowiedzialnym dla produktu Prevenar 13 - PCV 13)
PCV13 dominuje – wynik uzyskano w 14 analizach	W przypadku 10/14 analiz stwierdzono konflikt interesu z Wyeth / Pfizer
PHID-CV kosztowo-efektywny – wynik uzyskano w 6 analizach	W przypadku 1 analizy stwierdzono konflikt interesu z GSK, 1 analizie stwierdzono konflikt interesu z Wyeth / Pfizer i w 1 publikacji stwierdzono konflikt interesu łącznie dla GSK/ Wyeth
PCV13 kosztowo-efektywny – wynik uzyskano w 3 analizach	W przypadku 2/3 analiz stwierdzono konflikt interesu z Wyeth / Pfizer
Abstrakty konferencyjne – 32 analizy	
PHID-CV dominuje - wynik uzyskano w 6 analizach	W przypadku 6/6 analiz stwierdzono konflikt interesu z GSK
PCV13 dominuje - wynik uzyskano w 10 analizach	W przypadku 8/10 analiz stwierdzono konflikt interesu z Wyeth / Pfizer
Porównywalna kosztowa efektywność PHID-CV i PCV13 - wynik uzyskano w 4 analizach	W przypadku 4/4 analiz stwierdzono konflikt interesu z GSK
PCV13 kosztowo-efektywny - wynik uzyskano w 4 analizach	W przypadku 4/4 analiz stwierdzono konflikt interesu z Wyeth / Pfizer

Brak porównania PHID-CV vs. PCV13 - 22 publikacjach.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) stosowania finansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Synflorix (szczepionka przeciw pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana) w zapobieganiu zakażeniom pneumokokami (*Streptococcus pneumoniae*) wśród zdrowych dzieci predysponowanych do pełnego schematu podstawowego szczepień przeciw pneumokokom (niemowlęta od ukończenia 6. tygodnia do 6. miesiąca życia – schemat 3 dawek podstawowych i dawki przypominającej, tj. 3+1) w warunkach polskich”.

Technika analityczna/ Porównywane interwencje

Przeprowadzono analizę kosztów-efektywności oraz analizę kosztów-użyteczności – w ramach analiz porównano szczepionkę Synflorix vs szczepionkę Prevenar 13 oraz szczepionkę Synflorix vs brak szczepień przeciw pneumokokom.

Porównanie Synflorix vs Prevenar 13, ze względu na brak badań RCT bezpośrednio porównujących interwencje, przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólny komparator – szczepionkę PCV7. Porównanie Synflorix vs brak szczepień przeciw pneumokokom - na podstawie badań RCT.

Perspektywa

Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjent (NFZ+P).

Horyzont czasowy

Horyzont analizy ekonomicznej ustalono na poziomie 120 lat (horyzont w ramach którego co najmniej 99,9998% osób z analizowanej populacji umrze).

Dyskontowanie

w ramach analizy uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0%.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich istotnych z perspektywy płatnika publicznego:

- współfinansowanie leków stosowanych w analizowanym wskazaniu (Synflorix, Prevenar 13),
- współfinansowanie leków stosowanych w terapii rozpatrywanych zdarzeń klinicznych,
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych,
- finansowanie świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP) oraz świadczeń rehabilitacji ambulatoryjnej.

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano tylko koszt dopłat za leki stosowane w terapii rozpatrywanych zdarzeń klinicznych, koszt zapłaty za nier refundowane leki stosowane w terapii rozpatrywanych zdarzeń klinicznych oraz koszt dopłaty za Synflorix lub PCV13.

Tabela 58. Koszt PHID-CV i PCV 13

Analiza podstawowa					

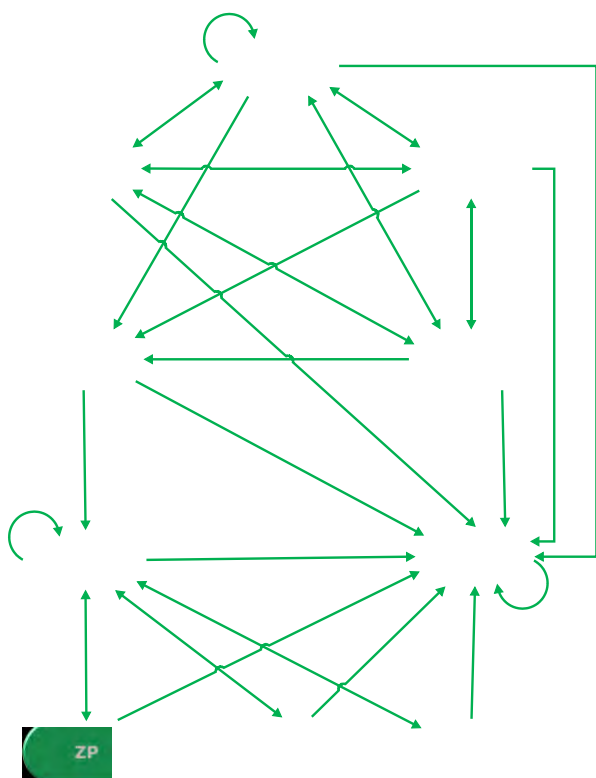
Model

W opracowaniu wykorzystano standardowy model Markowa opracowany w skoroszybie MS Excel (zamknięty, kohortowy) z długością cyklu ustaloną na poziomie jednego miesiąca w trakcie pierwszych 20 lat obserwacji oraz długością cyklu ustaloną na poziomie 1 roku w trakcie kolejnych 100 lat obserwacji.

Liczebność wszystkich grup ustalono na takim samym poziomie (100 tys. dzieci w ramach analizy podstawowej lub 1 dziecko w ramach analizy wrażliwości). Charakterystyka pacjentów w punkcie początkowym analizy była taka sama w każdej grupie.

W grupie 1. uwzględniono szczepienia produktem Synflorix® (PHID-CV) w schemacie 3+1, w grupie 2. – szczepienia produktem Prevenar 13® (PCV13) w schemacie 3+1, a w grupie 3. pacjentów z analizowanej populacji – brak szczepień przeciw pneumokokom.

Osoba z każdej z analizowanych grup wprowadzana jest do modelu Markowa poprzez stan „Brak zdarzeń”, gdzie dzieci z grupy 1. (Synflorix®) i 2. (Prevenar 13®) otrzymują pierwszą dawkę szczepionki w punkcie początkowym. W kolejnych cyklach osoba może zmienić stan na przejściowe zakażenie (IChP, ZP, OZUŚ), pozostać w obecnym, przejść do stanu związanego z powikłaną chorobą pneumokokową lub do stanu absorpcyjnego „Zgon”.



Rysunek 1. Schemat modelu decyzyjnego wykorzystanego w opracowaniu. BZ - Stan "Brak zdarzeń" skupiający osoby bez modelowanych stanów klinicznych; OZUŚ - Stan skupiający pacjentów z ostrym zapaleniem ucha środkowego; ZP - Stan skupiający pacjentów z nieinwazyjnym zapaleniem płuc; IChP - Stan skupiający pacjentów z niepowikłaną inwazyjną chorobą pneumokokową; IChPp - Stan skupiający pacjentów z powikłaną inwazyjną chorobą pneumokokową; polChPp - Stan po wystąpieniu powikłanej inwazyjnej choroby pneumokokowej. Wśród pacjentów z analizowanego stanu może wystąpić stan "ZP", "IChP" i "OZUŚ"

[Źródło: AE str. 24]

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

W analizie wrażliwości testowano wpływ zmiany parametrów niepewnych modelowania w zdefiniowanym zakresie zmienności (95% CI lub zakres minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI) na wyniki analizy.

Ograniczenia według wnioskodawcy

„Do ograniczeń niniejszego opracowania zaliczono:

- przy ocenie wartości wielu parametrów wykorzystano dane dotyczące IChP określone na podstawie informacji z KOROUN (dane uwzględniające tylko biernie zgłaszane przypadki zachorowań i w najlepszym przypadku przedstawiające wykrywalność w miejsce rzeczywistej zapadalności),
- zgodnie z opinią ekspertów klinicznych ustalono długość trwania ochrony indukowanej szczepieniami na poziomie okresu dostępności danych klinicznych dla tych szczepionek – wydaje się prawdopodobne, iż raportowana w badaniach klinicznych skuteczność szczepień przeciw pneumokokom może dłużej utrzymywać się wśród dzieci z analizowanej populacji,
- ze względu na brak danych klinicznych w zakresie skuteczności PCV13 w zapobieganiu IChP, OZUŚ, ZP poczyniono szereg założeń mających na celu określenie tej skuteczności w warunkach polskich – nie jest możliwe do przewidzenia czy estymowane zależności będą obserwowane w praktyce klinicznej,
- ze względu na brak danych klinicznych w zakresie skuteczności PHID-CV w zapobieganiu IChP, OZUŚ, ZP w warunkach polskich poczyniono szereg założeń mających na celu estymację tej skuteczności w warunkach polskich na podstawie wyników badań klinicznych określonych w innych warunkach (fińskich, czeskich czy krajów Ameryki Południowej),
- w opracowaniu uwzględniono najlepsze wśród odnalezionych dane dotyczące zapadalności na IChP, OZUŚ i ZP, przy czym charakter i warunki przeprowadzenia uwzględnionych badań mogą budzić wątpliwości w zakresie ich ekstrapolacji na warunki polskie,
- w opracowaniu uwzględniono wpływ przejściowych stanów klinicznych (niepowikłana IChP, OZUŚ, ZP) na jakość życia dzieci z analizowanej populacji; ze względu na ograniczenia dostępnych metod oceny jakości życia wśród dzieci, a także ograniczenia metod oceny wpływu przejściowych stanów klinicznych na jakość życia, uwzględnione dane również cechuje niepewność.

Przedstawione ograniczenia wynikają przede wszystkim z braku dowodów naukowych pozwalających jednoznacznie potwierdzić zakres efektów szczepień przeciw pneumokokom w warunkach polskich – w opracowaniu uwzględniono najbardziej wiarygodne źródła informacji z grona dostępnych”.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 59. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	Tak	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	Tak	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	Tak	
Czy określono perspektywę analizy?	Tak	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	Nie uwzględnienie kosztów pośrednich zostało uzasadnione przez podmiot odpowiedzialny: „W opracowaniu nie uwzględniono perspektywy społecznej, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich (np. absencja pracowniczka opiekunów dziecka) nie są mierzalne w warunkach polskich. Brakuje również wiarygodnych danych potwierdzających wpływ zastosowania szczepień przeciw pneumokokom na efekty związane z poszczególnymi kategoriami kosztu pośredniego”
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	Tak	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	Tak	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	Tak	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Tak	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Tak	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	Tak	

* parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Walidację modelu przeprowadzono wprowadzając wartości zerowe do modelu, sprawdzając zgodność wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz sprawdzając, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Uwagi AOTM:

W Zarządzeniu Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, w załączniku 1a zmianie uległa wycena punktowa oraz sposób określenia „A87 Inne choroby układu nerwowego” z 31 pkt na: „A87A Inne choroby układu nerwowego > 17 r.ż.” 31 pkt; „A87B Inne choroby układu nerwowego < 18 r.ż.” 36 pkt.



4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 60. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych

Tabela 61. Zestawienie kosztów

Kategoria kosztów	Synflorix (PHID-CV)	Prevenar 13 (PCV 13)	Brak szczepienia
Perspektywa NFZ			
Perspektywa pacjenta			

Tabela 62. Wyniki analizy ekonomicznej

Parametr	vs Prevenar 13 (PCV 13)	vs Brak szczepienia
Różnica wyników zdrowotnych		
Perspektywa NFZ		
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent		

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 63.

Synflorix vs.	Prevenar 13	Brak szczepień

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Tabela 64. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa NFZ: Synflorix vs Prevenar 13		
wynik analizy podstawowej	-	
długość horyzontu czasowego		
IRR wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego po zastosowaniu PCV-13 w miejsce PHID-CV (1,03 scenariusz podstawowy)		
wysokość utraty QALY związanej z wystąpieniem ostrego zapalenia ucha środkowego wymagającego hospitalizacji (0,0071)		

Perspektywa NFZ: Synflorix vs brak szczepienia		
wynik analizy podstawowej	I	
długość horyzontu czasowego (trwanie życia w ramach analizy podstawowej)		
Perspektywa NFZ + pacjent: Synflorix vs brak szczepienia		
wynik analizy podstawowej	I	
stopa dyskontowa dla efektów (3,5% w ramach analizy podstawowej)		
współczynnik zapadalności na IChP wśród dzieci w wieku poniżej 2. roku życia (19,27 epizodów na 100 tys. osobolat w ramach analizy podstawowej)		
Ryzyko wystąpienia powikłań po IChP, niezależnie od wieku – zgon (26,5% scenariusz podstawowy)		
względny hazard (HR) wystąpienia pierwszego epizodu zapalenia płuc zgodnego z definicją WHO (0,77 w ramach analizy podstawowej)		
współczynnik zapadalności na zapalenie płuc wymagające hospitalizacji wśród dzieci w wieku poniżej 5. roku życia (13,64 epizody na 1000 osobolat w ramach analizy podstawowej)		
CFR występowania zgonu z powodu ZP wymagającego hospitalizacji wśród pacjentów w wieku <5 (wartość w analizie podstawowej 0%)		
Uwzględniona wartość HR wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego dla schematu 3+1 (wartość w analizie podstawowej 0,81)		
wiek szczepionego dziecka, do którego utrzymuje się „maksymalna” skuteczność kliniczna ustalona na podstawie wyników badań klinicznych (5 rok życia w ramach analizy podstawowej)		
wiek szczepionego dziecka, do którego utrzymuje się skuteczność szczepień (10 rok życia w ramach analizy podstawowej)		
wysokość utraty QALY związanej z wystąpieniem ostrego zapalenia ucha środkowego leczonego ambulatoryjnie (wartość w analizie podstawowej 0,0051)		
wysokość utraty QALY związanej z wystąpieniem ostrego zapalenia ucha środkowego leczonego w ramach hospitalizacji (wartość w analizie podstawowej 0,0071)		
wysokość utraty QALY związanej z wystąpieniem zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji (wartość w analizie podstawowej 0,0115)		
odsetek epizodów ostrego zapalenia ucha środkowego wymagających hospitalizacji u dzieci w wieku powyżej 1. roku życia (15,3% w ramach analizy podstawowej)		

Tabela 65. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa NFZ: Synflorix vs Prevenar 13		
wynik analizy podstawowej	I	
stopa dyskontowa dla efektów (3,5% w ramach analizy podstawowej)		
Perspektywa NFZ: Synflorix vs brak szczepienia		
wynik analizy podstawowej	I	
długość horyzontu czasowego (trwanie życia w ramach analizy podstawowej)		
Perspektywa NFZ + pacjent: Synflorix vs brak szczepienia		
wynik analizy podstawowej	I	

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALY]
długość horyzontu czasowego (trwanie życia w ramach analizy podstawowej)	■	■
stopa dyskontowa dla efektów (3,5% w ramach analizy podstawowej)	■	■
współczynnik zapadalności na IChP wśród dzieci w wieku poniżej 2. roku życia (19,27 epizodów na 100 tys. osobołat w ramach analizy podstawowej)	■	■
ryzyko śmierci po wystąpieniu IChP (26,5% w ramach analizy podstawowej)	■	■
względny hazard (HR) wystąpienia pierwszego epizodu zapalenia płuc zgodnego z definicją WHO (0,77 w ramach analizy podstawowej)	■	■
współczynnik zapadalności na zapalenie płuc wymagające hospitalizacji wśród dzieci w wieku poniżej 5. roku życia (13,64 epizody na 1000 osobołat w ramach analizy podstawowej)	■	■
względny hazard (HR) wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego po zastosowaniu PHID-CV w miejsce braku szczepień (0,81 w ramach analizy podstawowej)	■	■
wiek szczepionego dziecka, do którego utrzymuje się „maksymalna” skuteczność kliniczna ustalona na podstawie wyników badań klinicznych (5 rok życia w ramach analizy podstawowej)	■	■
wiek szczepionego dziecka, do którego utrzymuje się skuteczność szczepień (10 rok życia w ramach analizy podstawowej)	■	■
odsetek epizodów ostrego zapalenia ucha środkowego wymagających hospitalizacji u dzieci w wieku powyżej 1. roku życia (15,3% w ramach analizy podstawowej)	■	■

Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości [redacted] oceniono wpływ 54 scenariuszy na wyniki.

W przypadku testowania wpływu uwzględnienia opcjonalnych źródeł informacji wykorzystanych w opracowaniu oraz alternatywnych scenariuszy dotyczących newralgicznych założeń również zaobserwowano zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej:

- 3 z 54 scenariuszach dla porównania PHID-CV z PCV13 z perspektywy płatnika publicznego,
- żadnym z analizowanych 54 scenariuszy dla porównania PHID-CV z PCV13 z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne,
- 2 z 54 scenariuszach dla porównania PHID-CV z brakiem szczepień z perspektywy płatnika publicznego,
- 12 z 54 scenariuszach dla porównania PHID-CV z brakiem szczepień z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Tabela 66. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Porównanie	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]
Perspektywa NFZ		
Synflorix vs. Prevenar 13	■	■
Synflorix vs. Brak szczepień	■	■
(perspektywa NFZ + pacjent)		
Synflorix vs. Prevenar 13	■	■

Porównanie		
Synflorix vs. Brak szczepień		

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie dotyczy.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent) dla porównania szczepionki **Synflorix** z **brakiem szczepienia** oraz z szczepionką **Prevenar 13** wśród zdrowych dzieci predysponowanych do pełnego schematu podstawowego szczepienia przeciw pneumokokom (niemowlęta od ukończenia 6. tygodnia do 6. miesiąca życia – schemat 3 dawek podstawowych i dawki przypominającej, tj. 3+1).

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych produktu leczniczego Synflorix stosowanego w szczepieniach przeciw zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* wśród zdrowych niemowląt rozpoczynających cykl szczepień w wieku od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia, w kolejnych trzech latach refundacji.

Populacja i wielkość sprzedaży

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Synflorix wskazany jest w czynnym uodpornianiu przeciwko zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5. roku życia.

Populację docelową dla wnioskowanej technologii stanowią zdrowe niemowlęta w wieku od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 6. miesiąca życia (predysponowane do zastosowania pełnego schematu szczepień, 3+1 w przypadku indywidualnych szczepień).

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym w ramach analizy pominięto niemowlęta i dzieci w wieku od 6. miesiąca życia do 5. roku życia predysponowane do stosowania Synflorix w schemacie 2+1 lub w schemacie 2+0, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Uwzględniono wyłącznie niemowlęta w wieku od 6 tygodni do 6. miesiąca życia.

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem w ramach niniejszej analizy pominięto również niemowlęta i dzieci w wieku od 2. miesiąca życia do 5. roku życia z grup wysokiego ryzyka, gdyż wśród nich realizowane są szczepienia przeciw pneumokokom w ramach Programu Szczepień Ochronnych.

Wielkość populacji docelowej obejmującą wszystkie osoby w stanie klinicznym wskazanym we wniosku oszacowano na podstawie:

- liczby żywych urodzeń w latach 2008 – 2016,
- średniego ryzyka zgonu chłopca i dziewczynki w pierwszym roku po urodzeniu,
- odsetka dziewczynek wśród żywych urodzeń,
- odsetka dzieci z grup ryzyka i wcześniaków wśród dzieci z analizowanej populacji (pacjenci spełniający kryteria szczepień w ramach istniejącego Programu Szczepień Ochronnych).

Liczbę urodzeń żywych w horyzoncie analizy wpływu na budżet określono na podstawie własnych obliczeń uwzględniających informacje z opublikowanych raportów GUS. Uwzględniono własne obliczenia, gdyż redukcja liczby dzieci, które urodziły się żywe została osiągnięta szybciej po 2010 roku niż zakładano w prognozie.

Tabela 67. Estymowany zakres wykorzystania szczepionek przeciw pneumokokom w ramach porównywanych scenariuszy

Scenariusz	Szczepionka	Koszt szczepionki dla pacjenta	Scenariusz analizy wpływu na budżet		
			Najbardziej prawdopodobny	Minimalny	Maksymalny
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Perspektywa

Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

Oceniono wpływ na budżet finansowania ocenianej technologii lekowej w okresie od 1 stycznia 2014 roku do końca 2016 roku.

Kluczowe założenia

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy świadczeniobiorców ponoszone w ramach opieki nad niemowlętami w wieku od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia w przypadku braku finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej („scenariusz istniejący”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii („scenariusz nowy”).

W ramach porównywanych scenariuszy uwzględniono te same procedury medyczne związane z zapobieganiem zakażeniom *S. pneumoniae*:

- stosowanie produktu Synflorix (PHID-CV) w schemacie dawkowania 3+1,
- stosowanie produktu Prevenar 13 (PCV13) w schemacie dawkowania 3+1,
- brak szczepień przeciw pneumokokom.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy scenariusze:

- scenariusz najbardziej prawdopodobny, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji,
- scenariusz minimalny, uwzględniający skrajne wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego,
- scenariusz maksymalny, uwzględniający skrajne wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono:

- wyniki analizy podstawowej z maksymalnym zakresem zmienności (scenariusz AW1)



W ramach analizy nie uwzględniono działań niepożądanych stosowania porównywanych technologii medycznych.

W opracowaniu uwzględniono bezpośrednie efekty zastosowania szczepień (efekty indukowane podaniem szczepionki) oraz, w przypadku wyszczepialności wyższej od 50%, efekty pośrednie (populacyjne, manifestujące się zarówno u szczepionych jak i nieszczepionych osób) – wariant analizy wrażliwości.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono bezpośredni wpływ szczepień przeciw pneumokokom na:

- częstotliwość wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP),
- częstotliwość wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego niezależnie od etiologii (OZUŚ),
- częstotliwość wystąpienia nieinwazyjnego zapalenia płuc (ZP)

oraz, w przypadku wyszczepialności kohorty urodzeniowej na poziomie wyższym lub równym 50%, pośredni wpływ na:

- częstotliwość wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP),
- częstotliwość wystąpienia nieinwazyjnego zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji pacjenta.

W opracowaniu uwzględniono podwyższoną śmiertelność pacjentów z inwazyjną chorobą pneumokokową oraz pacjentów z zapaleniem płuc leczonych szpitalnie. Poza zdarzeniami powikłanymi śmiercią uwzględniono trwałe powikłania inwazyjnej choroby pneumokokowej.

Dodatkowo w ramach niniejszego opracowania uwzględniono przeżycie całkowite osób z analizowanej populacji określone na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego.

W ramach modelowania wyniki doniesień naukowych przystosowano do warunków polskich poprzez uwzględnienie najbardziej odpowiednich dla warunków polskich wskaźników zapadalności i rozpowszechnienia poszczególnych serotypów *S. pneumoniae* czy bezotoczkowego *H. influenzae* (ang. non-typeable *Haemophilus influenzae*; NTHI) w wywoływaniu poszczególnych objawowych zakażeń.

Estymację praktycznej skuteczności porównywanych szczepionek (PHID-CV, PCV13) przeprowadzono przy uwzględnieniu różnicy w ich potencjale immunogennym, tj. różnicy w liczbie i charakterze antygenów *S. pneumoniae* uwzględnionych w porównywanych szczepionkach oraz obecności białka D w PHID-CV.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich istotnych z perspektywy płatnika publicznego:

- współfinansowanie leków stosowanych w analizowanym wskazaniu (Synflorix, Prevenar 13),
- współfinansowanie leków stosowanych w terapii rozpatrywanych zdarzeń klinicznych,
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych,
- finansowanie świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP) oraz świadczeń rehabilitacji ambulatoryjnej.

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano tylko koszt dopłaty za leki stosowane w terapii rozpatrywanych zdarzeń klinicznych, koszt zapłaty za nierefundowane leki stosowane w terapii rozpatrywanych zdarzeń klinicznych oraz koszt dopłaty za Synflorix® lub PCV13.

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie opieki nad osobami z analizowanej populacji wykorzystano informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 6 ekspertów klinicznych.

Koszt farmakoterapii lekami nierefundowanymi został określony na podstawie danych zamieszczonych na portalu „Medycyna Praktyczna” lub w ramach przeszukania portali internetowych (w zakresie ceny szczepionki PCV13 pełnopłatnej dla świadczeniobiorcy).

Tabela 68. Uwzględniony w opracowaniu koszt opakowania porównywanych produktów (wartości zaokrąglone)

Scenariusz	Koszt opakowania PHID-CV		Koszt opakowania PCV13	
	NFZ	Pacjent	NFZ	Pacjent
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ograniczenia według wnioskodawcy

„Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem modelu decyzyjnego opisanego w ramach Analizy ekonomicznej. Tym samym wszystkie ograniczenia zidentyfikowane na wspomnianym etapie dotyczą również niniejszego opracowania”.

„Do dodatkowych ograniczeń analizy wpływu na budżet należy zaliczyć ograniczenia badania ankietowego, którego wyniki zostały uwzględnione przy ocenie zależnego od ceny szczepionki i jej charakteru (liczby antygenów *S. pneumoniae*) zakresu wykorzystania produktu Synflorix i produktu Prevenar 13 w ramach scenariusza nowego”.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 69. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Wraz z początkiem roku 2014 zmianie uległa marża hurtowa, co wpłynęło na zmiany cen leków uwzględnionych w analizie – fakt ten nie ma jednak znaczącego wpływu na wynik analizy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	brak
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	brak
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	brak

Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	brak

Walidacje modelu przeprowadzono wprowadzając wartości zerowe do modelu, sprawdzając zgodność wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz sprawdzając, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Uwagi AOTM:

W błędny sposób przedstawiono wyniki analizy podstawowej nieuwzględniającej proponowanego porozumienia podziału ryzyka (Tabela 23. Analizy Wnioskodawcy). Błąd polega na nieodpowiednim podpisaniu konkretnych pól tabeli – jest to najprawdopodobniej pomyłka edytorska.

W Zarządzeniu Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, w załączniku 1a zmianie uległa wycena punktowa oraz sposób określenia „A87 Inne choroby układu nerwowego” z 31 pkt na: „A87A Inne choroby układu nerwowego > 17 r.ż.” 31 pkt; „A87B Inne choroby układu nerwowego < 18 r.ż.” 36 pkt.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 70. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów	
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Rok 1: 2 040 930 Rok 2: 2 033 213 Rok 3: 2 018 317	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: 331 977 (od 303 215 do 370 757) dzieci w 2014 roku Rok 2: 330 139 (od 298 376 do 366 626) dzieci w 2015 roku Rok 3: 328 300 (od 292 576 do 361 267) dzieci w 2016 roku	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)		

Tabela 71. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa NFZ			

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa pacjenta			

Tabela 72. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa NFZ			
Perspektywa pacjenta			

Tabela 73. Wyniki analizy wpływu na budżet:

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa NFZ			

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
	Perspektywa pacjenta			

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 74. Wyniki analizy wpływu na budżet:

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa NFZ			
	Perspektywa pacjenta			
WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa NFZ			

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
	Perspektywa pacjenta			

[Redacted text block]

Wyniki analizy wrażliwości

[Redacted text block]

Tabela 75. Wyniki analizy wpływu na budżet:

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa NFZ			

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

[Redacted text block]

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Wydatki z budżetu płatnika publicznego (NFZ) przeznaczone na refundację produktu Synflorix stosowanego w szczepieniach przeciw pneumokokom niemowląt w wieku od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia,

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted content]

Tabela 77. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

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

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 78. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
KOROUN 2011 - Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego 2011	Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego	<p>PCV 10 (Synflorix)</p> <p>PCV10 jest zalecana do czynnego uodpornienia przeciwko IChP oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego (OZUŚ), wywołanych przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> u niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6 tygodnia życia do 5 lat oraz dla wcześniaków > 27 tyg. ciąży.</p> <p>Zalecany schemat szczepienia PCV10:</p> <p>6 tyg. - 6 m.ż. Trzy dawki PCV10 w odstępach nie mniejszych niż miesiąc i dawka przypominająca między 12 a 15 m.ż. Najlepiej zaczynać po ukończeniu 6 tyg.ż.</p> <p>7 – 11 m.ż. Dwie dawki PCV10 w odstępach nie mniejszych niż 1 miesiąc i dawka przypominająca między 12 a 15 m.ż. (co najmniej 2 mies. odstęp między dawkami 2 i 3).</p> <p>12 – 23 m.ż. Dwie dawki PCV10 w odstępach nie mniejszych niż dwa miesiące.</p> <p>24 – 59 m.ż. (5 lat) Dwie dawki PCV10 w odstępach nie mniejszych niż dwa miesiące.</p> <p>Rozpoczynający cykl szczepień szczepionką PCV10 powinni ukończyć cykl tą samą szczepionką, czyli PCV10.</p> <p>Został już zarejestrowany przez EMA schemat szczepienia 2 + 1, ale tylko w ramach powszechnego kalendarza szczepień, czyli do działań populacyjnych. Zarejestrowany został także schemat szczepień dla wcześniaków (27-36 tyg. ciąży). Składa się z czterech dawek, przy czym pierwszą należy podać w 2 miesiącu życia, a kolejne w odstępie, co najmniej 1 miesiąca i dawkę przypominającą, co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia podstawowego.</p>
Pediatriczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych, 2010	Propozycje zmian w Programie Szczepień Ochronnych na lata 2010-2012.	<p>Konieczność pilnego wprowadzenia powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom dla wszystkich dzieci do 2 r.ż..</p> <p>Do czasu ich wprowadzenia Zespół proponuje ustalić wskazania do szczepień obowiązkowych, skoniugowaną 10- lub 13-walentną szczepionką dostępną aktualnie na rynku, u dzieci:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) od 2 mies. ż. do ukończenia 5 r.ż. <ol style="list-style-type: none"> a) po urazach i z wadami OUN przebiegającymi z wyciekami płynu m-r b) zakażone HIV c) po przeszczepieniu szpiku, przed lub po przeszczepieniu narządów wewn. lub wszczepieniu implantu ślimakowego 2) od 2 mies. ż. do ukończenia 5 r.ż. chorujące na: <ol style="list-style-type: none"> a) przewlekłe choroby serca b) schorzenia immunologiczno-hematologiczne, w tym małopłytkowość idiopatyczną, ostrą białaczkę, chłoniaki, sferocytozę wrodzoną c) asplenię wrodzoną, dysfunkcję śledziony, po splenektomii lub po leczeniu immunosupresyjnym d) przewlekłą niewydolność nerek i nawracający zespół nerczycowy e) pierwotne zaburzenia odporności f) choroby metaboliczne, w tym cukrzycę g) przewlekłe choroby płuc 3) dzieci od 2 mies. ż. do ukończenia 1. r.ż. urodzone przed ukończeniem 37 tyg. ciąży lub urodzone z masą urodzeniową poniżej 2500 g

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Australian Technical Advisory Group on Immunisation, 2013	Australijski informator o szczepieniach	Rekomenduje się zaszczepienie wszystkich dzieci w pełnym schemacie. W przypadku PVC-10 zaleca się schemat 3+1 w 2, 4 i 6 m.ż oraz dawka uzupełniająca w 12-18 m.ż. W przypadku PVC-13 zaleca się schemat 3+0 w 2, 4 i 6 m.ż, jednak dawka uzupełniająca rekomendowana jest u dzieci z grup podwyższonego ryzyka.
World Health Organization (WHO), 2012	Stanowisko WHO odnośnie szczepień przeciwko pneumokokom	Zaleca stosowanie szczepionek PHiD-CV10 lub PCV13 u dzieci w wieku od 6. tygodnia życia do 5. roku życia. Zalecane schematy to 3+0 lub 2+1 w zależności od epidemiologii, stopnia wyszczepienia i terminowości dawek.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 79. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PTAC, 2013	Krajowy schemat szczepień	Z dniem 1 lipca 2014 r. 10 walentna szczepionka Synflorix zostanie zastąpiona 13 walentną szczepionką Prevenar 13.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Lipiec 2009	PHiD-CV (Synflorix)	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania szczepionki Synflorix u dzieci w wieku od 8 tygodni do 2 lat stosowanej w profilaktyce zakażeń spowodowanych przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotypów 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F. i 23F.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 80. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Synflorix w profilaktyce zakażeń pneumokokowych - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	KORUN 2011	+			-
	Polska	Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych 2010	+			-
	Australia	ATAGI 2013	+			-
	World Health Organization	WHO 2012	+			Zalecane schematy to 3+0 lub 2+1 w zależności od epidemiologii, stopnia wyszczepienia i terminowości dawek.
Rekomendacje refundacyjne	Nowa Zelandia	PTAC 2013		+		Z dniem 1 lipca 2014 r. 10 walentna szczepionka Synflorix zostanie zastąpiona 13 walentną szczepionką Prevenar 13 w krajowym schemacie szczepień.
	Australia	PBAC 2009	+			Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania szczepionki Synflorix u dzieci w wieku od 8 tygodni do 2 lat stosowanej w profilaktyce zakażeń spowodowanych przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotypów 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F. i 23F.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 81. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bułgaria	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■




¹ Na podstawie http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=703&searched=kraje&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1

11. Opinie ekspertów


Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 82. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu Synflorix we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae*

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. Anna Dobrzańska Konsultant Krajowy w Dziedzinie Pediatrii</p>	<p>Jest pilna potrzeba zwiększenia dostępności do szczepionek przeciwko pneumokokom wobec adekwatnej sytuacji epidemiologicznej w Polsce. Profilaktyka zakażeń pneumokokowych jest sprawą priorytetową w programie uodpornienia czynnego.</p>	-	<p>Wpływ szczepień ochronnych na zapobieganie groźnym zakażeniom jest niekwestionowany. Istnieje uzasadnienie do szczepień przeciw pneumokokom. Są dostępne skuteczne i bezpieczne szczepionki.</p>
<p>Prof. Ewa Bernatowska Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Immunologii Klinicznej</p>	<p>W podejmowaniu decyzji o rekomendacjach szczepionki do Programu Szczepień Ochronnych bierze się pod uwagę sytuację epidemiologiczną oraz właściwości szczepionki. W przypadku zakażeń pneumokokowych są one wiodącą przyczyną zgonów u dzieci poniżej 5 roku życia. WHO podaje że około 14,5 mln dzieci na świecie, poniżej 5 roku życia choruje na inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP), z których do 2 roku życia umiera 1 mln. W przypadku szczepionek przeciwko IChP, zgodnie z najnowszą dyrektywą WHO, przy wprowadzeniu powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom, należy się kierować aktualną sytuacją epidemiologiczną w danym kraju. Szczepionka Synflorix pokrywa 63,3%, ogółu szczepów bakterii <i>Streptococcus pneumoniae</i> odpowiedzialnych za zachorowania na IChP w Polsce u dzieci < 2r.ż. (lata 2008-2012). Gdyby miała uzyskać finansowanie ze środków publicznych, powinno być ono proporcjonalnie mniejsze od finansowania szczepionki Prevenar 1, która zapewnia ochronę przed 81,3% serotypami bakterii powodujących IChP w tej grupie wiekowej. W kontekście dyrektywy WHO oraz zgodnie z praktyką wielu krajów, rekomendacje do Programu Szczepień Ochronnych winna otrzymać przede wszystkim szczepionka Prevenar 13.</p>	<p>Biorąc pod uwagę ocenę efektywności dwóch, dostępnych obecnie szczepionek skoniugowanych Synflorixu i Prevenaru 13, w kontekście przeprowadzonych w Polsce badań, różnica przeważa na korzyść Prevenaru 13, co winno być brane pod uwagę w kontekście decyzji o finansowaniu ze środków publicznych:</p> <p>1. Epidemiologia, dzieci < 2 r.ż.: Szczepionka Prevenar 13 pokrywa 81,3% przypadków IChP. Szczepionka Synflorix pokrywa 63,3% przypadków IChP.</p> <p>Ważnym faktem, którego nie można pominąć, jest to że szczepionka Synflorix nie zabezpiecza przed zakażeniem serotypem 19A, który jest wielolekooporny. Inwazyjne zakażenia wywołane serotypem 19A zdarzają się niestety u dzieci zaszczepionych pełnym cyklem szczepionką Synflorix.</p> <p>2. Oporność na antybiotyki: Szczepionka Prevenar 13 pokrywa 100% serotypów <i>Streptococcus pneumoniae</i> opornych na penicylinę wywołujących IChP w Polsce u dzieci < 5 roku życia. Serotyp 19A (zawarty jedynie w PCV13) jest jednym z 3 serotypów odpowiedzialnych za śmiertelne przypadki IChP w Polsce, u dzieci < 5 r.ż., jest on również serotypy penicylino- i wielolekooporny.</p> <p>3. Redukcja nosicielstwa: Nie przeprowadzono badań wpływu na nosicielstwo, szczepień Synflorixem. Natomiast w Kielcach, od prawie 10 lat prowadzone są powszechne szczepienia dzieci do 2 roku życia, w schemacie 2+1 szczepionką Prevenar 13. Jak wykazały badania oceniające nosicielstwo opornych na penicylinę szczepów <i>Streptococcus pneumoniae</i>, stwierdzono je zaledwie u 6,5% szczepionych dzieci. W Ostrowcu Świętokrzyskim, gdzie nie prowadzono powszechnych szczepień przeciwko</p>	<p>Gdyby w Polsce dostępna była tylko jedna szczepionka przeciwko IChP, a byłby nią Synflorix, to powinien uzyskać finansowanie ze środków publicznych. Jednak w Polsce dostępna jest druga szczepionka -Prevenar 13 (część różnic wymieniona jest w punkcie 1), o większym spektrum efektywności klinicznej, należąca do odrębnej grupy produktów o kodzie ATC PCV13: JG7AL02, wg klasyfikacji WHO. W kontekście tak poważnych, globalnych zagrożeń jakie stanowią zakażenia pneumokokowe wybór w kwestii finansowania ze środków publicznych jest jednoznaczny - szczepionka Prevenar 13 powinna być finansowana, a nie Synflorix.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
		<p>pneumokokom, aż 50,5%o dzieci jest nosicielami tych szczepów.</p> <p>4. Efekt populacyjny</p> <p>Brak jest informacji o efekcie populacyjnym Synflorixu, gdyż nie przeprowadzono w Polsce takich badań. W przypadku szczepień Prevenar 13, istnieją już prawie 10 letnie doświadczenia po wprowadzeniu powszechnych szczepień noworodków, początkowo szczepionką Prevenar, a obecnie Prevenar 13 finansowanych przez samorząd miasta Kielce. Szczepienia spowodowały statystycznie znamienne spadek liczby wymagających hospitalizacji zapaleń płuc u najmłodszych dzieci. Pośrednim efektem szczepień Prevenarem była statystyczna istotna redukcja zachorowań z powodu zapaleń płuc wśród osób między 30 a 49 rokiem życia o 16,5%, w grupie osób od 50 do 64 roku życia spadek wynosił 40,4%, w grupie osób starszych, 65+ spadek hospitalizacji z powodu zapaleń płuc był największy, wyniósł 43,5%, od ponad pięciu lat obserwowany jest efekt populacyjny.</p>	
	<p>Zakażenia pneumokokowe w postaci inwazyjnej są wiodącą przyczyną umieralności na świecie w szczególności u dzieci do 2-3 rż i u osób powyżej 50-60 rż . Wg danych WHO zakażenia pneumokokowe powodują 500 000 zgonów rocznie u dzieci poniżej 5 r.ż. i ponad 1 mln zgonów z powodu zapalenia płuc we wszystkich grupach wiekowych, stąd powszechne określa się pneumokoka jako wiodącego globalnego „zabójcę”. Zapadalność i śmiertelność jest największa do 2 roku życia (r.ż.) i po 65 r.ż. W grupie >65 r.ż. PZP z bakteriami (PZPB) jest główną postacią IChP i wiodącą przyczyną śmiertelności. Źródłem zakażenia osób dorosłych chorujących przewlekle i osób powyżej 50-60 rż są dzieci u których nosicielstwo pneumokoka dochodzi do 60%. Dlatego WHO uznała zapobieganie zakażeniom pneumokokowym za priorytetową procedurę profilaktyczną .</p> <p>Szczepienie przeciw pneumokokom szczepionkami skonjugowanymi początkowo 7 walentną następnie 10 walentną (Synflorix) czyli „wnioskowana technologia” i 13 walentną(Prevenar 13) są od pierwszych lat obecnego stulecia integralnym składnikiem narodowych programów szczepień (NPS) w USA .Kanadzie prawie we wszystkich krajach Kuropy Zachodniej w większości w schemacie 2+1 tj dwa szczepienia do 6 m życia i trzecie w 12 m życia. W Hiszpanii i we Włoszech szczepienia te wchodzi w skład regionalnych programów szczepień ochronnych, które wykazują różnice w zależności od zastosowanych szczepionek oraz programów szczepień.</p>		<p>„Wnioskowana technologia” na tym etapie epidemiologii zakażeń pneumokokowych w Polsce powinna wejść do Narodowego Programu Szczepień jako refundowana. Jednocześnie należy monitorować epidemiologię inwazyjnych i nieinwazyjnych zakażeń pneumokokowych także w aspekcie pojawiania się serotypów pneumokoka zawartych i niezawartych w szczepionce Synflorix „wnioskowana technologia” a w szczególności serotypu 19A, który pojawił się w krajach gdzie szczepionka 7 walentna była stosowana od pierwszej dekady obecnego stulecia.</p> <p>Reasumując „wnioskowana technologia” zastosowana w Polsce powinna poważnie zredukować IChP, OZUS i PZP w Polsce.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>W chwili obecnej 10 walentna szczepionka Synflorix „wnioskowana technologia” jest w NPS między innymi w Finlandii, Austrii, Bułgarii, Litwie i Holandii i Albanii. W Republice Czech i na Słowacji szczepionka Synflorix „wnioskowana technologia” jest „wnioskowana technologia” w pełni refundowana a szczepiona Prvencar 13 częściowo („różnica w cenie między obiema szczepionkami”). Różnicę te pokrywają rodzice szczepionych dzieci.</p> <p>Szczepionka 10 walentna okazała się efektywną przeciw inwazyjnym chorobom pneumokokowym u dzieci do 20 mż życia (meningitis, sepsa, zapalenie płuc z bakteremią) w Finlandii (badanie FinIP) co uwzględniono w charakterystyce produktu.</p> <p>Wykazano także jej skuteczność przeciw pozaszpitalnemu pneumokokowemu zapaleniu płuc (PZP) i ostremu zapaleniu ucha środkowego (OZUS) w kilku krajach Ameryki Południowej (program COMPAS). Skuteczność w zapobieganiu PZP uwzględniono już w charakterystyce szczepionki.</p>		
	<p><i>Streptococcus pneumoniae</i> jest gram-dodatnią bakterią tlenową odpowiadającą za zakażenia inwazyjne (krwiopochodne zapalenie płuc, posocznica, pneumokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie stawów, zapalenie otrzewnej) jak i nieinwazyjne (zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, odoskrzelowe zapalenie płuc). U dzieci do drugiego roku życia inwazyjna choroba pneumokokowi (IChP) występuje najczęściej pod postacią bakteriemii (50%), z zapaleniem płuc lub zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych.</p> <p>Zakażenia wywołane przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> są wiodącą przyczyną zgonów u dzieci poniżej 5 roku życia wśród chorób, których można zapobiegać przez szczepienia (WHO, 2008). Pneumokokowe zakażenia inwazyjne charakteryzują się występowaniem poważnych powikłań i wysoką śmiertelnością. Według raportów WHO choroba pneumokokowi, obok malarii, stanowi najwyższy priorytet wśród chorób, którym można zapobiegać poprzez szczepienia (WHO, 2008). Przed wprowadzeniem siedmiowalentnej skoniugowanej szczepionki pneumokokowej (PCV7) częstość występowania zapaleń płuc u dzieci poniżej 5 r.ż. wynosiła w Europie i Stanach Zjednoczonych, podobnie jak w Polsce, 34-40/1000. W tej grupie wieku pneumokoki, według różnych danych, odpowiadały za 17-44% hospitalizacji spowodowanych zapaleniem płuc</p> <p>Najbardziej zagrożone IChP są dzieci poniżej 2. roku życia z</p>	<p>W chwili obecnej szczepionka PCV13, jako jedyna szczepionka przeciwko pneumokokom obejmuje swymi wskazaniami najszerszą grupę wiekową osób zagrożonych inwazyjnymi i nieinwazyjnymi zakażeniami pneumokokowymi od 6 tygodnia życia po późną starość.</p> <p>Należy podkreślić, że wnioskowana technologia szczepionka Synflorix (PHiD-CV10) nie zapewnia najszerszego pokrycia z dostępnych na rynku produktów w tym wskazaniu, w szczególności nie zabezpiecza przed zachorowaniami wywołanymi przez inwazyjne i wielolekooporny serotyp 19A, gdzie ryzyko zgonu jest bardzo wysokie (PEDIATRICS, 2010; 3: 429-436), a także serotypem 3, który powoduje ciężkie inwazyjne zapalenia płuc (Pediatric Infectious Disease Journal: January 2014 - Volume 33 - Issue 1 - p 81-83). Oznacza to, że zastosowanie PCV 10 nie zabezpieczy wszystkie dzieci przed zachorowaniem na IChP wywołaną przez serotypy 19A i 3. Wg najnowszych danych epidemiologicznych KOROUN wnioskowana technologia PHiD-CV10 pokrywa 63,3% serotypów odpowiedzialnych za inwazyjną chorobę pneumokokowi (IChP) w Polsce u dzieci poniżej 2 roku życia, natomiast PCV13 pokrywa aż 81,3% serotypów odpowiedzialnych za IChP (dane z 16.11.2013) (http://www.koroun.edu.pl/pdf/IChP dla MZ 16-11-2013.pdf).</p> <p>Wnioskowana technologia ma więc o 18% niższe pokrycie serotypów odpowiedzialnych za IChP od obecnej na rynku PCV13.</p>	<p>Skuteczność skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom w zapobieganiu chorobom wywołanym przez typy „szczepionkowe” jest obecnie w pełni potwierdzona. Szczepionki te stosuje się rutynowo na całym świecie w około 88 krajach. WHO jednoznacznie zaleca szczepienie małych dzieci preparatami skoniugowanymi w celu ochrony przed IChP. Zarówno PHiD-CV10, jak i PCV-13 są bezpieczne i skutecznie zapobiegają IChP wywołanej przez typy znajdujące się w ich zakresie. Zatem wybór</p> <p>Ze względu na konieczność zapewnienia dzieciom do 2 roku życia możliwie szerokiego zabezpieczenia przed IChP oraz istotną różnicę między szczepionkami, w mojej opinii szczepionka PCV-13 gwarantuje najszersze z dostępnych pokrycie serotypowe oraz ma udowodniony efekt populacyjny.</p> <p>Polskie badanie Patrzałka i wsp. już w pierwszym roku od wprowadzenia szczepień wykazało u dzieci do 2 lat blisko 65% redukcję hospitalizacji spowodowanych potwierdzonym radiologicznie zapaleniem płuc, a w roku następnym spadek o dalsze 10%. Spadek ten wskazuje, że taką właśnie liczbę potwierdzonych radiologicznie zapaleń płuc u małych dzieci można z dużym prawdopodobieństwem przypisać zakażeniom. Oceniając zachorowania w populacji dorosłych wykazano, że w latach 2005-2009 nastąpił znaczący spadek zachorowań u osób do 29 r.ż., a także u osób mających powyżej 65 lat, czyli w warunkach polskich, udało się wykazać efekt populacyjny szczepień.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>uwagi na niedojrzały układ odpornościowy. Badania w Polsce prowadzone w latach 2003-2004 oraz 2008-2009 polegające na aktywnym nadzorze zachorowań wywołanych przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> wskazywały na częstość występowania choroby inwazyjnej od 19 do 20,1 przypadków na 100 000 w populacji dzieci do drugiego roku życia. Problemem jest także nosicielstwo <i>Streptococcus pneumoniae</i> w jamie nosowo-gardłowej u dzieci do 5 roku życia, które może wynosić do 56% u dzieci do 2 roku życia. Nosicielstwo dotyczy w większym stopniu dzieci uczęszczających do przedszkola, żłobka, czy pozostające w domach dziecka.</p> <p>Szczepienia są jedynym dostępnym sposobem zapobiegania IChP, zwłaszcza w sytuacji postępującej oporności na powszechnie stosowane antybiotyki.</p> <p>W Polsce szczepienia przeciw pneumokokom nie są ujęte w Programie Szczepień Ochronnych (PSO) jako szczepienia obowiązkowe, czyli finansowane ze środków publicznych z wyjątkiem grup dzieci o podwyższonym ryzyku zachorowania. W związku z tym większość dzieci w Polsce nie ma dostępu do szczepień przeciwko pneumokokom, gwarantowanych przez Ministerstwo Zdrowia. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia szczepienia przeciw pneumokokom są zalecane (odpłatne, niefinansowane) u wszystkich dzieci natomiast szczepienia obowiązkowe (bezpłatne, finansowane) są tylko u wcześniaków (poniżej 37 tyg. życia i/lub poniżej 2500 g) oraz u dzieci z określonych grup ryzyka.</p>		
	<p>1. Inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP) ma charakter uogólniony, będący najczęściej następstwem rozsiewu krwiopochodnego, stanowi zagrożenie życia i może mieć trudne do leczenia postacie posocznicy, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, inwazyjnego zapalenia płuc z bakteriami, zapalenia stawów, kości, wsierdza lub otrzewnej.</p> <p>Pneumokokowe zakażenia inwazyjne charakteryzują się występowaniem poważnych powikłań i wysoką śmiertelnością. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia około 14, 5 mln dzieci poniżej 5 r.ż. choruje rocznie na świecie na IChP, a blisko 1 mln dzieci w wieku od 1 do 59 m.ż. rocznie umiera z ich powodu.</p> <p>Największa zapadalność na IChP u dzieci występuje w wieku 0-2 r.ż. i w Polsce wynosi ona 19/100 000, a w przedziale wiekowym od 0 do 5 r.ż. wynosi 17, 6 /100 000.</p> <p>Zakażenia wywołane przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> są także wiodącą przyczyną zgonów u dzieci poniżej 5 r.ż.</p>	<p>Jako lekarz prowadzący od blisko 20 lat codziennie czynną profilaktykę chorób zakaźnych nie znajduję podstaw do braku współfinansowania przez Państwo kosztów zakupu szczepionki przeciwko chorobie stanowiącej realne zagrożenie dla zdrowia i życia dzieci, szczególnie z najmłodszych grup wiekowych. Bardzo pilną potrzebą jest wprowadzenie w jak najszerszej formie efektywnych i dostępnych szczepień przeciwko chorobom zakaźnym – w tym zwłaszcza przeciwko pneumokokom.</p>	<p>Podtrzymując w pełni argumentację zamieszczoną w pkt.1 A niniejszego formularza, uważam za zasadne wprowadzenie współfinansowania ze środków publicznych szczepień przeciwko zakażeniom pneumokokowym w grupie dzieci do 5. roku życia.</p> <p>Pokrycie szczepionkowe przypadków IChP u dzieci w wieku poniżej 5 lat w latach 2008-2012 wynosiło dla szczepionki Synflorix (PCV10) średnio 57,3%, w tym w roku 2012 w grupie dzieci poniżej 2. roku życia wynosiło 63,3%, w grupie poniżej 5. roku życia 67,3%. Wśród serotypów pneumokokowych odpowiedzialnych za zgony w roku 2012 blisko 40% występuje w szczepionce PCV10. Pokrycie szczepionkowe w grupie dzieci < 5. roku życia pneumokoków niewrażliwych na penicylinę dla szczepionki PCV10 wynosi 81,8%, a niewrażliwych na erytromycynę dla tej szczepionki wynosiło 77,8%.</p> <p>Podane wyżej wartości dla szczepionki PCV13 są o około 20% wyższe w każdym z ww. wskaźników.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>wśród infekcji, którym można zapobiegać przez szczepienia . Serotyp 19A bardzo często wywołuje ciężką IChP, jest także odpowiedzialny za ostre zapalenie ucha środkowego (OZUS) i nosicielstwo.</p> <p>Wg danych publikowanych przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny w Warszawie w roku 2012 odnotowano na terenie Polski 436 przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej, z czego hospitalizowano 433 pacjentów (99,3%) . Zapadalność na tę chorobę wynosiła w roku 2012 1,13/100 000.</p> <p>W roku 2011 zarejestrowano w naszym kraju 430 przypadki IChP, a zapadalność na nią kształtowała się na poziomie 1,12/100 000. Wskaźnik śmiertelności IChP w roku 2012 w grupie < 2 roku życia wyniósł 3,5, a w grupie 2-4 lat wynosił 5,3.</p> <p>W 2010 roku zarejestrowano w 26 krajach Europy 21 565 potwierdzonych przypadków IChP, co odpowiada średniemu wskaźnikowi zachorowań 5,22/100 000. Największe zagrożenie występowało w grupie dzieci do 5 lat (9.6/100 000) oraz w grupie seniorów powyżej 65. roku życia (14.4/100 000)</p> <p>2.We wszystkich krajach, które prowadzą powszechne szczepienia niemowląt przeciwko zakażeniom pneumokokowym zaobserwowano korzystny wpływ tej profilaktyki na obniżenie kosztów opieki zdrowotnej, związanych z leczeniem przypadków IChP.</p> <p>3.Wg źródeł zagranicznych szczepionka Synflorix zawiera serotypy odpowiedzialne za 56-90% zachorowań na IChP, za 30-50% zapaleń płuc wywołanych przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> oraz będące przyczyną ostrego zapalenia ucha środkowego (OZUS). Badanie FinIP wykazało wysoką skuteczność szczepionki 10-walentnej w zapobieganiu IChP podawanej w schemacie 2+1 (92%) jak i w schemacie 3+1 (100%)</p>		<p>Biorąc pod uwagę podane wyżej fakty wydaje się zasadne wprowadzenie dofinansowania szczepień pneumokokowych z zastosowaniem szczepionki Synflorix (PCV-10), która z uwagi na niższą cenę zapewni szerszy dostęp do profilaktyki IChP. Mając jednak na uwadze, że w przetargach organizowanych przez Ministerstwo Zdrowia przy centralnych zakupach szczepionek pneumokokowych przeznaczonych dla dzieci z grup ryzyka mogą brać udział dostawcy wszystkich preparatów zarejestrowanych w tej grupie wiekowej, zasadnym wydaje się dofinansowanie indywidualnych zakupów obu dostępnych szczepionek skoniugowanych. Dałoby to rodzicom swobodę wyboru pomiędzy obu preparatami.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 20 grudnia 2013 r., znak: MZ-PLR-460-20125-2/KB/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Synflorix, kod EAN 5909990678075 we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1).

Problem zdrowotny

Streptococcus pneumoniae (pneumokoki, dwoinki zapalenia płuc) są patogenem, wywołującym zakażenia zarówno u dzieci jak i dorosłych, które mogą przebiegać pod postacią inwazyjnej choroby pneumokokowej (ICHp). Bakterie przenoszone są drogą kropelkową a źródło zakażenia stanowi nosiciel. Inwazyjna choroba pneumokokowa stanowi zagrożenie dla życia i może mieć trudne do leczenia postacie: bakteremia (zakażenie krwi), posocznica (sepsa), zapalenie opon mózgowo - rdzeniowych, zapalenie kości, stawów lub otrzewnej.

Według danych WHO i Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych zapadalność na ICHp na terenie Polski u dzieci do 2 r.ż. wynosi 19/100 tys., a do 5 r.ż. – 17,6/100 tys.; w grupie 2-5 lat 5,8/100 tys.

Najlepszą metodą zapobiegania zachorowaniom jest szczepienie dzieci szczepionką przeciwko pneumokokom. Działanie szczepionki polega na wytworzeniu w organizmie swoistych przeciwciał przeciw bakteriom, co chroni dziecko przed zachorowaniem. dostępne są dwa typy szczepionek przeciwko *S. pneumoniae*: poliwalentna szczepionka polisacharydowa (PPV – Pneumococcal Polysaccharide Vaccine), zawierająca 23 serotypy pneumokoków – PPV-23, oraz skoniugowana (PCV - Pneumococcal Conjugate Vaccine) sprzężona z białkiem, trzynastowalentna PCV-13 oraz dziesięciowalentna PHiD-CV.

Alternatywne technologie medyczne

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* należą: szczepionki przeciw pneumokokowe stosowane w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych, w tym szczepionki skoniugowane oraz szczepionki polisacharydowe.

Obecnie wśród dostępnych w Polsce szczepionek przeciwko *S. pneumoniae* wyróżnia się:

- Pneumovax 23 (Polyvaccinum pneumococcicum), szczepionka 23-walentna, polisacharydowa przeznaczona dla dzieci po 2 r.ż. i dorosłych z grup ryzyka, szczepienie jednorazowe, ew. konieczność doszczepienia po 3-5 latach.
- Pneumo 23 (Polyvaccinum pneumococcicum), szczepionka 23-walentna, polisacharydowa przeznaczona dla dzieci po 2 r.ż. i dorosłych z grup ryzyka, szczepienie jednorazowe, ew. konieczność doszczepienia po 3-5 latach.
- Prevenar (Pneumococcal saccharide conjug., vaccine), szczepionka 7-walentna, polisacharydowa, skoniugowana przeznaczona dla dzieci 2 m.ż.-5 r.ż., max. 3 dawki + dawka uzupełniająca
- Prevenar 13 (Pneumococcal saccharide conjug., vaccine), szczepionka 13-walentna, polisacharydowa, skoniugowana przeznaczona dla dzieci 6 t.ż.-5 r.ż., max. 3 dawki + dawka uzupełniająca.
- Synflorix (Vaccinum pneumococcale polysaccharidicum), szczepionka 10-walentna, polisacharydowa, skoniugowana przeznaczona dla dzieci 6 t.ż.-2 r.ż., max. 3 dawki + dawka uzupełniająca.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

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

Skuteczność rzeczywista

PHiD-CV w schemacie 3+1 (trzy dawki do 6. m.ż. i dawka uzupełniająca w ≥ 11 . m.ż.), była IS ($p < 0,05$) 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 100%) i zapalenie płuc (skuteczność szczepionki 25,2%) w okresie obserwacji 25 mies. (średnia, zakres 15-35 mies.). Obserwowano trend w kierunku większej skuteczności PHiD-CV (NS, $p > 0,05$) względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w redukcji ryzyka zachorowania na ostre zapalenie ucha środkowego (skuteczność szczepionki 14%), nawrotu ostrego zapalenia ucha środkowego (skuteczność szczepionki 5,2%) oraz wystąpienia ≥ 1 epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego wymagającego antybiotykoterapii (skuteczność szczepionki 13,5%).

Skuteczność kliniczna

PHiD-CV w schemacie 3+1 była IS ($p < 0,05$) 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). PHiD-CV IS ($p < 0,05$) zmniejszała ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną przez serotypy zawarte w PHiD-CV (skuteczność szczepionki 100%) i pierwszy epizod ostrego zapalenia ucha środkowego wywołanego przez serotypy zawarte w PHiD-CV lub przez jakikolwiek serotyp pneumokoka (skuteczność szczepionki 56% i 70%) lub klinicznie potwierdzonego ostrego zapalenia ucha środkowego (skuteczność 19%) vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w okresie obserwacji 33 mies. (średnia).

PHiD-CV podawana w schemacie 3+0 (trzy dawki do 6. m.ż.) była IS ($p < 0,05$) bardziej immunogenna vs 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).

PHiD-CV w schemacie 3+1 była IS ($p < 0,05$) 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).

PHiD-CV IS ($p < 0,05$) skuteczniej redukowała nosicielstwo pneumokoków vs szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.

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

PHiD-CV w schemacie 3+1 jest podobnie immunogenna, jak w schemacie 2+1 w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły: minimalne stężenie ochronne $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 przeciwciał przeciw serotypom pneumokokowym zawartym w szczepionce PHiD-CV, jak i dodatkowym serotypom 6A. i 19A. (w ramach odporności krzyżowej), z wyjątkiem IS 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.

PHiD-CV vs PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 w schemacie 3+0 do 6 m.ż. (porównanie pośrednie)

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13 IS zwiększyło odsetek dzieci, które osiągnęły zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA dla antygenu serotypu pneumokokowego 5, 6B i 23F. 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.

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13 IS zwiększyło odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 mierzoną w teście OPA przeciwciał anti-7F oraz IS zmniejszyło odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥ 8 mierzoną w teście OPA przeciwciał: anti-1, anti-6B, anti-18C i anti-23F. PHiD-CV vs PCV13 była równie immunogenna w zakresie aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 mierzonej w teście OPA przeciwciał: anti-4, anti-5, anti-9V, anti-14, anti-19F.

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13, wiązało się z IS mniejszymi wartościami średniej geometrycznej stężenia (GMC) mierzonej w teście ELISA przeciwciał: anti-1, anti-4, anti-6B, anti-9V, anti-14 oraz anti-23F. PHiD-CV IS zwiększało wartość średniej geometrycznej stężenia (GMC) mierzonej w teście ELISA przeciwciał anti-5 w odniesieniu do zastosowania szczepionki PCV13. W przypadku wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) mierzonej w teście ELISA pozostałych przeciwciał: anti-7F, anti-18C, anti-19F, nie wykazano IS różnic.

Szczepienie PHiD-CV wiązało się z IS mniejszymi wartościami średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) mierzonego w teście OPA przeciwciał: anti-1, anti-5, anti-6B, anti-23F, oraz z IS większymi wartościami średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) mierzonego w teście OPA przeciwciał anti-19F w odniesieniu do zastosowania szczepionki PCV13. Nie stwierdzono IS różnic w wartościach średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) mierzonego w teście OPA pozostałych przeciwciał: anti-4, anti-7F, anti-9V, anti-14 i anti-18C.

PHiD-CV była IS mniej immunogenna vs PCV13, 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 6A i 19A (szczepionka PHiD-CV nie zawiera wymienionych serotypów).

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 antygenu serotypu 19A w składzie PHiD-CV. Zjawisko odporności krzyżowej istniejącej między serotypem 19F obecnym w PHiD-CV oraz serotypem 19A. obecnym w PCV13, może odpowiadać za podobną immunogenność obu szczepionek w odniesieniu do serotypu 19A.

Podsumowując 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.

PHiD-CV vs PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 w schemacie 3 dawek do 6 m.ż. i dawki uzupełniającej w 11.-18. m.ż. (porównanie pośrednie)

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13 IS zwiększyło ($p < 0,05$) odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA skierowanych przeciw serotypowi 5. Nie wykazano IS 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.

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13, nie wpływało IS 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).

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13, wiązało się z IS większą immunogennością mierzoną (w teście ELISA) średnią geometryczną stężenia przeciwciał (GMC): anty-5, anty-7F, anty-18C i anty-19F oraz z IS 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 IS różnic.

Zastosowanie PHiD-CV vs PCV13, wiązało się z IS mniejszą immunogennością mierzoną (w teście OPA) średnią geometryczną miana 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 IS różnic.

Wykazano IS mniejszą immunogenność PHiD-CV vs 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. PHiD-CV vs PCV13, była IS mniej immunogenna w odniesieniu do wartości średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi 19A (PHiD-CV, w odróżnieniu do szczepionki PCV13, nie zawiera wymienionych serotypów).

Brak IS różnic odnośnie immunogenności szczepionek mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał i wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi 19A, pomimo braku tego serotypu w składzie szczepionki PHiD-CV. Zjawisko odporności krzyżowej istniejącej między serotypem 19F. obecnym w szczepionce PHiD-CV oraz serotypem 19A. obecnym w szczepionce PCV13, może odpowiadać za podobną immunogenność obu szczepionek w odniesieniu do serotypu 19A. Wykazano IS większą immunogenność PHiD-CV vs PCV13 w zakresie indukcji produkcji zakładanego minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi 19A.. Uzyskany wynik może być efektem IS heterogeniczności uwzględnionych badań, jak również ograniczeń metodologicznych związanych z przeprowadzeniem porównania pośredniego. Na uzyskany wynik wpłynąć również mogło zjawisko odporności krzyżowej, opisane powyżej.

Podsumowując w ramach zestawienia wyników porównania pośredniego PHiD-CV i PCV13, istotna klinicznie różnica w immunogenności porównywanych szczepionek dotyczyć będzie 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.

PHiD-CV vs PCV13 w schemacie 3+0 (porównanie bezpośrednie na podstawie nieopublikowanych wyników przedstawionych przez Wnioskodawcę)

PHiD-CV okazała się IS ($p < 0,05$) mniej immunogenna vs 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 szczepionki. Mniejsza immunogenność i PHiD-CV vs PCV13 w odniesieniu do serotypów 3., 6A. i 19A. wynika z ich braku w składzie PHiD-CV. W przypadku pozostałych analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw antygenom serotypów pneumokokowych: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., nie stwierdzono IS 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.

PHiD-CV okazała się IS ($p < 0,05$) mniej immunogenna vs 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 szczepionki, co jest konsekwencją nieobecności tych antygenów w składzie PHiD-CV. 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 IS różnic ($p > 0,05$) w zakresie immunogenności, mierzonej za pomocą aktywności opsonofagocytarnej w mianie ≥ 8 przeciwciał.

Bezpieczeństwo stosowania

Informacje z ChPL dla produktu leczniczego Synflorix

Do bardzo częstych ($\geq 1/10$) możliwych działań niepożądanych stosowania szczepionki Synflorix zalicza się: ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu iniekcji, gorączkę $\geq 38^\circ\text{C}$ (wiek < 2 lata), senność, drażliwość, utratę łaknienia. Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) odnotowuje się: stwardnienie w miejscu ukłucia, gorączka $> 39^\circ\text{C}$ (wiek < 2 lat), gorączkę $\geq 38^\circ\text{C}$ (wiek 2 do 5 lat). Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) obserwuje się biegunkę, wymioty, bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (≤ 28 tygodnia ciąży), ból głowy, nudności, gorączkę $> 40^\circ\text{C}$ (wiek < 2 lat), gorączka $> 39^\circ\text{C}$ (wiek 2 do 5 lat), rozlany obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę, czasem obejmujący sąsiedni staw, w miejscu ukłucia: krwiaki, krwawienie, guzek, świąd. Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) można zaobserwować reakcje alergiczne (takie jak alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, wyprysk), nietypowy płacz, drgawki (w tym drgawki gorączkowe), wysypka, pokrzywka, oraz epizody hipotoniczno-hiporeaktywne. Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) natomiast występuje obrzęk naczynio-ruchowy i anafilaksja.

PHiD-CV w schemacie 3+0 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej (porównanie bezpośrednie)

PHiD-CV podawana w schemacie 3+0 (szczepienie pierwotne) jest 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.

W zakresie częstości występowania miejscowych i uogólnionych działań niepożądanych szczepionka PHiD-CV istotnie częściej wywołała: ospałość ($p < 0,0001$), drażliwość ($p < 0,0001$) i utratę apetytu ($p < 0,0001$).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich działań niepożądanych w grupie otrzymującej PHiD-CV w porównaniu do grupy otrzymującej szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych po podaniu 3 dawek (szczepienie pierwotne) w okresie obserwacji 3-5 miesięcy.

PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej (porównanie bezpośrednie)

Nie wykazano istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w badanych grupach po podaniu 4 dawek w okresie obserwacji 18 miesięcy od przyjęcia 1. dawki szczepionki. PHiD-CV podawana w schemacie 3+1 w okresie 4 dni od podania 4 dawki, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, istotnie statystycznie częściej wywoływała: ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, gorączkę co najmniej 38°C , drażliwość, utratę apetytu ospałość.

W odniesieniu do występowania ciężkich działań niepożądanych w grupie badanej szczepionej PHiD-CV w schemacie 3+1, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych, odnotowano istotnie statystycznie ($p < 0,05$): mniejszy odsetek dzieci, u których wystąpiły drgawki gorączkowe, większy odsetek dzieci, u których wystąpiło zapalenie płuc.

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

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

PHiD-CV podawana w 3 dawkach wywołała istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia po szczepieniu: zaczerwienienia w miejscu iniekcji ($p=0,001$), gorączki co najmniej $38,5^{\circ}\text{C}$ ($p=0,01$), drażliwości ($p<0,0001$), utraty apetytu ($p=0,0003$), ospałości ($p=0,0008$).

Szczepionka podawana w trzech dawkach w grupie badanej w porównaniu do szczepionki podawanej w dwóch dawkach w grupie kontrolnej nie wpłynęła na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych tj. ból w miejscu iniekcji czy obrzęk w miejscu iniekcji.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu 4. dawki (uzupełniającej) PHiD-CV w porównaniu do 3. dawki (uzupełniającej) PHiD-CV

Stosowanie 4 dawki PHiD-CV w porównaniu do 3 dawki PHiD-CV wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia: bólu w miejscu iniekcji ($p=0,0009$), zaczerwienienia w miejscu iniekcji ($p=0,046$), gorączki co najmniej $38,5^{\circ}\text{C}$ ($p=0,002$), ospałości ($p=0,02$).

Ponadto, podanie 4 dawki szczepionki nie wpłynęło również na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych.

PHiD-CV vs PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 w schemacie 3+0 do 6 m.ż. (porównanie pośrednie)

Porównanie pośrednie wykazało że obie szczepionki mają zbliżone działanie w zakresie 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. PHiD-CV, w porównaniu do PCV13, wywoływała istotnie częściej ból w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki oraz rzadziej ból w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki w okresie obserwacji 4-15 dni do szczepienia. Nie wykazano różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po 3 dawkach szczepionki (szczepienie pierwotne) w okresie obserwacji 3-5 miesięcy.

PHiD-CV vs PCV13 poprzez wspólny komparator PCV7 w schemacie 3 dawek do 6 m.ż. i dawki uzupełniającej w 11.-18. m.ż. (porównanie pośrednie)

Porównanie pośrednie PHiD-CV vs PCV13 poprzez szczepionkę PCV7 (komparator) wykazało że zastosowanie PHiD-CV istotnie zwiększało ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji po 4 dawce w stosunku do zastosowania PCV13 w okresie obserwacji 4 dni po zaszczepieniu. W zakresie występowania innych działań niepożądanych, po 4 dawce (uzupełniającej) szczepionki, tj. zaczerwienienie w miejscu iniekcji, obrzęk w miejscu iniekcji, drażliwość, ospałość, gorączka, utrata apetytu nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami. Nie wykazano również istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki w okresie obserwacji 1 miesiąca.

PHiD-CV vs PCV13 w schemacie 3+0 (porównanie bezpośrednie na podstawie nieopublikowanych wyników przedstawionych przez Wnioskodawcę)

Zastosowanie PHiD-CV istotnie częściej, w porównaniu do PCV13, zwiększało ryzyko wystąpienia gorączki po podaniu 1. dawki w okresie obserwacji 7 dni. W przypadku innych analizowanych działań niepożądanych tj. ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu iniekcji, ospałość, drażliwość lub utrata apetytu nie stwierdzono różnic pomiędzy ocenianymi szczepionkami. Nie wykazano również różnic w częstości występowania ciężkich działań niepożądanych po podaniu 3 dawek.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent) dla porównania szczepionki Synflorix z brakiem szczepienia oraz z szczepionką Prevenar 13 wśród zdrowych dzieci predysponowanych do pełnego schematu podstawowego szczepienia przeciw pneumokokom (niemowlęta od ukończenia 6. tygodnia do 6. miesiąca życia – schemat 3 dawek podstawowych i dawki przypominającej, tj. 3+1).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wydatki z budżetu płatnika publicznego (NFZ) przeznaczone na refundację produktu Synflorix stosowanego w szczepieniach przeciw pneumokokom niemowląt w wieku od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia, przy uwzględnieniu proponowanego sposobu

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono łącznie 4 rekomendacje kliniczne (KOROUN 2011, Pediatria Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych 2010, ATAGI 2013, WHO 2012) dotyczących stosowania szczepionek PHiD-CV10 lub PCV13 u dzieci w wieku od 6. tygodnia życia do 5. roku życia w profilaktyce zakażeń pneumokokowych. W przypadku PVC-10 zaleca się schemat 3+1 w 2, 4 i 6 m.ż oraz dawka uzupełniająca w 12-18 m.ż. W przypadku PVC-13 zaleca się schemat 3+0 w 2, 4 i 6 m.ż, dawka uzupełniająca rekomendowana jest u dzieci z grup podwyższonego ryzyka.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono łącznie 2 rekomendacje refundacyjne: PTAC 2013 (Nowa Zelandia) – z dniem 1 lipca 2014 r. 10 walentna szczepionka Synflorix zostanie zastąpiona 13 walentną szczepionką Prevenar 13 w krajowym schemacie szczepień; PBAC 2009 (Australia) – Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania

szczepionki Synflorix u dzieci w wieku od 8 tygodni do 2 lat stosowanej w profilaktyce zakażeń spowodowanych przez *Streptococcus pneumoniae* serotypów 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F. i 23F.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem zdrowotny

1. Dobrzańska A (w imieniu Pediatricznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych). Propozycje zmian w Programie Szczepień Ochronnych na lata 2010-2012. Warszawa 2.03.2010 r. (otrzymane od prof. A. Dobrzańskiej). Patrz też (dane epidemiologiczne WHO):
2. http://www.who.int/immunization_monitoring/routine/immunization_coverage/en/index4.html
3. Williams C, Masterton R. Pneumococcal immunisation in the 21st century. *J Infect.* 2008 Jan;56(1):13-9.
4. Wysocki J, Popowicz W, Szymiec M. Szczepienia ochronne a zapobieganie zakażeniom układu oddechowego. *Przew Lek* 2007;1:93-97.
5. Mäkelä PH. Conjugate vaccines – a breakthrough in vaccine development. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34(2):249-253.

Pierwotne badania kliniczne

Synflorix vs 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=jl89tpi94kcgvv0tgmpca10fs5&ESPID2011=jl89tpi94kcgvv0tgmpca10fs5, 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=3oaoanf9jdsjloet006qugqqj4&ESPID2011=3oaoanf9jdsjloet006qugqqj4, 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. Sáez-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 3+1 vs Synflorix w schemacie 2+1

1. 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).
2. 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.
3. 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.
4. Protokół badania NCT00307034. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00307034> październik 2013.
5. 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.
6. 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.
7. Protokół badania NCT01358825. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358825> październik 2013.
8. 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 vs Prevenar (badania do porównania pośredniego poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7)

1. 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).

2. 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.
3. Protokół badania NCT00307554. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00307554> październik 2013.
4. 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.
5. Protokół badania NCT00370396. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00370396> październik 2013.
6. 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.
7. 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.
8. 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).
9. 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.
10. Protokół badania NCT00307541. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00307541>, październik 2013.
11. 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).
12. 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.
13. Protokół badania NCT00334334. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00334334> październik 2013.
14. Protokół badania NCT00891176. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00891176> październik 2013.
15. [Wyniki badania NCT00891176. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/results/NCT00891176> październik 2013.
16. 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.
17. Protokół badania NCT00463437. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00463437> październik 2013.
18. Wyniki badania NCT00463437. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00463437> październik 2013.
19. 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 Coadministered With Different Neisseria meningitidis Serogroup C Conjugate Vaccines. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2009; 28: S77–S88.
20. 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 coadministered 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.
21. Bernal R., Szenborn L., Chrobot A. et al. The 10-Valent Pneumococcal Non-typeable Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) Coadministered With DTPw-HBV/Hib and Poliovirus Vaccines: Assessment of Immunogenicity. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2009; 28: S89–S96.
22. Chevallier B., Vesikari T., Brzostek J. et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent Pneumococcal Non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28: 109–118.
23. 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.
24. Protokół badania NCT00344318. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00344318>, październik 2013.
25. Protokół badania NCT00547248. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00547248>, październik 2013.
26. 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) coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30: 69-72.

27. [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.
28. 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.
29. 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 coadministered as a 3-dose primary vaccination schedule in The Netherlands: a randomized controlled trial. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30: e170-178.
30. 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.
31. 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.
32. Protokół badania NCT00652951. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00652951>, październik 2013.
33. 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.
34. Protokół badania NCT00680914. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00680914>, październik 2013.
35. Wyniki badania NCT00680914. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/results/NCT00680914>, październik 2013.
36. Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-063 BST: 036. Booster vaccination with pneumococcal vaccine GSK1024850A or Prevenar™ co-administered with Hiberix™ in children primed with the same vaccines. www.gsk-clinicalstudyregister.com, październik 2013.
37. Protokół badania NCT00911144. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00911144>, październik 2013.
38. Wyniki badania NCT00911144. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/results/NCT00911144>, październik 2013.
39. 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.
40. Poolman J., Frasc 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.
41. 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.

Synflorix vs Prevenar 13

1. 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.
2. Protokół badania NCT01204658. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01204658>, październik 2013.

Rekomendacje kliniczne / refundacyjne

Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych 2010	Dobrzańska A (w imieniu Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych). Propozycje zmian w Programie Szczepień Ochronnych na lata 2010-2012. Warszawa 2.03.2010 r. (otrzymane od prof. A. Dobrzańskiej).
Albrecht et al., 2011	Albrecht P., Hryniewicz W., Kuch A., Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego, NIL 2011. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczno-profilaktyczne
Polska Grupa Robocza ds. Inwazyjnej Choroby Pneumokowej (IChP), 2007	Zalecenia Polskiej Grupy Roboczej ds. Inwazyjnej Choroby Pneumokowej (IChP) u Dzieci dotyczące stosowania siedmiowalentnej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PCV7), 2007
Norwegian Institute of Public Health (NIPH), 2013	Norwegian Institute of Public Health (NIPH), 2013 - http://www.fhi.no/artikler/?id=90939

Williams 2008	Williams C, Masterton R. Pneumococcal immunisation in the 21st century. J Infect. 2008 Jan;56(1):13-9. Epub 2007 Nov 5
Ruckinger 2009	Rückinger S, van der Linden M, Reinert RR, Rüdiger von Kries, Burckhardt F, Siedler A. Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. Vaccine 27 (2009): 4136-4141.
CDC, 2013	Recommended immunization schedule for persons aged 0 through 18 years – 2013. http://www.dshs.state.tx.us/immunize/docs/6-105.pdf
ACIP 2010	Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children – Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports, Dec 10, 2010/Vol. 59/No. RR-11: 1-20.
ACIP 2013	Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years and Adults Aged 19 Years and Older — United States, 2013, MMWR 2013;62(Suppl 1)
National Advisory Committee on Immunization, 2010	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.
Indian Academy of Pediatrics Committee on Immunization, 2011	Yewale V., Choudhury P., Thacker N. (red.) IAP Guide book on immunization. 2009-2011.
WHO 2012	Weekly epidemiological record / Relevé épidémiologique hebdomadaire 6 april 2012, 87th year / 6 avril 2012, 87e année - No. 14, 2012, 87, 129–144 - http://www.who.int/wer/2012/wer8714.pdf
Australian Technical Advisory Group on Immunisation, 2013	http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/handbook10-4-13
PTAC 2013	PHARMAC, Changes to the National Immunisation Schedule - http://www.pharmac.health.nz/news/item/national-immunisation-schedule-changes
PBAC 2009	PBAC, PUBLIC SUMMARY DOCUMENT, Product: Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine, turbid liquid suspension for injection (0.5 mL) in pre-filled syringe or vial, Synflorix

14. Załączniki

- Zal. 1. **S. Łopuch, N. Wiśniewska, R. Sierocka, A. Mikrut, P. Kawalec.** Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. Załącznik. lipiec-grudzień 2013. **Centrum HTA;**
- Zal. 2. **S. Łopuch, N. Wiśniewska, R. Sierocka, A. Mikrut, P. Kawalec.** Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. lipiec-grudzień 2013. **Centrum HTA;**
- Zal. 3. **S. Łopuch, P. Kawalec.** Aktualizacja wyników wyszukiwania do analizy klinicznej dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. Grudzień 2013. **Centrum HTA;**
- Zal. 4. **S. Łopuch, J. Kryst, N. Wiśniewska, P. Holko, E. Stawowczyk, P. Kawalec.** Zastosowanie szczepionki przeciw pneumokokom, polisacharydowej, skoniugowanej, adsorbowanej, 10-walentnej (PHiD-CV; Synflorix®) w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Analiza problemu decyzyjnego. Listopad-grudzień 2013. **Centrum HTA;**

- Zal. 5. **E. Stawowczyk, P. Kawalec.** Stosowanie Synflorix® w szczepieniach przeciw pneumokokowym wśród zdrowych niemowląt w wieku od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia w warunkach polskich. Analiza racjonalizacyjna. Grudzień 2013. **Centrum HTA;**
- Zal. 6. **P. Holko, E. Stawowczyk, P. Kawalec.** Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich. Analiza ekonomiczna. Grudzień 2013. **Centrum HTA;**
- Zal. 7. **P. Holko, E. Stawowczyk, P. Kawalec.** Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Synflorix® w zapobieganiu zakażeń pneumokokami wśród dzieci w warunkach polskich. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Grudzień 2013. **Centrum HTA;**