

**Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13®)
w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do
ukończenia drugiego roku życia**

Analiza kliniczna



Warszawa

2013

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	4
SKRÓTY I AKRONIMY	9
STRESZCZENIE	12
1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	18
2 CEL ANALIZY	19
3 METODYKA	20
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	20
3.2 Kryteria kwalifikacji badań.....	22
3.3 Kryteria wykluczenia badań.....	23
3.4 Strategia ekstrakcji danych.....	23
3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	24
3.6 Metody syntezy danych.....	25
3.7 Metody porównania pośredniego	26
4 WYNIKI	27
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	27
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	37
4.2.1 Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.....	43
4.2.2 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego	43
4.2.3 Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	65
4.2.4 Opis populacji.....	75
4.2.5 Opis punktów końcowych	91
4.2.5.1 Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo.....	91
4.2.5.2 Immunogenność.....	96
4.2.6 Skuteczność.....	98
4.2.6.1 Skuteczność kliniczna PCV-13 vs PCV-7	98
4.2.6.2 Immunogenność PCV-13 vs PCV-7	98
4.2.6.2.1 Immunogenność po 3 dawkach cyklu podstawowego	98

4.2.6.2.2	Immunogenność po dwóch dawkach cyklu podstawowego	108
4.2.6.2.3	Utrzymywanie się przeciwciał do dawki przypominającej.....	108
4.2.6.2.4	Odpowiedź immunologiczna po podaniu dawki uzupełniającej	109
4.2.6.3	Skuteczność kliniczna PCV-7	110
4.2.6.3.1	Inwazyjna choroba pneumokokowa	110
4.2.6.3.1.1	Inwazyjna choroba pneumokokowa spowodowana przez serotypy szczepionkowe	110
4.2.6.3.1.2	Inwazyjna choroba pneumokokowa w zależności od serotypu chorobotwórczego	112
4.2.6.3.1.3	Inwazyjna choroba pneumokokowa (niezależnie od serotypu).....	117
4.2.6.3.2	Zapalenie płuc	119
4.2.6.3.3	Zapalenie ucha środkowego	122
4.2.6.3.3.1	Ostre zapalenie ucha środkowego.....	122
4.2.6.3.3.2	Nawracające zapalenie ucha środkowego	129
4.2.6.3.3.3	Zapalenie ucha środkowego w zależności od serotypu <i>Streptococcus pneumoniae</i> 131	
4.2.6.3.3.4	Wizyty lekarskie z powodu zapalenia ucha środkowego	134
4.2.6.3.3.5	Implantacja dreniku tympanostomijnego	136
4.2.6.4	Zestawienie skuteczności klinicznej PCV-7 i PHiD-CV.....	140
4.2.6.4.1	Inwazyjna choroba pneumokokowa	140
4.2.6.4.2	Zapalenie płuc	141
4.2.6.4.3	Zapalenie ucha środkowego	142
4.2.7	Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-7.....	144
4.2.7.1	Zdarzenia niepożądane ogółem w okresie okołoszczepionkowym.....	144
4.2.7.1.1	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	145
4.2.7.1.2	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	149
4.2.7.1.3	Niemowlęta wycofane z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	153
4.2.7.2	Zgony	155
4.2.7.3	Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji	155
4.2.7.3.1	Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji.....	155
4.2.7.3.2	Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji bez względu na stopień nasilenia 158	
4.2.7.3.2.1	Zaczerwienienie.....	158



4.2.7.3.2.2	Obrzęk.....	162
4.2.7.3.2.3	Tkliwość	166
4.2.7.3.2.4	Stwardnienie	170
4.2.7.3.3	Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji umiarkowanego lub ciężkiego stopnia	172
4.2.7.3.3.1	Zaczerwienienie.....	172
4.2.7.3.3.2	Obrzęk.....	176
4.2.7.3.3.3	Tkliwość	179
4.2.7.3.3.4	Stwardnienie	184
4.2.7.4	Uogólnione zdarzenia niepożądane	185
4.2.7.4.1	Jakiegokolwiek uogólnione zdarzenia niepożądane	185
4.2.7.4.2	C	188
4.2.7.4.3	C.....	193
4.2.7.4.4	Utrata apetytu	197
4.2.7.4.5	Senność	201
4.2.7.4.6	Bezsenna	205
4.2.7.4.7	Drażliwość.....	209
4.2.7.4.8	Pokrzywka.....	213
4.2.7.4.9	Stosowanie leków przeciwbólowych/przeciwgorączkowych	214
4.2.8	Bezpieczeństwo PCV-13 vs PHiD-CV (porównanie pośrednie)	221
4.2.8.1	Zdarzenia niepożądane ogółem w okresie okołoszczepionkowym.....	221
4.2.8.2	Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji	223
4.2.8.3	Uogólnione zdarzenia niepożądane	227
4.2.9	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	230
5	OGRANICZENIA ANALIZY	231
6	DYSKUSJA	234
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	234
6.2	Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	235
6.3	Wyniki przeglądu badań pierwotnych	236
6.4	Dane dotyczące efektywności praktycznej	239

6.5	Odporność zbiorowiskowa (<i>herd immunity</i>) po wprowadzeniu PCV-7 i PCV-13	243
7	WNIOSKI	254
8	ANEKS	255
8.1	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa PCV-13	255
8.2	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa PCV-7	258
8.3	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa PHiD-CV	264
8.4	Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.	269
8.5	Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel). 270	
8.6	Zestawienie badań wtórnych dotyczących PCV-13 zakwalifikowanych do przeglądu	273
8.7	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych dotyczących PCV-13 wraz z powodem odrzucenia	274
8.8	Zestawienie badań wtórnych dotyczących PCV-7 zakwalifikowanych do przeglądu 275	
8.9	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych dotyczących PCV-7 wraz z powodem odrzucenia	276
8.10	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących przeglądu bezpieczeństwa PCV-13	278
8.11	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dotyczących PCV-13 wraz z powodem odrzucenia	280
8.12	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących PCV-7	283
8.13	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dotyczących PCV-7 wraz z powodem odrzucenia	286
8.14	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących PHiD-CV	292
8.15	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dotyczących PHiD-CV wraz z powodem odrzucenia	296
8.16	Dane z doniesień konferencyjnych	298
8.16.1	Przegląd doniesień konferencyjnych dotyczących skuteczności PCV-13	298
8.16.2	Wyniki wyszukiwania	298

8.16.3	Podsumowanie.....	299
8.17	Skuteczność kliniczna PHiD-CV.....	316
8.17.1	Inwazyjna choroba pneumokokowa	316
8.17.2	Zapalenie płuc	319
8.17.3	Zapalenie ucha środkowego	322
8.18	Bezpieczeństwo szczepionki PHiD-CV	330
8.18.1	Zdarzenia niepożądane ogółem w okresie okołoszczepionkowym	330
8.18.2	Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia	333
8.18.3	Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego lub ciężkiego	343
8.18.4	Uogólnione zdarzenia niepożądane	350
8.19	Bezpieczeństwo szczepionki PCV-7	364
8.19.1	Poważne działania niepożądane	364
8.19.2	Reaktywność	372
8.20	Charakterystyka koniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom...417	
8.21	Badania kliniczne w toku dotyczące szczepionki PCV-13 w profilaktyce zakażeń wywołanych przez Streptococcus pneumoniae: dane z bazClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com	418
8.22	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	420
SPIS TABEL		421
SPIS RYCIN		427
PIŚMIENNICTWO		433

SKRÓTY I AKRONIMY

11Pn-PD	jedenastowalentna szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana, będąca szczepionką prototypową obecnie zarejestrowanej szczepionki dziesięciowalentnej - Synflorix® (PHiD-CV)
AE	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
COMPAS	akronim badania klinicznego PHiD-CV
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicine Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FinIP	akronim badania klinicznego PHiD-CV (ang. <i>The Finnish Invasive Pneumococcal disease study</i>)
FinOM	akronim badania klinicznego PCV-7 (ang. <i>Finnish Otitis Media study</i>)
GMC	średnia geometryczna stężenia przeciwciał (ang. <i>geometric mean concentrations</i>)
GMT	średnia geometryczna miana aktywnych biologicznie przeciwciał (ang. <i>geometric mean titer</i>)
IChP	inwazyjna choroba pneumokokowa
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
IRR	wskaźnik współczynników zapadalności w grupie eksperymentalnej i kontrolnej
ITT	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
m.ż.	miesiąc życia
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy

N	liczba pacjentów w grupie
NCKP	akronim badania klinicznego PCV-7 (ang. <i>North California Kaiser Permanente study</i>)
NNT	liczba pacjentów wymagających leczenia aby uzyskać dodatkowy punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat</i>)
OPA	test opsonofagocytozy (ang. <i>opsonophagocytic assay</i>)
OZUŚ	ostre zapalenie ucha środkowego
p	współczynnik istotności statystycznej (ang. <i>p-value</i>)
PCV-13	trzynastowalentna szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana
PCV-7	siedmiowalentna szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana
PHiD-CV	dziesięciowalentna szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana (ang. <i>Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine</i>)
POET	akronim badania klinicznego 11Pn-PD (ang. <i>Pneumococcal Otitis Efficacy Trial</i>)
PP	wg protokołu (ang. <i>per-protocol</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative difference</i>)
RRR	redukcja ryzyka względnego (ang. <i>relative risk reduction</i>)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
tyg.ż.	tydzień życia
ZUŚ	zapalenie ucha środkowego

W badaniach klinicznych szczepionek (i poniższym raporcie) stosuje się miarę efektywności ochronnej szczepionki zwaną *skutecznością szczepień*. Jest ona równa redukcji ryzyka względnego (RRR) i można obliczyć ją ze wzoru (tzw. *równania Greenwooda i Youlea*)¹:

$$1 - \text{ryzyko względne (RR)} = 1 - (\text{odsetek zachorowań w grupie zaszczepionej} / \text{odsetek zachorowań w grupie kontrolnej})$$

Skoniugowana trzynastowalentna szczepionka przeciwko pneumokokom (Prevenar 13[®], PCV-13) jest kontynuacją szczepionki siedmiowalentnej (Prevenar[®], PCV-7), która zawiera obecnie najczęściej występujące serotypy *S. pneumoniae*. Szczepionka PCV-13 zawiera siedem serotypów ujętych uprzednio w szczepionce PCV-7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F) oraz sześć nowych (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 19A). W obu szczepionkach wszystkie serotypy skoniugowane są z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇ i adsorbowane na fosforanie glinu.

STRESZCZENIE

Tło kliniczne

Streptococcus pneumoniae (lub „pneumococcus”) jest patogenną bakterią atakującą dzieci i dorosłych na całym świecie. U dzieci, szczególnie tych poniżej 24 m.ż. może powodować zakażenia inwazyjne (w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i posocznice), zakażenia dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenia płuc) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie ucha środkowego i zapalenie zatok). Leczenie chorób pneumokokowych jest utrudnione przez pojawianie się szczepów opornych na penicylinę i inne antybiotyki.

Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej sacharydowej skoniugowanej, adsorbowanej, trzynastowalentnej – PCV-13 (Prevenar 13®), w porównaniu do placebo, braku szczepienia lub innych szczepionek skoniugowanych - w tym siedmiowalentnej (PCV-7) i dziesięciowalentnej (PHiD-CV), w profilaktyce zakażeń pneumokokowych i ich powikłań. Analizie poddane zostały badania dotyczące dzieci z populacji ogólnej, które zostały zaszczepione do ukończenia drugiego roku życia.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa trzynastowalentnej skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV-13, Prevenar 13®) w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją, spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych określono za pomocą skali Jadad. Przegląd systematyczny poszerzono o skuteczność kliniczną szczepionki siedmiowalentnej (PCV-7, Prevenar®), który umożliwił ocenę skuteczności klinicznej szczepionki wobec 7 serotypów zawartych w PCV-13.

Wyniki przeglądu opracowań wtórnych

Opracowania wtórne dotyczące szczepionki 13-walentnej.

Do dnia 04.10.2013 zidentyfikowano dwa opracowania wtórne - raport HTA Belgijskiej agencji HTA i przegląd systematyczny z metaanalizą oraz trzy rekomendacje praktyki klinicznej.

Autorzy opracowania wtórnego nie odnaleźli randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej PCV-13. Odpowiedź immunologiczna oraz indukcja aktywnych biologicznie przeciwciał po szczepieniu PCV-13 jest nie gorsza niż po szczepieniu PCV-7 dla siedmiu wspólnych serotypów. Odpowiedź immunologiczna na dodat-

kowe serotypy, niezawarte w PCV-7, jest wystarczająca z wyjątkiem serotypu 3. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane. Autorzy publikacji wskazują, że słabsza odpowiedź immunologiczna na serotyp 3 nie musi oznaczać mniejszej skuteczności szczepionki w zapobieganiu zakażeniom ogólnoustrojowym jak IChP. Wyniki opracowania wtórnego będącego profilem bezpieczeństwa wykazały, że w trakcie podstawowego cyklu szczepienia reakcje w miejscu podania bez względu na dawkę szczepionki były łagodnego i umiarkowanego stopnia nasilenia i nie różniły się pod względem ryzyka wystąpienia pomiędzy PCV-13 a PCV-7. Najczęściej raportowanymi uogólnionymi zdarzeniami niepożądanymi była drażliwość i senność.

Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej (WHO, ACIP oraz Polskich ekspertów w dziedzinie chorób zakaźnych) zalecają stosowanie szczepionki PHiD-CV i PCV-13 w immunoprofilaktyce zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae* u dzieci w wieku od 6 tyg. do 5 r.ż. Schematy szczepień 3+1 lub 2+1 uznane są za równie skuteczne, a ich wybór powinien być podyktowany lokalnymi warunkami jak epidemiologia choroby pneumokokowej oraz aspekty ekonomiczne.

Opracowania wtórne dotyczące szczepionki 7-walentnej.

Do dnia 04.10.2013 zidentyfikowano siedem badań wtórnych – cztery przeglądy w tym trzy Cochrane Collaboration, pełny raport HTA Belgijskiej agencji HTA przegląd systematyczny Prescrire International oraz przegląd systematyczny bezpieczeństwa PCV-7 w badaniach przed- i porejestracyjnych zrealizowany przy współudziale WHO.

W opracowaniach wtórnych potwierdzono skuteczność PCV-7 w zapobieganiu m.in. inwazyjnej chorobie pneumokokowej (IChP) powodowanej przez serotypy szczepionkowe oraz przez wszystkie serotypy; zapalenia ucha środkowego bez względu na przyczynę, powodowanego przez serotypy pneumokokowe i szczepionkowe; zapalenia płuc według kryteriów rozpoznania radiologicznego WHO, zapalenia płuc rozpoznawanego klinicznie. Stosunek ryzyka do korzyści (ang. *risk-benefit ratio*) stosowania PCV-7 jest bardzo korzystny u dzieci z grup ryzyka IChP oraz korzystny u pozostałych dzieci. Powszechne szczepienia PCV-7 powinny być dostępne dla wszystkich dzieci od 2 miesiąca życia.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Skuteczność kliniczna szczepionki PCV-13

Do dnia 04.10.2013 nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej szczepionki PCV-13.

Immunogenność szczepionki PCV-13 (na podstawie EMA i FDA)

Trzynastowalentna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom wywołuje odpowiedź immunologiczną wobec wszystkich 13 serotypów po trójdawkowym szczepieniu podstawowym (w 6., 10. i 14. tyg.ż.; 2., 3. i 4. m.ż. oraz 2., 4. i 6. m.ż.). Po podaniu

████████████████████

dawki przypominającej zarówno po dwudawkowym jak i trójdawkowym podstawowym cyklu szczepienia zaobserwowano wysoką odpowiedź immunologiczną wobec wszystkich serotypów z wyjątkiem serotypu 3. Szczepionka PCV-13 jest nieznacznie mniej immunogenna niż PCV-7 w szczególności wobec serotypów 6B i 9V. Kliniczne znaczenie tej obserwacji jest nieznane, ale prawdopodobnie nie wpłynie ona na efektywność szczepionki wobec 6 wspólnych serotypów. Mniejszą immunogenność zaobserwowano również dla 3 z 6 serotypów zawartych tylko w PCV-13 w porównaniu do PCV-7 (1, 3 i 5).

Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-7 (15 RCT, N=7376)

Do dnia 04.10.2013 odnaleziono 15 randomizowanych badań klinicznych, w tym jedno badanie nieopublikowane, w których oceniano bezpieczeństwo szczepienia PCV-13 w porównaniu z PCV-7.

Metaanaliza randomizowanych badań klinicznych wykazała, że po podaniu szczepionki PCV-13 w porównaniu do szczepionki PCV-7 częściej występowało: zaczerwienienie umiarkowanego lub ciężkiego stopnia (po 1. dawce; RR=1,34; 95%CI: 1,05; 1,72), miejscowy obrzęk umiarkowanego lub ciężkiego stopnia (po 1. dawce; RR=1,32; 95%CI: 1,05; 1,66). Szczepienie PCV-13 w porównaniu z PCV-7 wiązało się z mniejszym ryzykiem stwardnienia w miejscu podania szczepionki umiarkowanego lub ciężkiego stopnia (po 3. i 4. dawce; odpowiednio RR=0,53; 95%CI: 0,03; 0,95; i RR=0,54; 95%CI: 0,36; 0,81) oraz konieczności stosowania leków przeciwbólowych/przeciwgorączkowych w leczeniu objawów ogólnych i w miejscu podania szczepionki (RR=0,94; 95%CI: 0,89; 0,995; p=0,03).

Ponadto nie wykazano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych w miejscu podania szczepionki oraz uogólnionych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7.

Bezpieczeństwo PCV-13 vs PHiD-CV (porównanie pośrednie przez PCV-7; 15 RCT PCV-13 vs PCV-7, N=7376; 6 RCT PHiD-CV vs PCV-7, N=5376)

Do dnia 16.10.2013 zidentyfikowano 6 randomizowanych badań klinicznych, w których oceniono bezpieczeństwo szczepionki PHiD-CV z PCV-7, co umożliwiło wykonanie porównania pośredniego PCV-13 z PHiD-CV poprzez wspólny komparator – PCV-7. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa wykazało, że szczepienie PCV-13 w porównaniu z PHiD-CV wiązało się z:

- przejściowym, mniejszym ryzykiem wystąpienia tkliwości jakiegokolwiek stopnia nasilenia po dawce 1. oraz po dawce 4. (odpowiednio RR=0,86; 95%CI: 0,79; 0,94; i RR=0,88; 95%CI: 0,81; 0,97),

- przejściowym, mniejszym ryzykiem wystąpienia senności po dawce 1. (RR=0,89 (0,81; 0,99) oraz drażliwości po dawce 1. i 2. (odpowiednio RR=0,94; 95%CI: 0,90; 0,99; i RR=0,93; 95%CI: 0,88; 0,99).

Pod względem pozostałych analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa porównanie pośrednie nie wykazało istotnych różnic pomiędzy PCV-13 w porównaniu z PHiD-CV po jakiegokolwiek dawce szczepionki.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo PCV-7 (3 RCT, N=47822 w badaniach skuteczności i bezpieczeństwa i N=4147 w badaniach włączonych tylko do analizy bezpieczeństwa)

Do dnia 04.10.2013 zidentyfikowano 13 randomizowanych badań klinicznych (20 publikacji) dotyczących szczepionki PCV-7, spełniających kryteria włączenia do przeglądu: w tym trzy badania dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa, podczas gdy pozostałe dziesięć badań – jedynie bezpieczeństwa szczepionki.

Metaanaliza wszystkich dostępnych badań wykazała skuteczność szczepionki PCV-7 u dzieci, u których szczepienia rozpoczęto w pierwszym półroczu życia, w odniesieniu do: inwazyjnej choroby pneumokokowej (zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, bakteremia) spowodowanej przez serotypy szczepionkowe, w populacji ITT - 91% (95%CI: 79; 96; $p < 0,00001$); inwazyjnej choroby pneumokokowej niezależnie od serotypu chorobotwórczego, w populacji ITT - 76% (95%CI: 22; 92; $p = 0,02$); zapalenia płuc (rozpoznanie kliniczne, potwierdzone radiologiczne) - 20,5% (95%CI: 4,4; 34,0; $p = 0,02$); epizodów ostrego zapalenia ucha środkowego spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* - 57% (95%CI: 44; 67; $p < 0,00001$) oraz epizodów ostrego zapalenia ucha środkowego niezależnie od patogenu chorobotwórczego - 6% (95%CI: 4; 7; $p < 0,0001$).

Przegląd systematyczny bezpieczeństwa szczepionki PCV-7 w badaniach klinicznych wykazał, że działania niepożądane PCV-7 są podobne do obserwowanych po innych często stosowanych szczepionkach i obejmują: gorączkę, drażliwość, płaczliwość, reakcje w miejscu iniekcji.

Skuteczność kliniczna PHiD-CV (2 RCT PHiD-CV: N=71104 w tym 55248 dzieci, które otrzymały cały cykl szczepienia podstawowego ; 1 RCT 11Pn-PD N=4968)

Do dnia 16.10.2013 roku w toku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących skuteczności PCV-13 w porównaniu z PHiD-CV. Odnaleziono trzy randomizowane badania, w tym badanie odnoszące się do skuteczności szczepionki jedenastowalentnej (11Pn-PD, prototypowej dla szczepionki Synflorix®), dotyczyły skuteczności szczepionki w porównaniu ze szczepionką kontrolną (HBV lub HAV, czyli brakiem szczepień przeciwko pneumokokom).

Z uwagi na brak badań skuteczności klinicznej PCV-13 niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności PCV-13 z PHiD-CV. Analiza wyników badań klinicznych PHiD-CV w tym badania dotyczącego 11Pn-PD wykazała, że skuteczność szczepionki w porównaniu ze szczepionką kontrolną w zapobieganiu IChP spowodowanej zarówno przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* jak i bez względu na serotyp po czterodawkowym (3+1) schemacie szczepienia mierzonej od 1. dawki wyniosła 100% (odpowiednio 95%CI: 83; 100 i 95%CI: 85,6; 100). Skuteczność szczepionki PHiD-CV w zapobieganiu zapaleniu płuc, określona w warunkach badania klinicznego, wyniosła od 7% (95%CI: 1,57; 12,61, 1 RCT) w przypadku najmniej swoistego rozpoznania (podejrzanie zapalenia płuc) do 22% (95%CI: 5,71; 36,10, 1 RCT) w przypadku rozpoznania potwierdzonego zmianami w obrazie RTG. Szczepienie PHiD-CV zapobiegało wystąpieniu większości punktów końcowych dotyczących zapalenia ucha środkowego m.in.: pierwszego epizodu OZUŚ spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. Pneumoniae* (53%, 95%CI: 36,1; 64,9, 1 RCT); OZUŚ niezależnie od patogenu chorobotwórczego (10%, 95%CI: 1,6; 17,7, 1 RCT); OZUŚ spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* po pełnym cyklu szczepienia podstawowego (58%; 95%CI: 45; 69, 2 RCT).

Wyniki efektywności praktycznej

Powszechnie szczepienia PCV-13 zostały wprowadzone w większości krajów w Europie (m.in. Niemcy, Hiszpania, Dania i Wielka Brytania) oraz Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Urugwaju i Izraelu oraz wielu innych. Wyniki badań nieeksperymentalnych potwierdzają skuteczność PCV-13 w zapobieganiu: IChP spowodowanej przez wszystkie serotypy i serotypy szczepionkowe w grupie dzieci poniżej 2 lat, hospitalizacji z powodu zapalenia płuc oraz zapalenia ucha środkowego. Ze względu na zbyt krótki okres obserwacji, jaki minął od wprowadzenia PCV-13 (od 0,5 do 1,5 roku) dane te mogą jeszcze nie odzwierciedlać pełnego rzeczywistego wpływu szczepienia na zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową. Niemniej jednak wg danych Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) pokrycie szczepionkowe PCV-13 w Polsce u dzieci w wieku poniżej 2. roku życia szacowane jest na ponad 90% (w porównaniu dla 71% dla PHiD-CV). Spodziewana efektywność PCV-13 w polskiej populacji jest więc wysoka.

Wnioski

Szczepionka PCV-13 w porównaniu z PCV-7 jest tak samo bezpieczna i immunogenna. Na podstawie badań klinicznych skuteczności PCV-7, można przewidywać, że PCV-13 będzie skuteczną formą profilaktyki zakażeń pneumokokowych powodowanych przez siedem serotypów zawartych zarówno w PCV-13 jak i PCV-7. W krótkim czasie od wprowadzenia powszechnych szczepień PCV-13 wykazano praktyczną efektywność szczepionki w zapobieganiu IChP, zapaleniu płuc oraz zapaleniu ucha środkowego, jak również efekt pośredni szczepionki wśród osób niezaszczepionych. Ze względu na wysokie pokrycie serotypowe PCV-13 w polskiej populacji dzieci do 2. i 5. roku życia, spodziewana jest wysoka efektywność szczepionki.

SŁOWA KLUCZOWE

Prevenar 13®, Prevenar®, inwazyjna choroba pneumokokowa, ostre zapalenie ucha środkowego, pneumokokowe zapalenie płuc



1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, opisem docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument – Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej w w wieku do ukończenia drugiego roku życia. Analiza problemu decyzyjnego.²

2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej sacharydowej skoniugowanej, adsorbowanej, trzynastowalentnej – PCV-13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej w wieku do 2. roku życia.

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony według akronimu PICO.

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Populacja	Nowonarodzone dzieci z populacji ogólnej w wieku od 2. miesiąca życia do 2 lat, u których cykl szczepienia rozpoczęto w pierwszym półroczu życia
Interwencja	Szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana PCV-13 (Prevenar 13®), podawana domięśniowo, w schemacie zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego
Komparatory	<ul style="list-style-type: none">• Skoniugowane szczepionki przeciw pneumokokom PCV-7 (Prevenar®) i PHiD-CV (Synflorix®)• placebo, zdefiniowane jako inna szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych• brak szczepienia
Wyniki zdrowotne	<ul style="list-style-type: none">• śmiertelność• inwazyjne zakażenia pneumokokowe (wszystkie, wg serotypu <i>S. pneumoniae</i>, spowodowane przez serotypy szczepionkowe)• zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (wszystkie, wg serotypu <i>S. pneumoniae</i>, spowodowane przez serotypy szczepionkowe)• zapalenie płuc (wszystkie, wg serotypu <i>S. pneumoniae</i>, spowodowane przez serotypy szczepionkowe)• ostre zapalenie ucha środkowego (wszystkie, wg serotypu <i>S. pneumoniae</i>, spowodowane przez serotypy szczepionkowe)• nawrotowe zapalenie ucha środkowego• wysiękowe zapalenie ucha środkowego• wizyty ambulatoryjne z powodu ostrego zapalenia ucha środkowego• implantacje dreników tympanostomijnych• działania niepożądane

3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego trzynastowalentnej skoniugowanej szczepionki (PCV-13; Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dzieci z populacji ogólnej, rozpoczynających szczepienie przed ukończeniem pierwszego półrocza życia.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz oraz wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stosowania szczepionek PCV-13, PCV-7 i PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych. Dla każdej ze szczepionek wykonano oddzielne wyszukiwania w następujących bazach danych:

- MEDLINE (PubMed): 1966 – 04.10.2013 dla PCV-13 i PCV-7; 1966 - 16.10.2013 dla PHiD-CV,
- EMBASE: 1980 – 04.10.2013 dla PCV-13 i PCV-7; 1980 - 16.10.2013 dla PHiD-CV,
- Cochrane Library: do 04.10.2013 dla PCV-13 i PCV-7; do 16.10.2013 dla PHiD-CV.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*].
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
 - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
 - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),

- MSAC (*Medical Services Advisory Committee*),
- NOKC (*Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*),
- NZHTA (*New Zealand Health Technology Assessment*),
- DACEHTA (*Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment*),
- FinOHTA (*Finnish Office for Health Technology Assessment*),
- HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC),
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG).

Wnioski płynące z przeglądu opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>, rejestru badań klinicznych producenta szczepionki Synflorix® - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>),
- wyszukiwarek internetowych.

Przeszukano doniesienia i streszczenia z następujących europejskich, amerykańskich oraz międzynarodowych konferencji z lat 2011-2013:

- *ESPID - European Society for Paediatric Infectious Disease*,
- *IDSA - Infectious Diseases Society of America*,
- *ISPPD - International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases*,
- *ICAAC - Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.

Metodykę i wyniki przeglądu doniesień konferencyjnych przedstawiono w aneksie 8.14.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (dla PCV-13 – aneks 8.1; dla PCV-7 - 8.2, dla PHiD-CV 8.3). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. W strategii wyszukiwania dla PCV-13 i PHiD-CV zrezygnowano ze stosowania filtrów specyficznych dla randomizowanych badań klinicznych ze względu na znaczne ograniczenie liczby rekordów otrzymywanych po zastosowaniu filtrów na RCT.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. Selekcja dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych,
<i>Populacja:</i>	dzieci z populacji ogólnej w wieku od 2. miesiąca życia do 2 lat,
<i>Rodzaj interwencji:</i>	szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana (PCV-13; Prevenar 13®), podawana domięśniowo, w schemacie 3+1 (trzy dawki podstawowe w pierwszym roku życia dziecka, dawka przypominająca w 2. roku życia dziecka) lub 2+1 (podstawowy cykl szczepień ograniczony do dwóch dawek + dawka przypominająca),
<i>Porównanie:</i>	placebo, brak szczepienia lub jakakolwiek inna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom (PCV-7, PHiD-CV w tym szczepionka 11Pn-PD*, w której wszystkie serotypy skoniugowano z białkiem nośnikowym D, pochodzącym z bezotczkowych szczepów <i>Haemophilus influenzae</i>)
<i>Punkty końcowe</i>	śmiertelność; inwazyjne zakażenia pneumokokowe (wszystkie, wg serotypu <i>S. pneumoniae</i> , spowodowane przez serotypy szczepionkowe); zapalenie opon mózgoworzdzeniowych (wszystkie, wg serotypu <i>S. pneumoniae</i> , spowodowane przez serotypy szczepionkowe); ostre zapalenie ucha środkowego (wszystkie, wg serotypu <i>S. pneumoniae</i> ,

* Skuteczność kliniczną szczepionki dziesięciowalentnej przed rejestracją potwierdzono w randomizowanym badaniu klinicznym skuteczności szczepionki jedenastowalentnej (11Pn-PD), zawierającej 10 serotypów zawartych obecnie w szczepionce Synflorix® oraz serotyp 3, którego skuteczności nie udowodniono. W prototypowej szczepionce 11Pn-PD wszystkie Serotypy koniugowane zostały z białkiem nośnikowym D, pochodzącym z bezotczkowych szczepów *Haemophilus influenzae*. Ostatecznie serotypu 3 nie włączono do składu szczepionki Synflorix®.¹⁰⁵ Wobec powyższego skuteczność szczepionki jedenastowalentnej, stanowiącej prototyp szczepionki Synflorix®, zostanie uwzględniona w przeglądzie systematycznym.

	spowodowane przez serotypy szczepionkowe); nawrotowe zapalenie ucha środkowego; wysiękowe zapalenie ucha środkowego; wizyty ambulatoryjne z powodu ostrego zapalenia ucha środkowego; implantacje dreników tympanostomijnych; działania niepożądane,
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej,
<i>Ograniczenia językowe:</i>	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

3.3 Kryteria wykluczenia badań

<i>Metodyka badania:</i>	badania kliniczne bez randomizacji, listy do redakcji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i pogładowe,
<i>Punkty końcowe:</i>	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia,
<i>Stan publikacji</i>	badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2005 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych), raporty badań klinicznych, badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych lub listów do redakcji.

3.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza – (aneks 8.5) przez jednego z autorów opracowania [REDAKTOR] a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza [REDAKTOR] pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 8.3)³. Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (*ITT, ACA, PP*),
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*),
- udziału sponsora.

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM” z 2009 roku (Tab. 2).

Tab. 2. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.6 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, przedziały ufności, wartości średnie, odchylenie standardowe, mediany, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczono za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych w programie StatsDirect. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego. Wyniki poszczególnych badań klinicznych prezentowano przy pomocy wartości względnych i bezwzględnych. Przyjęto poziom istotności statystycznej $p=0,05$.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę zgodnie z zaleceniami QUOROM.⁴ Do metaanalizy stosowano program RevMan wersja 5.0.21.⁵ Warunkiem przeprowadzenia metaanalizy było podanie w publikacji wyniku w postaci odsetka pacjentów lub średniej z odchyleniem standardowym lub w formie umożliwiającej wyliczenie tych wartości. Z założenia stosowano stały model danych (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ($I^2 > 50\%$), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*).

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych, obliczano ryzyko względne (RR – ang. *relative difference*) wraz z 95% przedziałem ufności i poziomem istotności statystycznej. W przypadku stwierdzenia istotności statystycznej wyniku, obliczano dodatkowe parametry bezwzględne: różnicę ryzyka (RD – ang. *risk difference*) oraz liczbę pacjentów wymagających leczenia, celem wystąpienia/uniknięcia dodatkowego zdarzenia (NNT – ang. *number needed to treat*). W badaniach klinicznych szczepionek i poniższym raporcie stosowano miarę efektywności ochronnej szczepionek zwaną skutecznością szczepionki. Jest ona równa redukcji ryzyka względnego (RRR - ang. *relative risk reduction*) i można obliczyć ją ze wzoru (tzw. *równania Greenwooda i Youle*).¹

1 – ryzyko względne (RR) = 1 – (odsetek zachorowań w grupie zaszczepionej / odsetek zachorowań w grupie placebo)

W sytuacji gdy dane z badania dotyczyły zapadalności (liczby epizodów na dziecko na rok), a nie liczby pacjentów u których wystąpiły epizody, posłużono się miarą zbliżoną do ryzyka względnego – wskaźnikiem współczynników zapadalności w grupie eksperymentalnej i kontrolnej (IRR - ang. *incidence rate ratio*), stosowanym już w polskim piśmiennictwie przez Mrukowicza i Szajewską (2002).⁶ W tej sytuacji metaanalizę przeprowadzono stosując odpowiednią funkcję programu StatsDirect 2.6.5.⁷ Ze względu na niewielką częstość występowania większości punktów końcowych (< 1%; szczepienia dotyczyły dzieci pierwotnie zdrowych), w metaanalizie nie stosowano miar bezwzględnych.

3.7 Metody porównania pośredniego

Jednym z prostszych i częściej używanych sposobów przeprowadzania porównania pośredniego jest tworzenie wspólnej puli wyników z aktywnych ramion pierwotnych badań kontrolowanych. Takie podejście nie ma przewagi nad porównaniem danych z badań obserwacyjnych, jest podatne na błędy i nieuzasadnione metodologicznie.⁸ Rozwiązaniem problemu jest posłużenie się metodą, w której ocenia się różnice pomiędzy alternatywami i wspólną kontrolą, w dwóch zestawach badań klinicznych, zachowując w ten sposób pierwotną randomizację.^{9,10}

Najbardziej znaną, uzasadnioną metodologicznie metodą porównania pośredniego jest metoda opracowana przez Buchera i wsp. (*J. Clin. Epidemiol* 1997).⁸ Pierwotnie została ona zastosowana przez autorów do oceny miar względnych, tj. ryzyka względnego (RR – ang. *relative risk*) i ilorazu szans (OR – ang. *odds ratio*).

Porównanie pośrednie wykonano w oparciu o metodę zaproponowaną przez Buchera (1997). Wynikało to z braku badań klinicznych porównujących bezpośrednio PCV-13 z PHiD-CV. Porównanie wykonano poprzez tzw. wspólną referencję, którą stanowiła kontrola aktywna – PCV-7.¹¹

Ze względu na metodykę porównania pośredniego ograniczono się do punktów końcowych, które raportowano zarówno dla PCV-13 jak i PHiD-CV.

4 WYNIKI

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

Opracowania wtórne dotyczące PCV-13

W wyniku systematycznego poszukiwania opracowań wtórnych (przeeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV-13 (Prevenar 13®), wstępnie odnaleziono 8 publikacji, z których dwie spełniały kryteria włączenia do przeglądu.

Zakwalifikowanymi publikacjami są: analiza ekonomiczna wraz z przeglądem dostępnej literatury dotycząca dziesięciowalentnej i trzynastowalentnej szczepionki przeciwko pneumokokom, wykonana przez Belgijską agencję HTA (KCE - Belgian Health Care Knowledge Centre) – Beutels 2011¹² oraz przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący bezpieczeństwa i immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-7 - Ruiz-Aragón 2013.²³ Wnioski autorów przeglądu włączonego do opracowania przedstawia Tab. 4.

Ponadto odnaleziono 3 publikacje wytycznych klinicznych, dotyczących zaleceń szczepienia PCV-13 przygotowane przez:

- Światową Organizację Zdrowia (WHO),¹³
- Komitet Doradczy ds. Szczepień Centrum Chorób Zakaźnych w Atlancie (CDC's Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)) oraz Komitet ds. Chorób Zakaźnych Amerykańskiej Akademii Pediatrii (Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics (AAP))¹⁴
- polskich ekspertów w dziedzinie chorób zakaźnych.¹⁵


Podsumowanie odnalezionych wytycznych zestawiono w Tab. 5.

Listę publikacji wtórnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego zawiera aneks 8.6, a listę publikacji wtórnych odrzuconych z przeglądu, wraz z przyczynami odrzucenia – aneks 8.7.

Opracowania wtórne dotyczące PCV-7

W wyniku systematycznego poszukiwania opracowań wtórnych (przeeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV-7 (Prevenar®), wstępnie odnaleziono 17 publikacji, z których siedem spełniło kryteria włączenia do przeglądu.

Wśród zakwalifikowanych publikacji wtórnych znalazły się: trzy przeglądy Cochrane Collaboration - Lucero 2009¹⁶, Jansen 2009¹⁷ i Chang 2009,¹⁸ dotyczące odpowiednio – profilaktyki inwazyjnej choroby pneumokokowej i zapaleń płuc u dzieci do lat dwóch, profilaktyki zapalenia ucha środkowego (ZUS) oraz profilaktyki rozstrzeń oskrzeli. Po-



zostały trzy publikacje stanowiły: pełny raport HTA Belgijskiej agencji HTA (KCE – Belgian Health Care Knowledge Centre) - Beutels 2006¹⁹, przegląd systematyczny zrealizowany przez redakcję Prescrire International - Prescrire 2006²⁰, przegląd systematyczny bezpieczeństwa PCV-7 w badaniach przed- i porejestacyjnych zrealizowany przy współudziale WHO - DeStefano 2008²¹ oraz przegląd skuteczności szczepienia PCV u dzieci w wieku poniżej 2. roku życia - Pavia 2009.²²

Wnioski autorów przeglądów włączonych do opracowania przedstawia Tab. 6.

Listę publikacji wtórnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego zawiera aneks 8.6, a listę publikacji wtórnych odrzuconych z przeglądu, wraz z przyczynami odrzucenia – aneks 8.9.

Tab. 3. Zestawienie wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności PCV-13 – przeglądów systematycznych i metaanaliz.

Badanie wtórne	Podtyp badania*	Wnioski autorów opracowania
Beutels 2011 ¹²	I B	<p>Nie odnaleziono badań klinicznych PCV-13 dotyczących klinicznej skuteczności szczepionki. Do przeglądu włączono 5 badań klinicznych dotyczących odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu PCV-13 w porównaniu z PCV-7 i 2 badania porównujące odpowiedź immunologiczną po szczepieniu PCV-13 o różnych seriach oraz o różnych nośnikach.</p> <p>Odpowiedź immunologiczna oraz indukcja aktywnych biologicznie przeciwciał po szczepieniu PCV-13 jest nie gorsza niż po szczepieniu PCV-7 wobec siedmiu wspólnych serotypów. Odpowiedź immunologiczna na dodatkowe serotypy, niezawarte w PCV-7, jest wystarczająca z wyjątkiem serotypu 3. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznanie. Autorzy publikacji wskazują, że słabsza odpowiedź immunologiczna na serotyp 3 nie musi oznaczać mniejszej skuteczności szczepionki w zapobieganiu zakażeniom ogólnoustrojowym jak IChP.</p>
Ruiz-Aragón 2013 ²³	I A	<p>Do przeglądu systematycznego włączono 9 randomizowanych badań bezpieczeństwa i immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-7. Metaanaliza skumulowanych wyników badań dla podstawowego cyklu szczepienia, wykazała że obie szczepionki były dobrze tolerowane. Reakcje w miejscu podania były łagodnego i umiarkowanego stopnia nasilenia i występowały u 27%-53% podczas szczepienia PCV-13 w porównaniu do 28%-58% podczas szczepienia PCV-7. Najczęściej występującymi zaburzeniami w miejscu podania szczepionki były: tkliwość, zaczerwienienie oraz opuchlizna. Najczęściej raportowanymi uogólnionymi zdarzeniami niepożądanymi była drażliwość i senność. Nie odnotowano przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych lub zgonów związanych z przyjmowaniem szczepionki.</p>
<p>* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab. 2.</p>		



Tab. 4. Wytoczne praktyki klinicznej dotyczące stosowania 13-walentnej szczepionki przeciwko pneumokokom.

Organizacja	Rok publikacji	Zalecenia
WHO ¹³	2012	<p>Rekomenduje się włączenie szczepionek PCV do narodowych programów szczepień, zwłaszcza w krajach o wysokiej umieralności w okresie dzieciństwa (tj. > 50 zgonów na 1000 urodzeń). Szczepionki dziesięciowalentna (PHiD-CV) i trzynastowalentna (PCV-13) mają porównywalny profil bezpieczeństwa i skuteczności wobec serotypów szczepionkowych. Wybór szczepionki PCV zależy od czynników takich jak występowanie serotypów szczepionkowych w danym regionie w określonych grupach docelowych, dostępność szczepionki i efektywność kosztowa. Nie rekomenduje się zamiennego stosowania szczepionek PHiD-CV i PCV-13.</p> <p>Zaleca się szczepienie 3 dawkami podstawowymi i jedną dawką uzupełniającą lub alternatywnie 2 dawkami w cyklu podstawowym i jedną dawką uzupełniającą. Wybór schematu szczepienia powinien być podyktowany lokalnymi warunkami jak epidemiologia choroby pneumokokowej. Schemat dwudawkowy u dzieci urodzonych < 32 tyg. ciąży może nie zapewnić optymalnej ochrony immunologicznej w porównaniu do schematu 3+0. Jeżeli stosowany jest schemat 3+0, pierwszą dawkę szczepionki można podać w 6. tyg. życia. Jeżeli stosowany jest schemat 2+1, pierwszą dawkę należy podać w wieku 6 tyg. Dawka uzupełniająca powinna być podana między 9. a 15. m.ż.</p> <p>Szczepionki PCV uważa się za bezpieczne we wszystkich populacjach docelowych również u osób z obniżoną odpornością.</p> <p>Zaleca się aby poszczególne państwa wprowadziły monitoring zakażeń pneumokokowych. Zaobserwowany wzrost częstości występowania IChP, po szczepieniach PCV-7, spowodowanej przez serotypy inne niż zawarte w tej szczepionce, prawdopodobnie zostanie zmniejszony po wprowadzeniu szczepionek kolejnej generacji.</p>

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Organizacja	Rok publikacji	Zalecenia
ACIP ¹⁴	2010	<p>Od czasu wprowadzenia w Stanach Zjednoczonych w 2000 roku programu powszechnych szczepień PCV-7 u niemowląt i małych dzieci do roku 2007 zapadalność ogólna na IChP w całej populacji zmniejszyła się o 45% w porównaniu z latami 1998-1999.</p> <p>Rekomenduje się szczepienie PCV-13 w następujących grupach dzieci, nie szczepionych wcześniej PCV-7 lub PCV-13: wszystkich dzieci w wieku 2-59 mies. i dzieci w wieku 60-71 mies. z grupy podwyższonego ryzyka choroby pneumokokowej lub powikłań. Zalecane jest szczepienie PCV-13 według schematu 3+1: podstawowy cykl szczepień w wieku 2., 4. i 6. m.ż.; dawka uzupełniająca w wieku 12.-15. m.ż. Dzieci przedwcześnie urodzone < 37 tyg. ciąży, które są wystarczająco stabilne medycznie powinny być zaszczepione wg normalnego schematu. U dzieci w wieku 12-23 mies. zaleca się dwie dawki szczepionki. U dzieci w wieku > 24 mies. zaleca się jedną dawkę szczepionki, a u dzieci z występującymi czynnikami ryzyka IChP - dwie dawki w odstępach co 8 tyg.</p> <p>Zaleca się, by dzieci w wieku < 24 mies. wcześniej szczepione więcej niż 1 dawką PCV-7 zakończyły pełen cykl szczepienia PCV-13. U dzieci zaszczepionych trzema dawkami PCV-7 zaleca się dawkę uzupełniającą PCV-13.</p> <p>Ponieważ szczepionka PCV-13 została zarejestrowana przez FDA wyłącznie na podstawie badań klinicznych immunogenności i bezpieczeństwa zaleca się monitorowanie efektywności i bezpieczeństwa szczepionki po wprowadzeniu na rynek.</p>

Organizacja	Rok publikacji	Zalecenia
Rekomendacje polskich ekspertów w dziedzinie chorób zakaźnych ¹⁵	2011	<p>Zaleca się stosowanie szczepionki PHiD-CV i PCV-13 w immunoprofilaktyce zakażeń wywołanych przez <i>S. pneumoniae</i>. Obie szczepionki zalecane są do czynnego uodpornienia przeciwko IChP i OZUŚ u niemowląt i dzieci od 6. tyg. do 5. r.ż..</p> <p>Schemat szczepienia PCV-13 zalecany przez producenta szczepionki, ACIP i Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci w wieku 6 tyg. do 6 mies.: trzy dawki PCV-13 w odstępach nie mniejszych niż miesiąc i dawka przypominająca między 11. a 15. m.ż., • dzieci w wieku od 7 do 11 mies.: dwie dawki PCV13 w odstępach nie mniejszych niż 2 miesiące i dawka przypominająca między 11. a 15. m.ż., • dzieci w wieku od 12 do 23 mies.: dwie dawki PCV13 w odstępach nie mniejszych niż dwa miesiące, • dzieci w wieku od 2 do 5 lat: jedna dawka szczepionki PCV-13. <p>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.</p> <p>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.</p>

Tab. 5. Zestawienie wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności PCV-7– przeglądów systematycznych i metaanaliz.

Badanie wtórne	Podtyp badania*	Wnioski autorów opracowania
Beutels 2006 ¹⁹	1 B	<p>Podczas gdy niektóre zagadnienia, takie jak: wpływ PCV-7 na nosicielstwo nosogardłowe, oporność antybiotykową, odporność krzyżową, wymianę serotypów mogą być przedmiotem dyskusji i wymagają analizy danych z populacji objętych powszechnymi szczepieniami obowiązkowymi, nie podlega dyskusji skuteczność PCV-7 w ograniczaniu infekcji pneumokokowych i ich powikłań, zarówno u szczepionych, jak i nie zaszczepionych i nie budzi wątpliwości dobra tolerancja i bezpieczeństwo szczepionki.</p> <p>KCE (Belgian Health Care Knowledge Centre) rekomenduje wprowadzenie powszechnych szczepień obowiązkowych szczepionką PCV-7, przy użyciu schematu 2+1, z wstrzyknięciami w 2., 3. i 15. miesiącu życia</p>
Chang 2009 ¹⁸ (przegląd Cochrane Collaboration)	1 B	<p>Nie odnaleziono randomizowanych badań skuteczności szczepionek pneumokokowych (w tym PCV-7) w zapobieganiu rozstrzeni oskrzeli.</p>
DeStefano 2008 ²¹	1 B	<p>Przegląd systematyczny bezpieczeństwa PCV-7 i innych skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom, obejmujący 42 badania.</p> <p>Dane z niektórych badań randomizowanych mogą wskazywać, że PCV-7 może wiązać się z większą liczbą reakcji miejscowych i gorączek niż inne szczepionki komparatory, ale reakcje te są łagodne i o samoograniczającym charakterze. PCV-7 nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ciężkich reakcji miejscowych i wysokich gorączek.</p> <p>W największym badaniu dotyczącym PCV-7 i jednym dotyczącym PCV-9 stwierdzono wzrost ryzyka hospitalizacji z powodu reaktywnych chorób dróg oddechowych, w tym astmy. W kolejnym dużym badaniu PCV-9 stwierdzono brak zwiększonego ryzyka astmy.</p> <p>Autorzy przeglądu konkludują, że nie stwierdzili żadnych poważnych działań niepożądanych dotyczących PCV-7, z możliwym wyjątkiem reaktywnej choroby dróg oddechowych, co wymaga dalszej obserwacji.</p>

Badanie wtórne	Podtyp badania*	Wnioski autorów opracowania
Jansen 2009¹⁷ <i>(przegląd Cochrane Collaboration)</i>	1 B	<p>Do przeglądu włączono 8 publikacji dotyczących 7 badań klinicznych w tym trzy dotyczące stosowania PCV-7 w profilaktyce ostrego zapalenia ucha środkowego u dzieci w wieku poniżej 2 lat.</p> <p>Autorzy przeglądu nie przeprowadzili metaanalizy ze względu na znaczną niejednorodność pomiędzy badaniami klinicznymi wynikającą z różnic w populacji, nośnika szczepionki oraz ocenianych punktów końcowych.</p> <p>PCV-7 redukuje ryzyko wystąpienia ZUS bez względu na czynnik etiologiczny (od 6% do 7%), pneumokokowego ZUS (od 25% do 34%) i ZUS spowodowanym przez serotypy szczepionkowe (od 56% do 67%). Badania wskazują na skuteczność ochronną PCV-7 względem serotypów reagujących krzyżowo z serotypami szczepionkowymi. Wykazano nieistotny statystycznie wzrost ryzyka ostrego zapalenia ucha środkowego spowodowanego przez serotypy inne niż szczepionkowe bądź reagujące krzyżowo ze szczepionkowymi. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu nawracającemu ZUS, bez względu na przyczynę, wyniosła 9%.</p>
Lucero 2009¹⁶ <i>(przegląd Cochrane Collaboration)</i>	1 A	<p>Zidentyfikowano 11 publikacji dotyczących 6 randomizowanych badań klinicznych w tym trzech PCV-7. Do przeglądu włączono również analizę post-hoc Hansen 2006, w której powtórzono analizę radiogramów z badania klinicznego PCV-7 stosując kryteria rozpoznania pneumonii pneumokokowej wg WHO.</p> <p>Wyniki metaanalizy, do której włączono dzieci HIV-1 negatywne z bad. PCV-9, przeprowadzonego w Afryce Południowej oraz szczepionych 11Pn-PD wskazały na skuteczność szczepionki PCV względem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IChP powodowanej przez serotypy szczepionkowe na poziomie 80% (95%CI: 58; 90), - IChP powodowanej przez wszystkie serotypy na poziomie 58% (95%CI: 29; 75), - zapalenia płuc wg. kryteriów rozpoznania radiologicznego WHO na poziomie 19% (95%CI: 0; 44), - zapalenia płuc rozpoznanego klinicznie na poziomie 6% (95%CI: 2; 9).

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie wtórne	Podtyp badania*	Wnioski autorów opracowania
Pavia 2009 ²²	I A	<p>Do przeglądu włączono 9 publikacji z czego 6 dotyczących skuteczności PCV-7 u dzieci w wieku do 2 lat.</p> <p>Wyniki metaanalizy wskazują na skuteczność szczepionki PCV-7 pod względem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IChP powodowanej przez serotypy szczepionkowe na poziomie 89%** (95%CI: 73; 96), - IChP powodowanej przez wszystkie serotypy na poziomie 74% (95%CI: 54; 85), - ZUŚ powodowanego przez serotypy szczepionkowe na poziomie 55%** (95%CI: 43; 64), - ZUŚ bez względu na etiologię na poziomie 6%** (95%CI: 4; 9), - nawracającego ZUŚ na poziomie 9%** (95%CI: 4; 14), - implantacji dreniku tympanostomijnego na poziomie 20%** (95%CI: 4; 34), - ZUŚ powodowanego przez wszystkie serotypy na poziomie 29% (95%CI: 20; 38), - pierwszego epizodu ZUŚ na poziomie 51% (95%CI: 42; 59)

Badanie wtórne	Podtyp badania*	Wnioski autorów opracowania
<p>Prescrire International 2006²⁰</p>	<p>I B</p>	<p>PCV-7 redukuje ryzyko inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) powodowanej przez serotypy zawarte w szczepionce o około 80 – 90%, a w konsekwencji zmniejsza ryzyko IChP powodowanej przez jakikolwiek serotyp o 60 do 70%.</p> <p>W Stanach Zjednoczonych od czasu wprowadzenia programu powszechnych szczepień obowiązkowych u dzieci do 2. roku życia, śmiertelność z powodu IChP spadła o około 1 na 200 000 dzieci.† Szczepienie dzieci wydaje się redukować cyrkulację <i>Streptococcus pneumoniae</i> u nieszczepionych, głównie dorosłych po 50. r.ż.. Istnieją dowody na wzrost udziału serotypów nie zawartych w szczepionce, ale efekt tej jest mały.</p> <p>Skuteczność PCV-7 w zapobieganiu ostrego zapalenia ucha środkowego, która była przedmiotem kilku badań, wydaje się być minimalna do nieobserwowalnej.</p> <p>Działania niepożądane PCV-7 są podobne do obserwowanych po innych często stosowanych szczepionkach i obejmują: gorączkę, rumień, pokrzywkę, reakcje w miejscu iniekcji, niepokój. Odnotowane poważne reakcje alergiczne występują z częstością ok. 1 na 500 000 zaszczepionych dzieci.</p> <p>Wprowadzenie powszechnych szczepień PCV-7 u dzieci we Francji pozwoliłoby na uniknięcie ok. 12 zgonów, kilkudziesięciu przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oraz kilkuset hospitalizacji rocznie, za cenę jednej poważnej reakcji alergicznej.</p> <p>Stosunek ryzyka do korzyści (ang. <i>risk-benefit ratio</i>) stosowania PCV-7 jest bardzo korzystny u dzieci z grup ryzyka IChP oraz korzystny u pozostałych dzieci. Powszechne szczepienia PCV-7 powinny być dostępne dla wszystkich dzieci od 2 miesiąca życia.</p>
<p>* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab. 2. ** wynik dla populacji ITT</p>		

† W Polsce odpowiadałoby to redukcji o ok. od 9 do 10 zgonów rocznie (przyp. autorów).

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje bez dostępnych abstraktów oraz napisane w językach innych niż polski, angielski, francuski i niemiecki.

Wyniki przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa PCV-13

Zidentyfikowano 36 prac, w tym 32 artykuły z czasopism recenzowanych, 3 raporty Food and Drug Administration (FDA) oraz 1 raport European Medicines Agency (EMA). Do przeglądu włączono jedno badanie, którego wyniki opublikowano wyłącznie na stronie rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov.

Nie odnaleziono randomizowanych badań dotyczących skuteczności klinicznej PCV-13, spełniających predefiniowane kryteria. Wszystkie z odnalezionych badań klinicznych dotyczyły immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki PCV-13.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa PCV-13 zakwalifikowano:

- 14 badań opublikowanych w czasopismach recenzowanych^{24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37} oraz
- 1 badanie opublikowane na stronie clinicaltrials.gov,³⁸
- 3 raporty FDA^{80,39,40} i 1 raport EMA⁴¹ zawierające analizę i podsumowanie wyników immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13.

Ponieważ nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej PCV-13, informacyjnie przytoczono analizę immunogenności szczepionki przeprowadzoną przez EMA i uzupełnioną o dane z dokumentów rejestracyjnych FDA.

Wszystkie odnalezione badania kliniczne stanowiły źródło danych o bezpieczeństwie PCV-13 w porównaniu z PCV-7. Jeżeli była taka konieczność dane z publikacji w czasopismach recenzowanych uzupełniano informacjami opublikowanymi na stronie rejestru badań klinicznych (clinicaltrials.gov).

Listę publikacji pierwotnych włączonych do opracowania zawiera aneks 8.10.

Oboje analityków było zgodnych co do wszystkich badań z zakwalifikowanej listy.

Ze względu na brak badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej PCV-13 przeszukano abstrakty konferencyjne zaprezentowane w latach 2011-2013 na europejskich, amerykańskich oraz międzynarodowych konferencjach. Metodykę i wyniki przeglądu doniesień konferencyjnych przedstawiono w aneksie 8.16.

Wyniki przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa PCV-7

Zidentyfikowano 58 prac, w tym 55 artykułów z czasopism recenzowanych oraz 3 raporty Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov/cber/>), których pełne teksty

oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z przeglądu. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawia Ryc. 2.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego skuteczności[‡] oraz bezpieczeństwa PCV-7 w randomizowanych badaniach klinicznych zakwalifikowano 21 publikacji, w tym:

- 8 artykułów z czasopism recenzowanych dotyczących trzech kluczowych dla rejestracji szczepionki badań klinicznych III fazy: NCKP,^{42,43,44,45} FinOM^{46,47} i O'Brien 2003,^{48,49}
- 10 artykułów z czasopism recenzowanych dotyczących 9 randomizowanych badań klinicznych immunogenności i bezpieczeństwa PCV-7 (włączone tylko do przeglądu bezpieczeństwa PCV-7; aneks 8.14),^{50,51,52,53,54,55,56,57,58,59}
- 3 raporty FDA zawierające uzupełnienie danych z badań klinicznych III fazy.^{60,61,62}

Największe z opublikowanych badań skuteczności, nazywane ze względu na sieć placówek medycznych, w których zostało zrealizowane - *North California Kaiser Permanente study (NCKP)* zostało opisane w czterech kolejnych artykułach: Black 2000⁴² – pierwotnej publikacji dotyczącej wyników klinicznych badania, w szczególności skuteczności w odniesieniu do inwazyjnej choroby pneumokokowej, Black 2002a⁴³ – publikacji dotyczącej skuteczności w odniesieniu do zapaleń płuc, Shinefield 2002⁴⁴ – analizie skuteczności i bezpieczeństwa PCV-7 w subpopulacjach wcześniaków i dzieci z niską urodzeniową masą ciała, Shinefield 1999⁴⁵ – analizie immunogenności i częstości występowania lokalnych i uogólnionych działań niepożądanych w subpopulacji uczestników badania NCKP.

Dane dotyczące drugiego z badań klinicznych skuteczności PCV-7 - Finnish Otitis Media study (FinOM), pochodziły z dwóch publikacji: Eskola 2001⁴⁶ (pierwotna publikacja wyników) oraz Palmu 2004⁴⁷ (wyniki przedłużonej obserwacji metodą otwartą).

Dane dotyczące trzeciego badania skuteczności PCV-7, przeprowadzonego wśród Indian z rezerwatów Navajo oraz White Mountain Apache (O'Brien 2003), także pochodziły z dwóch publikacji: Moulton 2001⁴⁸ (projekt i protokół badania odnaleziony w referencji jednego z doniesień) oraz O'Brien 2003⁴⁹ (pierwotna publikacja wyników).

Dodatkowe źródło danych o bezpieczeństwie, stanowiło 10 artykułów dotyczących badań z randomizacją immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki PCV-7 (Rennels 1998,⁵⁰ Choo 2000,⁵¹ Reinert 2003,⁵² Schmitt 2003,⁵³ Tichmann-Schumann 2005,⁵⁴ Black 2006,⁵⁵ Knuf 2006,⁵⁶ Scheifele 2006,⁵⁷ Li 2008⁵⁸, Wysocki 2010⁵⁹), w których lokalne i uogólnione działania niepożądane były raportowane w powiązaniu z dawką szczepionki, po której wystąpiły.

[‡] Bezpośredniej skuteczności klinicznej (przyp. autorów). Skuteczność pośrednią (grupową; ang. *herd immunity*) omówiono w aneksie 6.5.

Wśród zakwalifikowanych raportów FDA znalazły się: przegląd kliniczny⁶⁰ oraz przegląd statystyczny badań,⁶¹ które zawierały dodatkowe informacje o badaniu NCKP oraz przegląd FDA związany z rozszerzeniem wskazań do stosowania PCV-7 o zapalenie ucha środkowego⁶² (dodatkowe dane z badań NCKP i FinOM).

Wykorzystano wszystkie badania z najwyższego poziomu klasyfikacji spełniające kryteria włączenia, opublikowane w formie artykułów pełnotekstowych, bądź raportów FDA i uzyskano pełną zgodność między analitykami dokonującymi selekcji doniesień.

Listę publikacji pierwotnych włączonych do opracowania zawiera aneks 8.12.

Oboje analityków było zgodnych co do wszystkich badań z zakwalifikowanej listy.

Wyniki przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa PHiD-CV

W toku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność szczepionki dziesięciowalentnej ze szczepionką trzynasto- lub siedmiowalentną. Z tego względu do przeglądu włączono badania dotyczące skuteczności PHiD-CV w porównaniu ze szczepionką kontrolną (HBV/HAV) oraz badania bezpieczeństwa i immunogenności w porównaniu ze szczepionką PCV-7.

Zidentyfikowano 29 prac, w tym 16 artykułów z czasopism recenzowanych oraz 13 raportów z wynikami badań opublikowanych przez producenta szczepionki Synflorix®, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z przeglądu. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawia Ryc. 3.

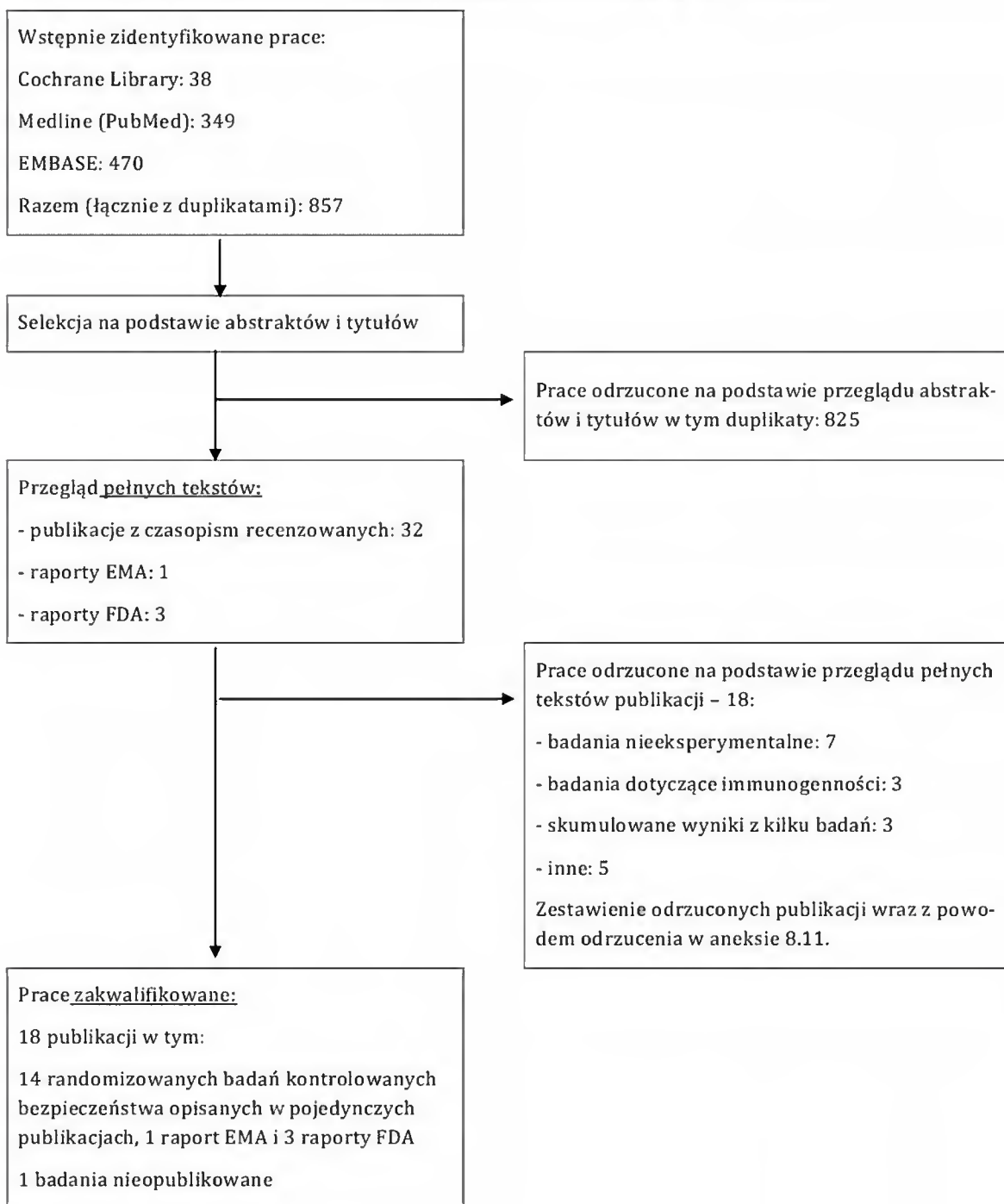
Ostatecznie do przeglądu systematycznego PHiD-CV zakwalifikowano:

- 1 artykuł z czasopisma recenzowanego i 3 raporty opublikowane przez producenta szczepionki Synflorix®, dotyczące dwóch badań skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV: FinIP^{84,85,86} i COMPAS⁸¹
- 2 artykuły z czasopism recenzowanych dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki jedenastowalentnej, będącej szczepionką prototypową dla szczepionki Synflorix®: badanie POET^{82,83}
- 6 badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i immunogenności szczepionki PHiD-CV w porównaniu z PCV-7, opisanych w 8 artykułach z czasopism recenzowanych^{87,88,91,94,96,97,99,102} i w 10 raportach opublikowanych przez producenta szczepionki Synflorix®.^{89,90,92,93,95,98,100,101,103,104}

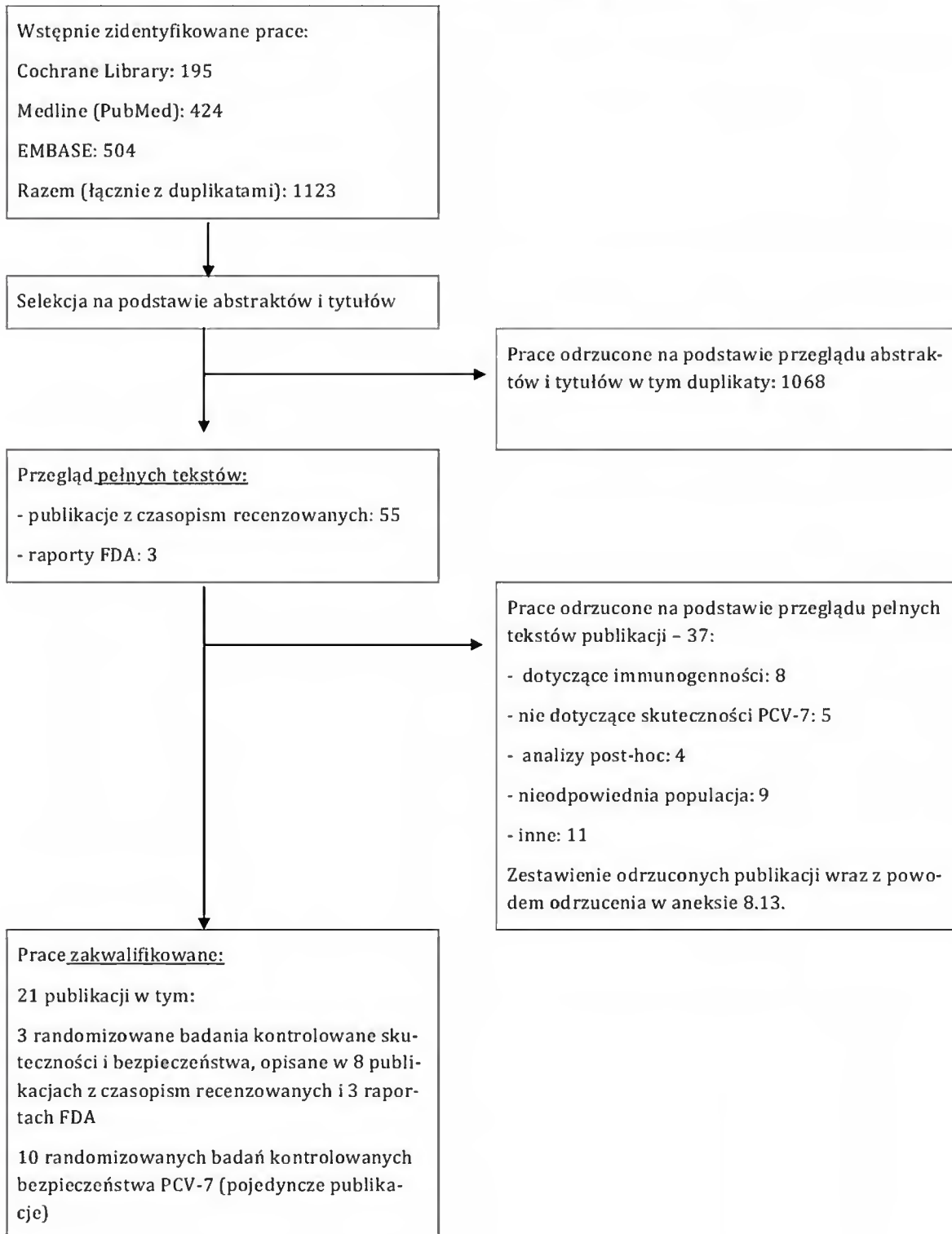
Włączenie badań bezpieczeństwa PHiD-CV w porównaniu z PCV-7 umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego z PCV-13 przez wspólny komparator.

Listę publikacji pierwotnych włączonych do opracowania zawiera aneks 8.14.

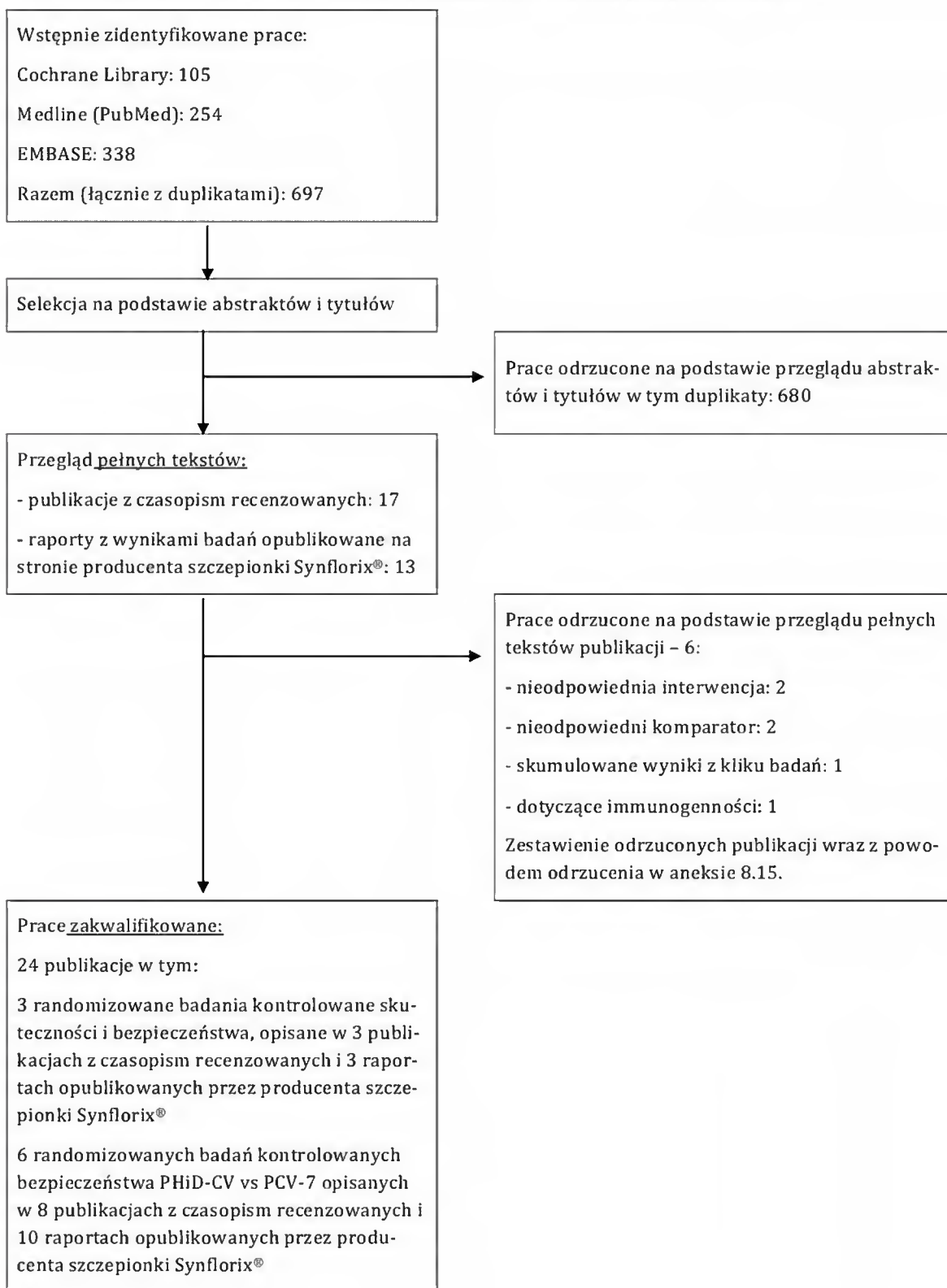
Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa PCV-13 (diagram QUOROM).



Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa PCV-7 (diagram QUOROM).



Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa PHiD-CV (diagram QUOROM).



4.2.1 Badania wykluczone z przeglądu systematycznego

Do przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa PCV-13 nie włączono badań obserwacyjnych (van der Linden 2012,⁶³ Esposito 2012,⁶⁴ Hortal 2012,⁶⁵ Miller 2011,⁶⁶ Singleton 2012⁶⁷, Kaplan 2013,¹¹⁷ Picazo 2013¹¹⁸) ze względu na zbyt krótki okres obserwacji po wprowadzeniu szczepionki PCV-13 (od 0,5 do 1,5 roku) i/lub brak analizy w populacji dzieci szczepionych wyłącznie PCV-13. Wykluczono również badanie Cohen 2012,⁶⁸ dotyczące nosicielstwa nosogardłowego u dzieci z ostrym zapaleniem ucha środkowego po wprowadzeniu powszechnych szczepień we Francji oraz randomizowane badania kliniczne dotyczące nosicielstwa przeprowadzonego w Izraelu (Dagan 2013⁶⁹). Wyniki wybranych badań przytoczono w dyskusji jako dowody efektywności praktycznej (rozdz. 6.4). Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego PCV-13 zestawiono w aneksie 8.11.

Do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa PCV-7 nie włączono publikacji analiz post-hoc dotyczących danych z randomizowanych badań klinicznych (analiz nie planowanych prospektywnie, np. opartych na modelach Coxa), w tym publikacji: Fireman 2003⁷⁰, Straetemans 2003⁷¹ i O'Brien 2008⁷² - analiz post-hoc skuteczności PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego, odpowiednio w badaniu NCKP, FinOM (wysiękowego ZUS) i O'Brien 2003. Przytoczono wyniki, ale nie włączano do metaanalizy, publikacji Hansen 2006⁷³ - analizy post-hoc, w której oceny radiogramów klatki piersiowej z badania NCKP dokonywało dwóch przeszkolonych radiologów, w oparciu o wytyczne WHO⁷⁴ (w publikacji pierwotnej radiogramy klatki piersiowej oceniało ponad 300 różnych radiologów, w oparciu o nie ujednoczone kryteria). Nie włączono również badań dotyczących dzieci z innych populacji niż populacja ogólna (np. z asplenią, nawrotowym lub wysiękowym zapaleniem ucha środkowego) lub w sytuacji gdy dzieci te nie były szczepione według podstawowego schematu szczepień w 1. roku życia, tylko w wieku późniejszym (pomiędzy drugim, a ósmym rokiem życia).^{75,76,77,78}

Badania pierwotne wykluczone z przeglądu systematycznego wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w aneksie 8.13.

4.2.2 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego

Nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej PCV-13. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do przeglądu bezpieczeństwa PCV-13 i PCV-7 zestawiono odpowiednio w Tab. 7 i Tab. 8. Zestawienie charakterystyki badań klinicznych skuteczności i bezpieczeństwa PCV-7 włączonych do przeglądu przedstawiono w tabeli Tab. 6.

Badania dotyczące immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13

Wszystkie zakwalifikowane badania dotyczące immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 miały charakter badań randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Każde badanie przeprowadzono w jednym kraju w wielu ośrodkach - od 2

w badaniu Huang 2012 do 80 w badaniu Payton 2013. Większość zakwalifikowanych badań PCV-13 przeprowadzono w Europie Zachodniej (7 badań), a pozostałe w Stanach Zjednoczonych (3 badania), Kanadzie, Brazylii, Tajwanie, Korei, Indiach i Japonii. Liczba zrandomizowanych dzieci wahała się od około 200 (Huang 2012, Kim 2013) do 1700 (Payton 2013). W większości włączonych badań zastosowano czterodawkowy schemat szczepienia PCV-13 z wyjątkiem dwóch badań, gdzie zastosowano trzydawkowy schemat (Esposito 2010 i Snape 2010). Poszczególne badania różniły się nieznacznie czasem podania poszczególnych dawek szczepionki. Do większości badań zakwalifikowano dzieci w wieku do dwóch miesięcy, z wyjątkiem badania Esposito 2010 (do 3. m.ż.) i NCT01200368 (od 3. do 6. m.ż.). Z analizy wykluczono jedną grupę z badania Grimpel 2011, która po otrzymaniu PCV-7 w cyklu podstawowym otrzymała dawkę uzupełniającą PCV-13 (N=144), oraz grupę z badania NCT01200368, która była doszczepiana PCV-7 (catch-up PCV-7, N=184).

Badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa PCV-7

Dwa badania dotyczące skuteczności PCV-7 miały charakter typowych badań z randomizacją (NCKP, FinOM), trzecie – O'Brien 2003 - było badaniem klasterowym, w którym jednostkę randomizacji stanowiły dobrze zdefiniowane i oddzielone od siebie społeczności, skupione wokół wspólnych przedszkoli, szkół lub miasteczek.⁴⁸ Wszystkie badania immunogenności i bezpieczeństwa PCV-7 były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z wyjątkiem badania Scheifele 2006,⁵⁷ w którym zaślepieni byli oceniający wyniki końcowe. Wszystkie zakwalifikowane badania miały charakter prób wieloośrodkowych, a liczba ośrodków wahała się od dwóch (Choo 2000, Scheifele 2006) do 37 (Payton 2013). Żadne z badań nie miało charakteru międzynarodowego. Dwa z trzech badań skuteczności PCV-7 zrealizowano w Stanach Zjednoczonych, trzecie – w Finlandii (*Finnish Otitis Media Vaccine Trial*). Większość badań immunogenności i bezpieczeństwa przeprowadzono w Europie – w Niemczech (3 badania), po jednym we Francji, Wielkiej Brytanii i Polsce. Pozostałe badania przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych (2 badania), Kanadzie i Chinach.

Liczba zrandomizowanych pacjentów wahała się od około 200 (Reinert 2003, Rennels 1998, Schmitt 2003), do ponad 37 tys. w badaniu NCKP. Do wszystkich badań kwalifikowano zdrowe dzieci z populacji ogólnej, w wieku do 2 miesiąca życia. Wyjątek stanowiło badanie O'Brien 2003, gdzie okres kwalifikacji do badania został przedłużony do 24. miesiąca życia. Z badania O'Brien 2003 do metaanalizy włączono tylko wyniki dzieci w wieku do 6. miesiąca życia w momencie rozpoczęcia szczepień, które przeszły podstawowy cykl szczepień tzw. populacja „*primary efficacy*”.

We wszystkich włączonych badaniach stosowano czterodawkowy schemat szczepienia PCV-7. Poszczególne badania różniły się nieznacznie czasem podania poszczególnych dawek szczepionki. W badaniach dotyczących skuteczności klinicznej PCV-7 - NCKP, O'Brien 2003 i Rennels 1998 - komparator stanowiła eksperymentalna szczepionka

przeciwno meningokokom typu C, w badaniu FinOM – szczepionka przeciw wirusowi HBV, w pozostałych „nie szczepienie”.

Badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa PHiD-CV


Do przeglądu systematycznego włączono dwa badania skuteczności PHiD-CV (badanie FinIP i badanie COMPAS) oraz jedno badanie dotyczące skuteczności szczepionki jedenastowalentnej (11Pn-PD – badanie POET), będącej szczepionką prototypową dla obecnie zarejestrowanej szczepionki Synflorix®. Szczepionka jedenastowalentna zawiera 10 serotypów zawartych obecnie w szczepionce Synflorix® oraz serotyp 3. Wszystkie serotypy szczepionki 11Pn-PD skoniugowane zostały z białkiem nośnikowym D, pochodzącym z bezotczkowych szczepów *Haemophilus influenzae*.¹⁰⁵ Badania COMPAS i POET miały charakter badań z randomizacją, badanie FinIP było badaniem z randomizacją klasterową. Komparatorem w poszczególnych badaniach była szczepionka przeciwko wirusowi HBV (COMPAS, POET) oraz HBV/HAV (FinIP).

Badanie FinIP i POET były badaniami przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby, natomiast badanie COMPAS przeprowadzono z zaślepieniem obserwatora. Większość badań dotyczących bezpieczeństwa PHiD-CV w porównaniu z PCV-7 było przeprowadzonych z pojedynczą ślepą próbą z wyjątkiem badania Bernal 2009 i Wysocki 2009, które przeprowadzono odpowiednio jako podwójnie zaślepioną i otwartą próbę kliniczną. Wszystkie badania z wyjątkiem badania van den Bergh 2011 miały charakter prób wielośrodkowych, a liczba ośrodków wahała się od 7 w badaniu Bernal 2009 do 651 w badaniu FinIP.

Połowa badań miała charakter badań międzynarodowych. Badanie COMPAS dotyczyło populacji dzieci z Ameryki Południowej (Argentyna, Panama, Kolumbia) natomiast badanie Kim 2011 – z Azji (Korea). Pozostałe badania, przeprowadzono na terenie Europy, w tym dwa badania skuteczności – POET (Czechy i Słowacja) i FinIP (Finlandia).

Liczba zrandomizowanych pacjentów wahała się od ok. 130 w badaniu Knuf 2012 do ponad 47000 w badaniu FinIP. W badaniu COMPAS skuteczność szczepionki jedenastowalentnej w zapobieganiu zapalenia ucha środkowego oceniono w populacji dzieci pochodzących wyłącznie z Panamy (N=5989), natomiast skuteczność w zapobieganiu IChP i zapaleniu płuc – w całej zrandomizowanej populacji. W ramach badania FinIP skuteczność szczepionki dziesięciowalentnej względem braku szczepienia przeciwko pneumokokom oceniono wśród dzieci włączonych wyłącznie w 15 ośrodkach (wyniki opublikowane przez producenta szczepionki - 11259, N=6177), natomiast skuteczność w zapobieganiu IChP w całej zrandomizowanej populacji.

Do większości badań włączano dzieci w wieku do 2.-5. miesiąca życia. Wyjątek stanowiło badanie FinIP, gdzie okres kwalifikacji do badania został przedłużony do 18. miesiąca życia. Z badania FinIP do analizy włączono tylko wyniki dzieci, które przeszły cały podstawowy cykl szczepień (populacja dzieci włączona do badania przed 7. m.ż.). We wszystkich badaniach zastosowano czterodawkowy schemat szczepienia (3+1), a w badaniu FinIP dodatkowo schemat trójdawkowy (2+1). W badaniu Knuf 2012 czwartą



dawkę zastąpiono 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciwko pneumokokom. W badaniu Vesicari 2009 u części dzieci (N=92), które otrzymały w podstawowym cyklu szczepień PCV-7 czwartą dawkę stanowiło szczepienie PHiD-CV.

Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych zarówno do przeglądu skuteczności, jak i bezpieczeństwa szczepionki PCV-7.

Badanie	Publikacje	Lokalizacja i liczba ośrodków	Populacja (N)	Interwencja (N)	Komparator (N)	Szczepionki podawane równolegle	Czas obserwacji	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
Nothern California Kaiser Permanente	Black 2000 ⁴² Black 2002 ⁴³ Shinefield 2002 ⁴⁴ Shinefield 1999 ⁴⁵	Stany Zjednoczone, Kalifornia (23 ośrodki medyczne Kaiser Permanente)	zdrowe niemowlęta do 2. m.ż. (37 868)	PCV-7 4 dawki: 2., 4., 6. i 12.-15. m.ż. (18 927)	szczepionka przeciwko meningokokom typu C skoniugowaną z białkiem CRM-197 (18 941)	DTwP-Hib OPV później: DtaP IPV ponadto: H8V MMR ospa	Do 20.04.1999.	wiełośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, badanie III fazy	II A
Finnish Otitis Media Vaccine Trial (Eskola 2001)	Eskola 2001 ⁴⁶ Palmu 2004 ⁴⁷	Finlandia (okręg Tampere, Kangasala i Nokia) 8 ośrodków	zdrowe niemowlęta do 2. m.ż. (1662)	1. interwencja: PCV-7 4 dawki: 2., 4., 6. i 12. m.ż. (831) 2. Interwencja: (opis w publikacji Kilpi 2003 ⁷⁹): PncOMPC (835)	szczepionka przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu 8 4 dawki: 2., 4., 6. i 12. m.ż. (831)	DTwP Hib IPV MMR	Do 12 miesięcy od ostatniej dawki szczepionki. Kontrola w 2., 4., 6., 7., 12., 13. i 24. m.ż. Dodatkowa kontrola w 4.-5. r.ż. (otwarta faza badania); opis w publikacji Palmu 2004 ⁴⁷	Wiełośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, badanie III fazy	II A

Badanie	Publikacje	Lokalizacja i liczba ośrodków	Populacja (N)	Interwencja (N)	Komparator (N)	Szczepionki podawane równolegle	Czas obserwacji	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
O'Brien 2003	Moulton 2001 ⁴⁸ O'Brien 2003 ⁴⁹	Stany Zjednoczone, rezerwy Indian Navajo i White Mountain Apache 30 ośrodków	dzieci w wieku od 6 tyg. Do 24 m.ż., z rezerwów indiańskich Navajo i White Mountain Apache (B 292)	PCV-7 u dzieci < 7 m.ż. w momencie rozpoczęcia szczepienia - 4 dawki; u dzieci w 7.-11. m.ż. - 3 dawki; u dzieci w 12.-23. m.ż. - 2 dawki (4 165)	szczepionka przeciwko meningokokom typu C skoniugowaną z białkiem CRM-197 (3 926)	HBV Hib DtaP IPV lub OPV MMR ospa	do 31.05.2000 lub zgonu	badanie kliniczne z randomizacją grupową (klastrowe), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, badanie III fazy	II A

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab. 2.

DTwP - szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (pełnokomórkowa)

DtaP - szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa, czyli acelularna)

OPV - doustna szczepionka przeciwko polio

IPV - inaktywowana szczepionka przeciwko polio

Hib - szczepionka przeciwko Haemophilus influenzae typu B

HBV - szczepionka przeciwko zapaleniu wątroby typu B

MMR - szczepionka przeciwko odrze, śwince i różyczce

MnCC - skoniugowaną szczepionka przeciwko meningokokom

PncOMPc - 7-walentna szczepionka przeciwko pneumokokom skoniugowaną z kompleksem białkowym błony zewnętrznej meningokoków (poddawana badaniom klinicznym przez MSD)

Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych tylko do przeglądu bezpieczeństwa szczepionki PCV-13 (badania bez punktów końcowych dotyczących skuteczności).

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Interwencja Schemat dawkowania (N)	Komparatora Schemat dawkowania (N)	Szczepionki podawane równolegle	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
Amdekar 2013 ³⁵	Indie (12)	zdrowe niemowlęta w 6 tyg. życia (709)	PCV-13 1,5; 2,5; 3,5. i 12. m.ż. (354)	PCV-7 1,5; 2,5; 3,5. i 12. m.ż. (355)	DTP-Hib-HBV: 1,5., 2,5.; 3,5. m.ż. OPV : 9. m.ż.	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), prze- prowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A
Bryant 2010 ²⁶	Stany Zjednoczone (26)	zdrowe niemowlęta urodzone po 36 tyg. ciąży (249)	PCV-13: 2., 4., 6. i 12.-15. m.ż (122)	PCV-7: 2., 4., 6. i 12.-15. m.ż (127)	2., 4., 6. m.ż.: DTaP-HBV-IPV, Hib 12.-15. m.ż.: Hib	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), prze- prowadzone metodą podwójnie ślepej próby†	II A
Diez-Domingo 2013 ³⁶	Hiszpania (35)	zdrowe niemowlęta w 2. m.ż. (42-98 dni) (619)	PCV-13: 2., 4., 6. i 15. m.ż. (315)	PCV-7: 2., 4., 6. i 15. m.ż. (304)	2., 4. i 6. m.ż.: TaP, Hib, HBV i IPV 2.,4. i 15. m.ż.: MenC 12. m.ż.: MMR 15. m.ż.: DTap, IPV, and Hib	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), prze- prowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Interwencja Schemat dawkowania (N)	Komparatora Schemat dawkowania (N)	Szczepionki podawane równolegle	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
Esposito 2010 ²⁷	Włochy (9)	zdrowe niemowlęta w 3. m.ż., urodzone po 32 tyg. z masą > 2000g (606)	PCV-13: 3., 5. i 11. m.ż. (303)	PCV-7: 3., 5. i 11. m.ż (303)	3., 5. i 11. m.ż m.ż.: DTaP-HBV- IPV/Hib	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), prze- prowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A
Grimpel 2011 ²⁸	Francja (39)	zdrowe niemowlęta w 2. m.ż. (42-98 tyg) (613)	PCV-13: 2., 3., 4. i 12. m.ż. (304)	PCV-7: 2., 3., i 4. m.ż. (309) a następnie PCV-7 (N=155) lub PCV-13 (N=144) w 12. m.ż	2., 3., 4. i 12. m.ż.: DTaP-Hib- IPV	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 2:1:1), prze- prowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A
Huang 2012 ³²	Taiwan (2)	zdrowe niemowlęta w wieku 42-98 dni (168)	PCV-13: 2., 4., 6. i 15. m.ż. (84)	PCV-7: 2., 4., 6. i 15. m.ż. (84)	2. i 4. m.ż.: DTaP, IPV, Hib 6. m.ż.: DTaP- IPV-Hib, HBV	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), prze- prowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A

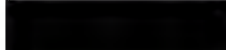
*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	Localizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Interwencja Schemat dawkowania (N)	Komparatora Schemat dawkowania (N)	Szczepionki podawane równolegle	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
Kieninger 2010 ²⁵	Niemcy (56)	zdrowe niemowlęta w wieku 2 mies. (56- 112 dni) (605)	PCV-13: 2., 3., 4. i 11.-12. m.ż. (302)	PCV-7: 2., 3., 4. i 11.-12. m.ż. (303)	2., 3., 4. i 11.-12. m.ż.m.ż.: DTaP- IPV-Hib-Hep B	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), prze- prowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A
Kim 2013 ³³	Korea (6)	zdrowe niemowlęta w wieku 1 mies. (180)	PCV-13 + DTaP jednocza- sowo: 2., 4., 6. i 12. m.ż. (91)	PCV-7 + DTaP jednocza- sowo: 2., 4., 6. i 12. m.ż. (89)	7-21 dni po pierwszej dawce PCV: IPV, Hib 7-21 dni po 3. dawce PCV: HBV	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), prze- prowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A
Martinón- Torres 2012 ²⁹	Hiszpania (23)	zdrowe niemowlęta w wieku 42-98 dni (449)	PCV-13: 2., 4., 6. i 15. m.ż. (223)	PCV-7: 2., 4., 6. i 15. m.ż. (226)	2., 4. i 15. m.ż.: MnCC. 2., 4., 6. i 15. m.ż.: DTaP- HBV-IPV/Hib. 12 m.ż.: MMR	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), prze- prowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Interwencja Schemat dawkowania (N)	Komparatora Schemat dawkowania (N)	Szczepionki podawane równolegle	Metodologia badania	Typ badania wg ACoTM*
NCT01200368 ³⁸	Japonia (32)	zdrowe niemowlęta w 3.-6. m.ż. (551)	1. grupa: PCV-13+ DTaP trzy dawki, pierwsza 3.-6. m.ż., kolejne dwie co 4-8 tyg; 12.-15. m.ż. dawka uzupełniająca (183) 2. grupa: DTaP (catch-up PCV-7) trzy dawki, pierwsza 3.-6. m.ż., kolejne dwie co 4-8 tyg; 12.-15. m.ż. dawka uzupełniająca następująca po pojedynczym podaniu dawki PCV-7 (184)	PCV-7+ DTaP trzy dawki, pierwsza 3.- 6. m.ż., kolejne dwie co 4- 8 tyg; 12.-15. m.ż. dawka uzupełniająca (184)	-	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby [†]	II A
Payton 2013 ³⁷	Stany Zjednoczone (80)	zdrowe niemowlęta w 2. m.ż. (1712)	1. grupa: PCV-13 z serii 1. (489) 2. grupa: PCV-13 z serii 2. (488) 3. grupa: PCV-13 z serii przemysłowej (489) w każdym z ramion PCV-13 podawane w 2., 4., 6. i 12. m.ż.	PCV-7: 2., 4., 6. i 12. m.ż (246)	2., 4. i 6. m.ż.: DTaP-HBV-IPV, Hib 12.-15. m.ż.: MMR, ospa wietrzna, HAV	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 2:2:2:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A

*Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	Localizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Interwencja Schemat dawkowania (N)	Komparatora Schemat dawkowania (N)	Szczepionki podawane równolegle	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
Snape 2010 ³⁰	Wielka Brytania (9)	zdrowe niemowlęta w wieku 6-14 tyg. (286)	PCV-13: 2., 4. i 12. m.ż. (141)	PCV-7: 2., 4. i 12. m.ż. (145)	2., 4. m.ż.: MenC 2., 3. i 4. m.ż.: DTaP-IPV-Hib 12. m.ż.: Hib- MenC	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), prze- prowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A
Vanderkooi 2012 ³¹	Kanada (11)	zdrowe niemowlęta w 2. m.ż. (wiek 42- 98 dni) (603)	PCV-13: 2., 4., 6. i 12. m.ż. (300)	PCV-7: 2., 4., 6. i 12. m.ż. (303)	2., 4. i 6. m.ż.: Hib 2., 6. i 12. m.ż.: MnCC 12. m.ż.: MMR, ospa wietrzna	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), prze- prowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A
Weckx 2012 ³⁴	Brazylia (4)	zdrowe niemowlęta w 1. m.ż. (wiek 28- 54 dni) (354)	PCV-13: 2., 4., 6. i 12. m.ż. (177)	PCV-7: 2., 4., 6. i 12. m.ż. (177)	2., 4., 6. i 12. m.ż.: DTwP-Hib, OPV 2. i 4. m.ż.: ro- tavirus 6. m.ż.: H8V	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), prze- prowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A



Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Interwencja Schemat dawkowania (N)	Komparatora Schemat dawkowania (N)	Szczepionki podawane równolegle	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
Yeh 2010 ²⁴	Stany Zjednoczone (38)	zdrowe niemowlęta w wieku 2 mies. (42- 98 dni) (666)	PCV-13: 2., 4., 6. i 12.-15. m.ż. (334)	PCV-7: 2., 4. 6. i 12.-15. m.ż. (332)	2., 4., 6. m.ż: DTaP-HBV-IPV 12.-15. m.ż: Hib, MMR+ ospa wietrzna, Hib, HAV	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), prze- prowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A
<p>* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009r, Tab. 2. † na podstawie informacji w dokumentacji FDA, str. 1B3⁸⁰ DTaP - szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa, czyli acelularna) DTwP - szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (pełnokomórkowa) HAV - szczepionka przeciwko zapaleniu wątroby typu A HBV - szczepionka przeciwko zapaleniu wątroby typu B Hib - szczepionka przeciwko Haemophilus influenzae typu B IPV - inaktywowana szczepionka przeciwko polio MenC -szczepionka przeciwko zapaleniu opon mózgowych i posocznicy wywołanym przez meningokoki grupy C MMR - szczepionka przeciwko odrze, śwince i różyczce MnCC - skoniugowana szczepionka przeciwko meningokokom DPV - doustna szczepionka przeciwko polio ‡ w grupie DTap zastosowano otwarty schemat badania</p>							

Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna

Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych tylko do przeglądu bezpieczeństwa szczepionki PCV-7 (badania bez punktów końcowych dotyczących skuteczności).

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Interwencja (N)	Komparator (N)	Szczepionki podawane równolegle	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
Black 2006 ⁵⁵	Stany Zjednoczone, Kalifornia Północna (4)	zdrowe dzieci, w wieku 12.-15. m.ż., które otrzymały podstawowe szcze- pienia Hib i PCV-7 (694)	MMR + PCV-7: 12.-15. m.ż. (347)	MMR: 12.-15. m.ż. PCV-7: 6-7 tygodni po MMR (347)	Hib, ospa	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją	II A
Choo 2000 ⁵¹	Wielka Brytania (2)	zdrowe dzieci w wieku 6-10 tyg. (368)	1. interwencja: PCV-7 (prawa noga) DTwP- Hib (lewa noga): 2., 3., 4. m.ż. (124) 2. interwencja: PCV-7-Hib (wspólna iniek- cja, prawa noga) DTwP (lewa noga): 2., 3., 4. m.ż. (124)	DTwP-Hib: 2., 3., 4. m.ż. PCV-7: 5., 6. i 7. m.ż. (120)	OPV: 2., 3. i 4. m.ż. PPV + MMR: 13.- 16. m.ż.	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją	II A
Knuf 2006 ⁵⁶	Niemcy (27)	zdrowe dzieci w wieku 57-112 dni (253)	DtaP-Hib-IPV-Hib + PCV-7: 2., 3., 4. i 12.-15. m.ż. (127)	DtaP-Hib-IPV-Hib: 2., 3., 4. i 12.-15. m.ż. (126)	-	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją	II A

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Interwencja (N)	Komparator (N)	Szczepionki podawane równolegle	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
Li 2008 ⁵⁸	Chiny (800)	zdrowe, 561n56kie dzieci w wieku 3-4 mies. (90-120 dni) (800)	1. interwencja: PCV-7: 3., 4. i 5. m.ż. DtaP: 7 dni po PCV-7 (300) 2. interwencja: PCV-7 + DtaP: 3., 4. i 5. m.ż. (300)	DtaP: 3., 4. i 5. m.ż. (200)	-	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją	II A
Reinert 2003 ⁵²	Francja (12 praktyk pedia- trycznych)	zdrowe dzieci, uro- dzone w terminie (od 37 Hbd), w wieku 7-11 tyg. (157)	PCV-7 + DTP-Polio-Hib: 2., 3. i 4. m.ż. (78)	DTP-Polio-Hib (79)	-	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją	II A
Rennels 1998 ⁵⁰	Stany Zjednoczone (4)	zdrowe dzieci w 2. m.ż. (212)	PCV-7: 2., 4., 6. i 12.-15. m.ż. (106)	MnCC: 2., 4., 6. i 12.-15. m.ż. (106)	-	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją	II A
Scheifele 2006 ⁵⁷	Kanada (2)	zdrowe dzieci w 2. m.ż. (376)	DtaP-IPV-Hib + HSV + PCV- 7 jednocześnie: 2., 4. i 6. m.ż. (252)	DtaP-IPV-Hib + HBV: 2., 4. i 6. m.ż. PCV-7: 3., 5. i 7. m.ż. (124)	-	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, zaślepienie oceniają- cego wyniki badania	II A
Schmitt 2003 ⁵³	Niemcy (11)	zdrowe dzieci w wieku 57-112 dni (231)	PCV-7 + DtaP-IPV-Hib-HBV jednocześnie: 2., 3., 4. i 11.-15. m.ż. (118)	DtaP-IPV-Hib-HBV: 2., 3., 4. i 11.-15. m.ż. PCV-7: 6., 7., 8. i 11.-15. m.ż. (113)	-	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją	II A

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	Localizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Interwencja (N)	Komparator (N)	Szczepionki podawane równolegle	Metadologia badania	Typ badania wg AOTM*
Tichmann-Schumann 2005 ⁵⁴	Niemcy (37)	zdrowe dzieci, urodzone w terminie, w wieku 8-16 tyg. (345)	Infanrix Hexa (GSK) + PCV-7 podawane jednocześnie w 2., 3., 4., i 11.-14. m.ż. (175)	Infanrix Hexa (GSK) w 2., 3., 4., i 11.-14. m.ż. PCV-7: pomiędzy 7. a 11. m.ż. (170)	-	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją metodą otwartą	II A
Wysocki 2010 ⁵⁹	Polska (10)	zdrowe dzieci w wieku 42-63 dni w momencie szczepienia (711)	PCV7: 2., 3,5; 6; 12. m.ż. + MnCC: 2., 6. i 12. m.ż. (266)	1. interwencja: PCV7: 2.; 3,5; 6; 12. m.ż. (268) 2. interwencja: MnCC: 2., 6. i 12. m.ż. (178)	DtaP- HBVIPV/Hib: 2, 3,5 i 6. m.ż.	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją metodą otwartą	II A

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab. 2.
** uzupełniono na podstawie dokumentacji FDA (przypis)
DTaP - szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa, czyli acelularna)
DTwP - szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (pełnokomórkowa)
HBV - szczepionka przeciwko zapaleniu wątroby typu B
Hib - szczepionka przeciwko Haemophilus influenzae typu B
IPV - inaktywowana szczepionka przeciwko polio
MMR - szczepionka przeciwko odrze, śwince i różyczce
MnCC - skoniugowaną szczepionka przeciwko meningokokom
OPV - doustna szczepionka przeciwko polio
PncOMP - 7-walentna szczepionka przeciwko pneumokokom skoniugowaną z kompleksem białkowym błony zewnętrznej meningokoków (poddawana badaniom klinicznym przez MSD)



Tab. 9. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV.

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Interwencja schemat dawkowania (N)	Komparator schemat dawkowania (N)	Szczepionki podawane równolegle	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
Badania włączone do przeglądu skuteczności klinicznej							
COMPAS ⁸¹	Argentyna, Panama, Kolumbia (61)	zdrowe dzieci między 6. - 16. tyg. ż. (23738)	PHiD-CV: 2., 4., 6. i 15.-18. m.ż. (11875)	HBV: 2., 4., 6. i 15.-18. m.ż. (11863)	DTPa-HBV-IPV/Hib: 2., 4., 6. m.ż. DTPa-IPV/Hib: 15.-18. m.ż.	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą zaslepienia obserwatora	II A
Pneumococcal Otitis Efficacy Trial (POET) Prymula 2006 ⁸² , Prymula 2008 ⁸³	Czechy, Słowacja (50)	zdrowe dzieci od 6 tyg.ż. do 5. m.ż (496B)	11Pn-PD:* 3., 4.,5. m.ż. i 12.-15. m.ż. (2489)	HAV: 3., 4.,5. m.ż. i 12.-15. m.ż. (2479)	DTPa-HBV-IPV/Hib: 15.-18. m.ż.	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1) przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A

Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Interwencja: schemat dawkowania (N)	Komparator schemat dawkowania (N)	Szczepionki podawane równolegle	Metadane badania	Typ badania wg AOTM*
The Finnish Invasive Pneumococcal disease trial (FinIP) Palmu 2013, ⁸⁴ 111442 ⁸⁵	Finlandia (651 w tym 15 ośrodków w ramach badania 11259 ⁸⁶)	zdrowe dzieci od 6. tyg.ż. do 18. m.ż. (N=47366 w tym 6177 dzieci włączonych do badania 11259 ⁸⁶)	PHiD-CV <u>schemat 3+1 (15878):</u> dzieci w wieku: < 7 mies. † (10275), 7-11 mies. ‡ (2169), 12-18 mies. †† (3434) <u>schemat 2+1 (15368):</u> dzieci w wieku: < 7 mies. †† (10426), 7-11 mies. ‡ (1761), 12-18 mies. †† (3181)	HBV (u dzieci do 12. m.ż.) lub HAV (u dzieci powyżej 12 m.ż): <u>schemat 3+1 (8442):</u> dzieci w wieku: < 7 mies. † (5550), 7-11 mies. ‡ (1161), 12-18 mies. †† (1731) <u>schemat 2+1 (7675):</u> dzieci w wieku: < 7 mies. †† (5259), 7-11 mies. ‡ (855), 12-18 mies. †† (1561)	BCG: po urodzeniu Rota: 2.,3.,5. m.ż. DTaP/IPV/Hib: 3.,5.,12. m.ż. MMR: 15.-18. m.ż. grypa: 1 rocz- nie Pandemic Influenza AH1N1: od 6. m.ż. (1 dawka)	badanie kliniczne z randomizacją grupową (klasterowe), przepro- wadzone metodą po- dwojnie ślepej próby	II A

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Interwencja schemat dawkowania (N)	Komparator schemat dawkowania (N)	Szczepionki podawane równolegle	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
112595 ⁸⁸ (badanie stanowiące część klasterowego badania FinIP)	Finlandia (15)	zdrowe dzieci od 6. tyg.ż. do 18. m.ż. (6177)	PHiD-CV (N=3774) Pełen schemat 3+1: dzieci w wieku: < 7 mies.†: N=1849 Pełen schemat 2+1: dzieci w wieku < 7 mies. ††: N=1316 Dzieci w wieku 7-11 mies.†: N=241 Dzieci w wieku 12-18 mies.††: N=368	H8V (u dzieci do 12. m.ż.) lub HAV (u dzieci powyżej 12. m.ż) (N=2403): Pełen schemat 3+1: dzieci w wieku: < 7 mies.†: N=1069 Pełen schemat 2+1: dzieci w wieku < 7 mies. ††: N=859 Dzieci w wieku 7-11 mies.†: N=204 Dzieci w wieku 12-18 mies.††: N=271	8CC: po urodzeniu Rota: 2.,3.,5. m.ż. DTaP/IPV/Hib: 3.,5.,12. m.ż. MMR: 15.-18. m.ż. grypa: 1 rocznie Pandemic Influenza AH1N1: od 6. m.ż. (1 dawka)	badanie kliniczne z randomizacją grupową (klasterowe), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A
Badania włączone wyłącznie do przeglądu bezpieczeństwa PHiD-CV							

*Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Interwencja schemat dawkowania (N)	Komparator schemat dawkowania (N)	Szczepionki porównywane	Metadane badania	Typ badania wg AOTM*
Bernal 2009, ⁸⁷ Bernal 2011, ⁸⁸ 107007, ⁸⁹ 109509 ⁹⁰	Polska, Filipiny (7)	zdrowe dzieci między 6. - 12. tyg.ż. (761)	PHiD-CV: 6., 10., i 14. tydz.ż. u dzieci pochodzących z Filipin 2., 4., i 6. m.ż. u dzieci pochodzących z Polski 12. - 18. m.ż. dawka uzupełniająca (606)	PCV-7: 6., 10., i 14. tydz.ż. u dzieci pochodzących z Filipin 2., 4., i 6. m.ż. u dzieci pochodzących z Polski 12. - 18. m.ż. dawka uzupełniająca (203)	DTPw- HBV/Hib, IPV (Polska) lub DPV (Filipiny): 6., 10., i 14. tydz.ż. u dzieci pochodzących z Filipin 2., 4., i 6. m.ż. u dzieci pochodzących z Polski	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 3:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A
Kim 2011, ⁹¹ 110808, ⁹² 112933 ⁹³	Korea (14)	zdrowe dzieci między 6. - 12. tyg.ż. (503)	PHiD-CV: 2., 4., 6. i 12.-18. m.ż. (374)	PCV-7: 2., 4., 6. i 12.-18. m.ż. (129)	Hib: 2., 4., 6. m.ż.	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 3:1), z pojedynczą ślepa próbą	II A
Knuf 2012, ⁹⁴ 105554, ⁹⁵	Niemcy (32)	zdrowe dzieci między 8. - 16. tyg.ż. (134)	PHiD-CV: 2., 3. i 4. m.ż. i 23vPS w 11.-14. m.ż. (70)	PCV-7: 2., 3. i 4. m.ż. i 23vPS w 11.-14. m.ż. (64)	DTPa-HBV- IPV/Hib: 2., 3. i 4. m.ż.	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), z pojedynczą ślepa próbą	II A

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Interwencja schemat dawkowania (N)	Komparator schemat dawkowania (N)	Szczepionki podawane równolegle	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
van den Bergh 2011, ⁹⁶ van den Bergh 2013, ⁹⁷ 110142 & 111053 ⁹⁸	Holandia (1)	zdrowe dzieci między 6. - 12. tyg.ż. (780) [^]	1. PHiD-CV i DTPa-HBV-IPV/Hib: 2., 3. 4. m.ż. i 11.- 13. m.ż. (260) 2. PHiD-CV i DTPa-IPV-Hib: 2., 3. i 4. m.ż. i 11.- 13. m.ż. (260)	PCV-7 i DTPa-IPV-Hib: 2., 3., 4. m.ż. i 11.-13. m.ż. (260)	-	jednoośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1:1), z pojedynczą ślepą próbą	II A
Vesikari 2009, ⁹⁹ 105553, ¹⁰⁰ 107046 ¹⁰¹	Finlandia, Francja, Polska (35)	zdrowe dzieci między 6. - 12. tyg.ż. (1650)	1. grupa: PHiD-CV z serii 1. (413) 2. grupa: PHiD-CV z serii 2. (409) 3. grupa: PHiD-CV z serii 3. (413) w każdym z ramion PHiD-CV podawane w 2., 3., 4. i 12.-18. m.ż.	PCV-7: 2., 3. i 4. m.ż (415) a następnie w 12.-18. m.ż. PCV-7 (283) lub PHiD-CV (92)	DTPa-HBV-IPV/Hib: 2., 3., 4. i 12.-18. m.ż.	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1:1:1), z pojedynczą ślepą próbą ^^	II A

*Szczepianka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Interwencja schemat dawkowania (N)	Komparator schemat dawkowania (N)	Szczepionki podawane równolegle	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
Wysocki 2009, ¹⁰² 107005, ¹⁰³ 109507 ¹⁰⁴	Niemcy, Polska, Hiszpania (65)	zdrowe dzieci między 6. - 16. tyg.ż. (154B)	1. grupa: PHiD-CV w 2., 4., 6. i 11.-18. m.ż. + MenC- CRM w 2. i 4. m.ż. (385) 2. grupa: PHiD-CV w 2., 4., 6. i 11.-18. m.ż. + MenC-TT MenC-CRM w 2. i 4. m.ż. (387) 3. grupa: PHiD-CV + Hib- MenC w 2., 4., 6. i 11.-18. m.ż. (386)	PCV-7 + Hib-MenC w 2., 4., 6. i 11.-18. m.ż. (390)	grupa 1. i grupa 2. PHiD-CV: DTPa-H8V- IPV/Hib lub DTPa-IPV/Hib grupa 3. PHiD- CV i grupa PCV- 7: DTPa-HBV- IPV lub DPTa- IPV	wieloośrodkowe, otwar- te badanie kliniczne z randomizacją (w sto- sunku 1:1:1)	II A



Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Interwencja schemat dawkowania (N)	Komparator schemat dawkowania (N)	Szczepionki podawane równolegle	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
<p>* jedenastowalentna szczepionka prototypowa dla Synflorix®, zawierająca serotypy 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F skoniugowane z białkiem nośnikowym D pochodzącym z bezotoczkowych szczepów Haemophilus influenzae^{82,105}</p> <p>† 3 dawki cyklu podst. co 4 tyg., dawka uzup. najwcześniej w 11. m.ż.</p> <p>†† 2 dawki cyklu podst. co 4 tyg., dawka uzup. najwcześniej w 11. m.ż.</p> <p>‡ 2 dawki cyklu podst. co 4 tyg., dawka uzup. najwcześniej 4 mies. po cyklu podst.</p> <p>‡‡ 2 dawki w odstępach ≥ 6 mies.</p> <p>^ do badania początkowo zrandomizowano 797 dzieci, jednak 17 z nich nie uczestniczyło ostatecznie w badaniu z powodu: odmowy udziału, niespełnienia kryteriów włączenia, zastosowania szczepionki innej niż przewidziana w protokole badania, przewidywanego przeniesienia poza obszar badania, trudności w kontakcie z opiekunami⁹⁶</p> <p>^^ metodę podwójnego zaślepienia zastosowano wyłącznie pomiędzy poszczególnymi grupami stosującymi PHiD-CV; w grupie PCV-7 zastosowano zaślepienie wobec pacjenta¹⁰⁰</p> <p>23vPS – 23-walentna polisacharydowa szczepionka przeciwko pneumokokom</p> <p>BCG- szczepionka przeciw gruźlicy</p> <p>DTaP – szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa, czyli acelularna)</p> <p>HAV – szczepionka przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A</p> <p>HBV – szczepionka przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B</p> <p>Hib – szczepionka przeciwko Haemophilus influenzae typu B</p> <p>IPV – inaktywowana szczepionka przeciwko polio</p> <p>MenC –szczepionka przeciwko zapaleniu opon mózgowych i posocznicy wywołanym przez meningokoki grupy C</p> <p>MenC-CRM – szczepionka przeciwko meningokokom grupy C skoniugowaną z toksoidem błoniczym CRM1⁹⁷</p> <p>MenC-TT – szczepionka przeciwko meningokokom grupy C sprzężona z toksoidem tężcowym</p> <p>MMR – szczepionka przeciwko odrze, śwince i różyczce</p> <p>OPV – doustna szczepionka przeciwko polio</p> <p>Pandemic Influenza AH1N1 – szczepionka przeciw grypie pandemicznej (H1N1)</p> <p>Rota – doustna przeciw rotawirusom</p>							

4.2.3 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, była oceniana przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Ocenie poddano badania zakwalifikowane do przeglądu bezpieczeństwa PCV-13, skuteczności PCV-7 oraz skuteczności i bezpieczeństwa PHiD-CV. Ponieważ wszystkie badania kliniczne PCV-13 włączone do przeglądu dotyczyły oceny immunogenności i bezpieczeństwa nie określano hipotezy zerowej zastosowanej w poszczególnych badaniach. Wyniki oceny jakości badań dotyczących PCV-13, PCV-7 i PHiD-CV przedstawiono odpowiednio: Tab. 10; Tab. 11; Tab. 12 i Tab. 13.

Badania zakwalifikowane do przeglądu bezpieczeństwa PCV-13 charakteryzowały się wysoką jakością – średnia ocena wszystkich badań wyniosła 4,4 punktu. Obniżona ocena badań wynikała z braku opisu metody randomizacji (5 badań) lub metody zaślepienia (4 badania). Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania (nie otrzymali pełnego cyklu szczepienia łącznie z dawką uzupełniającą szczepionki) wyniósł od 3% (Huang 2013) do ponad 44,1% (Amdekar 2013). Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji dzieci, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki.

Badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego skuteczności klinicznej szczepionki PCV-7 charakteryzowały się wysoką jakością. Badania uzyskały odpowiednio: pięć (NCKP, O'Brien 2003) lub cztery (FinOM) punkty w skali Jadad. Obniżona ocena dla badania FinOM (Eskola 2001) wynikała z braku opisu przyczyn utraty pacjentów z badania. Jednocześnie, badanie FinOM charakteryzowało się najmniejszym odsetkiem pacjentów, którzy nie ukończyli badania – ok. 5%, przy około 20% dla badania O'Brien 2003 i 42% pacjentów, którzy otrzymali dawkę uzupełniającą szczepionki w badaniu NCKP. Średnia ocena w skali Jadad wyniosła 4,7 punktu.

Badania dotyczące skuteczności klinicznej szczepionki PHiD-CV charakteryzowały się dobrą jakością - średnia ocena w skali Jadad wyniosła 4 punkty. Obniżona ocena badania COMPAS wynikała z braku zastosowania metody podwójnego zaślepienia i braku opisu sposobu randomizacji. Badania włączone wyłącznie do analizy bezpieczeństwa charakteryzowały się umiarkowaną jakością - średnia ocena w skali Jadad wyniosła 2,5 punktu. Obniżona punktacja badań wynikała z braku zastosowania metody podwójnego zaślepienia oraz braku opisu sposobu randomizacji. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania wyniósł od 1,2% w badaniu POET do 21% w badaniu COMPAS.



Tab. 10. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego bezpieczeństwa PCV-13: według skali Jadad oraz zdefiniowanych kryteriów dodatkowych.

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Funkcja sumaryczna wg Jadad	Odszetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, ogółem (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Populacja bezpieczeństwa	Udział sponsora
Payton 2013	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 2:2:2:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	17,8	II A	dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer
Diez-Domingo 2013	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1**	5	6,0**	II A	dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer
Bryant 2010	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby ^{††}	2	2 ^{††}	1	5	8,4 ^{††}	II A	dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jada	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, ogółem (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Populacja bezpieczeństwa	Udział sponsora
Esposito 2010	wiełosrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	1	4	6,3	II A	dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer
Grimpel 2011	wiełosrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 2:1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	10,0	II A	dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer
Huang 2012	wiełosrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	3,0 [†]	II A	dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Funkcja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, ogółem (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Populacja bezpieczeństwa	Udział sponsora
Kieninger 2010	wiełosrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	5,0	II A	dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki	Pfizer
Kim 2013	wiełosrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	1	4	4,4	II A	dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer
Martinón-Torres 2012	wiełosrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	2	1	4	6,8	II A	dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jada	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, ogółem (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Populacja bezpieczeństwa	Udział sponsora
Amdekar 2013	wiełosrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	2	1	4	44,1	II A	dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer
NCT01200368	wiełosrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	2	1	4	11,3	II A	dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer
Snape 2010	wiełosrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	10,1	IIA	dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Funkcja sumaryczna wg Jada	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, ogółem (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Populacja bezpieczeństwa	Udział sponsora
Vanderkooi 2012	wiełosrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	2	1	4	6,3	II A	dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer
Weckx 2012	wiełosrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	1	4	12,7	II A	dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer
Yeh 2010	wiełosrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	22,5	II A	dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer
‡ dzieci, które otrzymały podstawowy cykl szczepień oraz dawkę przypominającą, które zostały poddane ocenie †† oceniono na podstawie dokumentacji FDA, str. 183 ⁸⁰ †† oceniono na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966									

Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna

Tab. 11. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności PCV-7: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punkcja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, ogółem (%)	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
NCKP (Black 2000)	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2*	2*	1**	5	42,0	II A	bd	ITT	Wyeth
FinOM (Eskola 2001)	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	0†	4	4,9	II A	bd	ITT per-protocol	Merck Pasteur Mérieux Connaught Wyeth
O'Brien 2003	badanie kliniczne z randomizacją grupową (klasterowe), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	21,3	II A	bd	ITT per-protocol	Wyeth

* oceniono na podstawie dokumentacji FDA, str. 9⁶⁰
** oceniono na podstawie dokumentacji FDA, Attachment 7, Table 6 i 7⁶¹
† oceniono na podstawie dokumentacji FDA, str. 9⁶²



Tab. 12. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa PHiD-CV: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

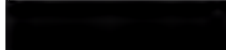
Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wyciśnięli się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odszetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, ogółem (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
POET (Prymula 2006)	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	1,2*	II A	bd	per-protocol ITT	GlaxoSmithKline
FinIP (Palmu 2013)	badanie kliniczne z randomizacją grupową (klasterowe), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	4,1	II A	bd	ITT	GlaxoSmithKline
COMPAS	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone z zaślepieniem obserwatora	1	0	1	2	21,3	II A	bd	per-protocol	GlaxoSmithKline

* obliczone na podstawie liczby pacjentów, którzy nie zostali włączeni do populacji skuteczności szczepionki C) po całym cyklu szczepienia PHiD-CV w porównaniu do PCV-7 podawanych jednocześnie ze innymi szczepionkami oraz immunogenności

Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna

Tab. 13. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego bezpieczeństwa PH1D-CV (badania bez punktów końcowych dotyczących skuteczności): według skali Jadad oraz zdefiniowanych kryteriów dodatkowych.

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punkcja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania ogółem (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Populacja bezpieczeństwa	Udział sponsora
Bernal 2009	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 3:1), przeprowadzone metodą podwójnego zaślepienia	1	2	1	4	2,5	II A	dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki	GlaxoSmithKline
Kim 2011	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 3:1), z pojedynczą ślepą próbą	1	0	1	2	15,1*	II A	dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki	GlaxoSmithKline
Knuf 2012	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), z pojedynczą ślepą próbą	1	0	1	2	1,5	II A	dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki	GlaxoSmithKline
van den Bergh 2011	jednoośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1:1), z pojedynczą ślepą próbą	2	0	1	3	0	II A	dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki	GlaxoSmithKline



Vesikari 2009	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1:1:1), z pojedynczą ślepą próbą	1	0**	1	2	1,8	II A	dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki	GlaxoSmithKline
Wysocki 2009	wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1:1:1)	1	0	1	2	7,6	II A	dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki	GlaxoSmithKline
* odsetek dzieci, które nie otrzymały uzupełniającej dawki szczepienia w stosunku do liczby zrandomizowanych dzieci do badania ** metodę podwójnego zaślepienia zastosowano wyłącznie pomiędzy poszczególnymi grupami stosującymi PHiD-CV; w grupie PCV-7 zastosowano pojedynczą ślepą próbę ¹⁰⁰									

4.2.4 Opis populacji

Zestawienie kryteriów włączenia i wyłączenia w badaniach włączonych do przeglądu zestawiono w Tab. 14. Kryteria te były zbliżone we wszystkich badaniach. Kwalifikowano niemowlęta w dobrym ogólnym stanie zdrowia, bez chorób przewlekłych bez niedoborów immunologicznych. Poszczególne badania różniły się nieznacznie wiekiem kwalifikowanych dzieci (z reguły do 2 miesiąca życia). Wyjątek stanowią badania: NCT01200368 (badanie bezpieczeństwa PCV-13), O'Brien 2003 (badanie skuteczności PCV-7) oraz badanie FinIP (badanie skuteczności PHiD-CV) do których kwalifikowano dzieci w wieku odpowiednio do 6., 24. i 18. miesiąca życia.

Badania bezpieczeństwa PCV-13 nie różniły się pod względem rasy szczepionych dzieci (Tab. 15). Do większości badań włączono dzieci rasy białej z wyjątkiem badań Huang 2012 i Kim 2013, które przeprowadzono z udziałem dzieci wyłącznie rasy azjatyckiej. Średnia wieku dzieci w momencie otrzymania pierwszej dawki/włączenia do badania wyniosła w większości badań 2 mies. z wyjątkiem NCT01200368, w którym średnia ta wyniosła 4,4 mies. Ponadto zaobserwowano nieznacznie większy udział dzieci płci męskiej w badaniach Kieninger 2010, Weckx 2012 i Snape 2010 w grupie PCV-7 w porównaniu do grupy PCV-13 (o 8% - 10%).

Trzy badania skuteczności PCV-7 różniły się między sobą pod względem rasy i pochodzenia etnicznego szczepionych dzieci (Tab. 16). Jedynie badanie FinOM dotyczyło dzieci z populacji europejskiej. Badanie NCKP objęło zróżnicowaną etnicznie populację z przewagą rasy białej (ok. 40%), oraz znaczącym udziałem rasy hiszpańskiej (18-20%), żółtej (13%) i czarnej (8%). Badanie O'Brien 2003 było ograniczone do Indian zamieszkujących rezerwaty Navajo oraz White Mountain Apache (populacji charakteryzujących się szczególnie wysoką zapadalnością na zakażenia *S. pneumoniae*). W badaniu FinOM zaobserwowano niewielką nierównowagę w charakterystyce badanych grup, pod względem udziału wcześniaków (< 37 Hbd), udziału dzieci z niską urodzeniową masą ciała (< 2500 g) oraz dzieci z wywiadem wcześniejszego ostrego zapalenia ucha środkowego. Wszystkie te parametry są czynnikami ryzyka ostrego zapalenia ucha środkowego i mogą wpływać na większą zapadalność na ZUŚ w grupie kontrolnej.

Większość badań skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV dotyczyła dzieci z populacji europejskiej (Tab. 17). Wyjątek stanowiły trzy badania, w których całą lub część populacji stanowiły dzieci pochodzenia azjatyckiego (odpowiednio w badaniach Kim 2011 i Bernal 2009) lub innego (COMPAS). W większości badań średnia wieku włączonych dzieci wyniosła około 2 mies. natomiast w badaniach POET i FinIP była nieco wyższa i wyniosła 3,5 mies.

Tab. 14. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych włączonych do opracowania.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Badania włączone do przeglądu bezpieczeństwa PCV-13		
Payton 2013	zdrowe niemowlęta w wieku 2 mies.	<p>uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; reakcja anafilaktyczna na szczepionkę lub jakikolwiek składnik szczepionki w wywiadzie; przeciwwskazania do szczepienia badanymi szczepionkami; zaburzenia krzepnięcia krwi lub warunki sprzyjające wydłużeniu czasu krwawienia, które są przeciwwskazaniem do wstrzyknięcia domięśniowego; niedobory immunologiczne; inwazyjne zakażenie pneumokokowe w wywiadzie; ciężkie wady rozwojowe lub zaburzenia przewlekłe; znaczące zaburzenia neurologiczne lub napady drgawkowe w wywiadzie w tym drgawki gorączkowe w wywiadzie; przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi lub globulin gamma.</p>
Diez-Domingo 2013	zdrowe niemowlęta w wieku 2 mies.	<p>uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; jakiegokolwiek przeciwwskazanie do szczepienia; niedobory immunologiczne; inwazyjne zakażenie pneumokokowe lub wirusem grypy typu B w wywiadzie; ciężkie zaburzenia przewlekłe jak ciężkie wady wrodzone lub zaburzenia neurologiczne; napady drgawkowe w wywiadzie; przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi lub globulin gamma.</p>
Bryant 2010	zdrowe niemowlęta urodzone \geq 36 tyg.	<p>przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi lub szczepienie, z wyjątkiem pierwszej szczepionki przeciwko WZW typu B</p>

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Esposito 2010	zdrowe niemowlęta w wieku 3 mies., urodzone \geq 32 tyg. ciąży z masą > 2000 g.	uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; krwawienia lub skazy krwotoczne, związane z wydłużeniem czasu krwawienia, które były przeciwwskazaniem do podania szczepionki domięśniowo; niedobory immunologiczne; inwazyjne zakażenie pneumokokowe lub wirusem grypy typu B w wywiadzie; wady wrodzone lub zaburzenia chroniczne; napady drgawkowe, w tym drgawki gorączkowe w wywiadzie lub zaburzenia neurologiczne; przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi lub globulin gamma.
Grimpel 2011	zdrowe niemowlęta w wieku 2 mies.	uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; jakiegokolwiek przeciwwskazania do szczepienia; niedobory immunologiczne; inwazyjne zakażenie pneumokokowe lub wirusem grypy typu B w wywiadzie; ciężkie zaburzenia przewlekłe jak ciężkie wady wrodzone lub zaburzenia neurologiczne; napady drgawkowe w wywiadzie; przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi lub globulin gamma.
Huang 2012	zdrowe niemowlęta w wieku 42-98 dni, które otrzymały szczepienie przeciwko WZW typu B po urodzeniu i w 1. m.ż.	uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; jakiegokolwiek przeciwwskazanie do szczepienia; niedobory immunologiczne; inwazyjne zakażenie pneumokokowe w wywiadzie; ciężkie wady wrodzone, ciężkie zaburzenia przewlekłe; przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi lub globulin gamma.
Kieninger 2010	zdrowe niemowlęta w wieku 2 mies.	uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; jakiegokolwiek przeciwwskazanie do szczepienia; niedobory immunologiczne; inwazyjne zakażenie pneumokokowe lub wirusem grypy typu B w wywiadzie; ciężkie zaburzenia przewlekłe jak ciężkie wady wrodzone lub zaburzenia neurologiczne; napady drgawkowe w wywiadzie; przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi lub globulin gamma.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Kim 2013	zdrowe niemowlęta, zaszczepione przeciwko WZW typu B po urodzeniu i w 1. m.ż.	uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki; zaburzenia krzepnięcia krwi lub warunki sprzyjające wydłużeniu czasu krwawienia, które są przeciwskazaniem do wstrzyknięcia domięśniowego; niedobory immunologiczne; inwazyjne zakażenie pneumokokowe w wywiadzie; ciężkie wady rozwojowe lub zaburzenia przewlekłe; przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi lub globulin gamma.
Martinón-Torres 2012	zdrowie niemowlęta w wieku 42-98 dni.	uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; przeciwskazania do szczepienia badanymi szczepionkami; niedobory immunologiczne; inwazyjne zakażenie pneumokokowe w wywiadzie lub ciężkie zaburzenia przewlekłe; przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi lub globulin gamma w tym immunoglobulin przeciwko WZW typu B lub przeciwciał monoklonalnych.
Amdekar 2013	zdrowie niemowlęta w wieku 6. tyg.	uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; reakcja anafilaktyczna na szczepionkę lub jakikolwiek składnik szczepionki w wywiadzie; przeciwskazania do szczepienia badanymi szczepionkami.
NCT01200368	zdrowe niemowlęta w wieku 3-6 mies.	uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; reakcja anafilaktyczna na szczepionkę lub jakikolwiek składnik szczepionki w wywiadzie; zaburzenia krzepnięcia krwi będące przeciwskazaniem do wstrzyknięcia domięśniowego; inwazyjne zakażenie pneumokokowe w wywiadzie.
Snape 2010	zdrowe niemowlęta w wieku 6-14 tyg.	uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; uprzednie reakcje anafilaktyczne na szczepienie; posocznica wywołana przez <i>S. pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> lub <i>Haemophilus influenzae</i> typu b w wywiadzie; poważne lub przewlekłe problemy zdrowotne w tym niedobory immunologiczne; otrzymana transfuzja krwi.

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Vanderkooi 2012	zdrowie niemowlęta w wieku 2 mies.	Na podstawie dokumentacji FDA:* uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; reakcja anafilaktyczna na szczepionkę lub jakikolwiek składnik szczepionki w wywiadzie; przeciwwskazania do szczepienia badanymi szczepionkami; zaburzenia krzepnięcia krwi lub warunki sprzyjające wydłużeniu czasu krwawienia, które są przeciwwskazaniem do wstrzyknięcia domięśniowego; niedobory immunologiczne; inwazyjne zakażenie pneumokokowe lub wirusem grypy typu B lub zakażenie wirusem odry, świnki, różyczki lub ospy w wywiadzie; ciężkie wady rozwojowe lub zaburzenia przewlekłe; znaczące zaburzenia neurologiczne lub napady drgawkowe w wywiadzie w tym drgawki gorączkowe w wywiadzie; przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi lub globulin gamma.
Weckx 2012	zdrowe niemowlęta w wieku 1 mies.	uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; przeciwwskazania do szczepienia badanymi szczepionkami; zaburzenia krzepnięcia krwi będące przeciwwskazaniem do wstrzyknięcia domięśniowego; niedobory immunologiczne; inwazyjne zakażenie pneumokokowe w wywiadzie; ciężkie wady rozwojowe lub zaburzenia przewlekłe; znaczące zaburzenia neurologiczne lub napady drgawkowe; przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi lub globulin gamma.
Yeh 2010	zdrowe niemowlęta w wieku 2 mies.	uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami z wyjątkiem szczepienia przeciwko WZW typu B; przeciwwskazania do szczepienia badanymi szczepionkami; niedobory immunologiczne; inwazyjne zakażenie pneumokokowe lub wirusem grypy typu B lub zakażenie wirusem odry, świnki, różyczki lub ospy w wywiadzie; ciężkie wady rozwojowe lub zaburzenia przewlekłe; napady drgawkowe w wywiadzie; przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi lub globulin gamma.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Badania włączone do przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa PCV-7		
NCKP (Black 2000)	zdrowe niemowlęta w wieku poniżej 2 miesiąca życia; dobry stan zdrowia dziecka.	anemia sierpowatokrwinkowa; niedobory immunologiczne; ciężkie choroby przewlekłe lub postępujące; drgawki w wywiadzie; inwazyjne zakażenie pneumokokowe lub meningokokowe w wywiadzie; uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; nadwrażliwość na podawaną szczepionkę
Finnish Otitis Media Vaccine Trial (Eskoła 2001)	zdrowe niemowlęta w wieku poniżej 2 miesiąca życia; dobry stan zdrowia dziecka; pochodzenie z rodzin, które zamieszkiwały na stałe w rejonie, w którym prowadzono badanie; przynajmniej jedno z rodziców lub opiekunów potrafiło porozumiewać się biegle po fińsku; korzystanie z usług rejonowego ośrodka zdrowia przed ukończeniem 13 tygodnia życia.	nadwrażliwość na podawaną szczepionkę; niedobory immunologiczne; inwazyjne zakażenie pneumokokowe w wywiadzie; uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; określone przez producenta przeciwwskazania do rutynowych szczepień; jakikolwiek schorzenia, które mogłyby w warunkach prowadzonego badania spowodować ryzyko dla zdrowia i dobrego samopoczucia dziecka oraz mogły mieć w ocenie badacza wpływ na wyniki badania.
O'Brien 2003	niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tyg. do 24 m.ż. z rezerwatów indiańskich Navajo oraz White Mountain Apache.	nadwrażliwość na podawaną szczepionkę; określone przez producenta przeciwwskazania do rutynowych szczepień; jakikolwiek schorzenia, które mogłyby w warunkach prowadzonego badania mieć w ocenie badacza wpływ na wyniki badania; umiarkowana lub ciężka choroba, z gorączką lub bez.
Badania włączone do przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa PHiD-CV**		
POET (Prymula 2006)	zdrowe dzieci od 5. tyg.ż. do 5. m.ż.	wcześniejsze stosowanie jakiegokolwiek eksperymentalnej szczepionki lub leku innego niż badana szczepionka w przeciągu 30 dni przed podaniem pierwszej dawki; wcześniejsze szczepienie szczepionką przeciwko pneumokokom; podwyższona temperatura ciała; choroba alergiczna lub działania niepożądane w wywiadzie, które mogą być pogłębione przez jakiegokolwiek składnik szczepionki lub występowanie innych czynników, które w ocenie badacza mogłyby wpłynąć na interpretację wyników badania.

Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
FinIP (Palmu 2013)	zdrowe dzieci od 6. tyg.ż. do 18. m.ż.	wcześniejsze stosowanie którejkolwiek z badanych szczepionek; brak przeciwwskazań do stosowania badanych szczepionek lub ogólne przeciwwskazania do stosowania szczepień.
COMPAS	zdrowe dzieci, które otrzymały pierwszą dawkę szczepionki pomiędzy 6. tyg.ż. do 16 tyg.ż. (w przypadku dzieci przedwcześnie urodzonych – pomiędzy 8 tyg.ż. a 16 tyg.ż.)	stosowanie wcześniej badanej szczepionki lub niezarejestrowanego leku przed włączeniem do badania lub planowane stosowanie jakiejkolwiek szczepionki eksperymentalnej lub leku w trakcie badania; szczepienie wcześniej przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, <i>H. influenzae</i> typu b, wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i/lub <i>S. pneumoniae</i> ; alergia lub reakcja nadwrażliwości w wywiadzie, które mogą zostać pogłębione przez jakiekolwiek składniki szczepionki; zaburzenia neurologiczne lub napady drgawkowe w wywiadzie; ostra choroba w momencie włączenia do badania dzieci pochodzące z Kolumbii – masa urodzeniowa < 2500 g.
Bermal 2009	zdrowe dzieci od 6. do 12. tyg.ż.	wcześniejsze szczepienie przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio WZW typu B, <i>H. influenzae</i> typu B i/lub <i>S. pneumoniae</i> , z wyjątkiem szczepienia przeciwko wirusowi HBV w ciągu pierwszych 2 tyg. życia; błonica, tężec, krztusiec, WZW typu B, polio lub zakażenie wirusem HBV w wywiadzie; alergia lub reakcja nadwrażliwości w wywiadzie, które mogą zostać pogłębione przez jakiekolwiek składniki szczepionki; zaburzenia neurologiczne lub napady drgawkowe w wywiadzie; niedobory immunologiczne; ciężkie wady rozwojowe lub zaburzenia przewlekłe; przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi od urodzenia.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Kim 2011	zdrowe dzieci od 6. do 12. tyg.ż. lub dzieci urodzone pomiędzy 36. a 42. tyg. ciąży z masą urodzeniową \geq 2,5 kg	wcześniejsze szczepienie przeciwko <i>H. influenzae</i> typu B lub <i>S. pneumoniae</i> ; szczepienia wynikające z obowiązującego narodowego programu szczepień lub nieujęte w harmonogramie szczepień przeprowadzone co powyżej 1 mies. przed rozpoczęciem badania; inwazyjna choroba spowodowana przez <i>S. pneumoniae</i> lub <i>H. influenzae</i> typu B
Knuf 2012	zdrowe dzieci od 8. do 16. tyg.ż.	stosowanie jakiegokolwiek niezarejestrowanej szczepionki w przeciągu 30 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanej szczepionki lub planowane stosowanie jakiegokolwiek niezarejestrowanej szczepionki podczas badania; planowane stosowanie jakiegokolwiek zarejestrowanej szczepionki nie ujętej w protokole badania w przeciągu miesiąca przed badaniem lub w jego trakcie
van den Bergh 2011	zdrowe dzieci od 6. do 12. tyg.ż.	niedobory immunologiczne; postępujące zaburzenia neurologiczne lub napady drgawkowe w wywiadzie; ciężkie wady rozwojowe; przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi od urodzenia; wcześniejsze szczepienie szczepionkami stosowanymi w badaniu; błonica, tężec, krztusiec, WZW typu B, polio lub zakażenie wirusem <i>H. Influenzae</i> typu B w wywiadzie
Vesikari 2009	zdrowe dzieci od 6. do 12. tyg.ż.	stosowanie jakiegokolwiek niezarejestrowanej szczepionki w przeciągu 30 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanej szczepionki lub planowane stosowanie jakiegokolwiek niezarejestrowanej szczepionki podczas badania; planowane stosowanie jakiegokolwiek zarejestrowanej szczepionki nie ujętej w protokole badania w przeciągu miesiąca przed badaniem lub w jego trakcie

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Wysocki 2009	zdrowe dzieci od 6. do 16. tyg.ż.	stosowanie jakiegokolwiek niezarejestrowanej szczepionki w przeciągu 30 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanej szczepionki lub planowane stosowanie jakiegokolwiek niezarejestrowanej szczepionki podczas badania; planowane stosowanie jakiegokolwiek zarejestrowanej szczepionki nie ujętej w protokole badania w przeciągu miesiąca przed badaniem lub w jego trakcie; wcześniejsze szczepienie przeciwko chorobom, wobec których skierowane są szczepionki stosowane w badaniu
<p>* opisano na podstawie dokumentacji FDA, str. 237.⁸⁰</p> <p>** w przypadku niepełnych informacji w publikacjach źródłowych opis kryteriów włączenia i wyłączenia uzupełniano na podstawie raportów dla poszczególnych badań klinicznych opublikowanych przez producenta szczepionki Synflorix® (http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/protocol_compounds.jsp)</p>		

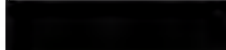


Tab. 15. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do oceny bezpieczeństwa PCV-13.

Badanie	Grupa	N	płeć męska n (%)	Średni wiek w mo- mencie podania 1. dawki; mies. (SD)	Średnia masa w momencie włącze- nia, kg (SD)	Rasa			
						Biała %	Azjatycka %	Czarna %	Inna %
Payton 2013	PCV-13, gr.1	489	295 (53,0)	2,2* (0,3)	5,3 ^{††} (0,7)	80,6	1,8	12,3	5,3
	PCV-13, gr.2	488	260 (53,3)	2,2* (0,3)	5,3 ^{††} (0,7)	83,0	0,8	10,0	6,1
	PCV-13, gr.3	489	275 (56,2)	2,2* (0,3)	5,4 ^{††} (0,8)	79,6	2,0	11,9	6,5
	PCV-7	246	131 (53,3)	2,2* (0,3)	5,4 ^{††} (0,8)	85,8	1,2	8,5	4,5
Diez-Domingo 2013	PCV-13	315	167 (53,0)	2,1 (0,5)	5,3 (0,7)	99,0	0	0,3	0,6
	PCV-7	304	152 (50,0)	2,1 (0,5)	5,2 (0,7)	99,7	0	0,3	0
Bryant 2010	PCV-13	121	63 (52,1)	9,2 tyg. (1,4)	-	57,0	0,8	28,1	5,0
	PCV-7	12	67 (53,2)	9,1 tyg.(1,2)	-	60,3	0,0	26,2	8,7
Yeh 2010	PCV-13	252 [†]	129 (51,2)	-	5,2 ^{††} (b.d.)	69,4	2,4	20,6	7,5
	PCV-7	252 [†]	146 (57,9)	-	5,3 ^{††} (b.d.)	71,0	2,0	18,3	8,3
	PCV-13	239 [†]	124 (52)	12,4 (0,4)	-	72,0	3,0	19	6,0

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	Grupa	N	płeć męska n (%)	Średni wiek w mo- mencie podania 1. dawki; mies. (SD)	Średnia masa w momencie włącze- nia, kg (SD)	Rasa			
						Biela %	Azjatycka %	Czarna %	Inna %
	PCV-7	223 [†]	134 (60)	12,4 (0,4)	-	73,0	3,0	15	9,0
Kleninger 2010	PCV-13	285	143 (50,2)	2,6 (0,5)	5,7 (0,8)	96,5	1,1	0,4	2,1
	PCV-7	279	163 (58,4)	2,6 (0,5)	5,7 (0,9)	96,8	1,1	0,4	1,8
Esposito 2010	PCV-13	303	164 (54,1)	2,9* (0,3)	5,7 (0,7)	94,1	0,3	0,7	4,9
	PCV-7	303	170 (56,1)	2,9* (0,3)	5,7 (0,7)	94,1	0,7	0,0	5,3
Grimpel 2011	PCV-13	304	135 (44,4)	2,1* (0,5)	5,2 (0,7)	94,4	-	4,7	-
	PCV-7	309	145 (46,9)	2,1* (0,5)	-	93,2	-	-	-
Huang 2012	PCV-13	84	44 (52,4)	2,2* (b.d.)	5,6 (b.d.)	-	100	-	-
	PCV-7	84	37 (44,0)	2,3* (b.d.)	5,5 (b.d.)	-	100	-	-
Weckx 2012	PCV-13	163	74 (45,4)	2,2 (0,2)	4,2 (0,6)	87,1	0,6	4,9	7,4
	PCV-7	162	86 (53,1)	2,2 (0,2)	4,2 (0,6)	84,0	1,2	6,2	8,6
Kim 2013	PCV-13	91	46 (50,5)	2,1* (1,7-3,1)	6,0 (4,6-8,7)	-	100	-	-
	PCV-7	89	50 (56,2)	2,1* (1,5-2,9)	5,8 (3,9-7,3)	-	100	-	-
Martínón-Torres 2012	PCV-13	223	227 (50,5)	2,0 (1,3-3,4)	-	99,1	-	-	-
	PCV-7	226			-		-	-	



Badanie	Grupa	N	płeć męska n (%)	Średni wiek w mo- mencie podania 1. dawki; mies. (SD)	Średnia masa w momencie włącze- nia, kg (SD)	Rasa			
						Europa %	Azjatycka %	Czarna %	Inna %
Snape 2010	PCV-13	141	79 (56,0)	2,1* (0,3)	-	-	-	-	-
	PCV-7	145	65 (46,8)	2,1* (0,3)	-	-	-	-	-
Vanderkooi 2012	PCV-13	300	307 (51,0)	-	-	83,7	3,0	3,0	10,0
	PCV-7	303	307 (51,0)	-	-	-	-	-	-
Amdekar 2013	PCV-13	354	367 (52,0)	1,7* (bd)	4,3 (bd)	-	100	-	-
	PCV-7	355	367 (52,0)	-	-	-	-	-	-
NCT01200368	PCV-13	183	96 (52,5)	4,1* (0,97)	-	-	-	-	-
	PCV-7	184	93 (50,5)	4,1* (0,97)	-	-	-	-	-

* wiek w momencie włączenia do badania
** SE
† populacja dzieci poddanych ocenie, które otrzymały trzy pierwsze dawki szczepionki
‡ populacja dzieci poddanych ocenie, które otrzymały dawkę przypominającą szczepionki
†† wartość przeliczona z funtów na kilogramy

Szczepianka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna

Tab. 16. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa PCV-7.

Badanie	Grupa	N	Płeć męska n (%)	Średni wiek w momencie podania 1. dawki szczepionki; dni (SD)	Dzieci z małą urodzeniową masą ciała (<2500 g) n (%)	Wcześniaki (< 38 Hbd) n (%)	Karmione piersią ≥ 6 miesięcy n (N)	Średnia liczba rodzeństwa średnia (SD)	Zi-łek w wieku 12 m.ż.	Zi-łek w wieku 18 m.ż.	Rasa			
											Płaski %	Hiszpańska %	Azjatycka %	Czarna %
NCKP (Black 2000)	PCV-7 MnCC	18 927	51,6%	b.d.	875 (4,62)	2166 (11,44)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	39,3*	19,6	13,4%	7,7
		18 941	51,1%†		881 (4,65)	2174 (11,48)								
FinOM (Eskola 2001)	PCV-7 H8V	831	435 (52)	b.d.	25 (3,0)	< 37 Hbd 41 (4,9)	444 (53,4)	0,7	16	32	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
		831	428 (52)		42 (5,1)	53 (6,4)	441 (53,1)	0,7	12	27				
O'Brien 2003	PCV-7 MnCC	2 974 2 818	1 508 (50,7) 1 385 (49,1)	81 (45,8) 83 (46,6)	Średnia masa urodzeniowa 3 353 g (531) 3 328 g (521)	b.d.	Karmione piersią (dowolnie długo) 2 516 (84,6) 2 378 (84,4)	Średnia liczba dzieci < 6 lat w domu 1,97 (0,95) 1,95 (0,94)	b.d. b.d.	b.d. b.d.	Indianie 100%	.	.	.

* Oszacowane na podstawie subpopulacji z populacji badanej, poddanej telefonicznej ankiecie w ciągu 48 godzin od 1. dawki badanej szczepionki (PCV-7: n=3708; MnCC: n=3693).
† Na podstawie danych FOA, str. 40⁶²

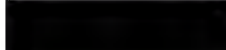


Tab. 17. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa PHiD-CV.

Badanie ^a	Grupa	N	płeć męska n (%)	Średni wiek w mo- mencie podania 1. dawki; mies. (SD)	Średnia masa w momencie włącze- nia, kg (SD)	Rasa			
						Wielka %	Azjatycka %	Czarna %	Inna %
POET (Prymula 2008)	11Pn-PD	2489	51,5%	3,5 (0,69)	b.d.	98,3	0,4	0,2	1,2
	HAV	2479	49,9%	3,5 (0,69)	b.d.	98,3	0,2	0,0	1,3
FinIP	PHiD-CV: 3+1	10273*	49,8%	3,5 (1,5-7,8)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	PHiD-CV: 2+1	10054*	51,4%	3,5 (1,3-7,5)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	HAV lub H8V: 3+1	4941*	51,6%	3,5 (1,5-7,5)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	HAV lub H8V: 2+1	5259*	50,7%	3,5 (1,5-7,5)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
COMPAS	PHiD-CV	11875	50,1%	2,3 (0,48)	b.d.	56,7	b.d.	b.d.	39,8
	HBV	11863	51,1%	2,3 (0,48)	b.d.	56,7	b.d.	b.d.	39,9
8ernal 2009	PHiD-CV: Filipiny	300	51,2%	1,9 (0,41)	b.d.	0	100	-	-
	PHiD-CV: Polska	303	53,7%	1,8 (0,38)	b.d.	100	0	-	-
	PCV-7: Filipiny	100	51,6%	1,9 (0,38)	b.d.	0	100	-	-

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie ^a	Grupa	N	płeć męska n (%)	Średni wiek w mo- mencie podania 1. dawki; mies. (SD)	Średnia masa w momencie włącze- nia, kg (SD)	Rasa			
						Biała %	Azjatycka %	Czarna %	Inna %
	PCV-7: Polska	103	56,2%	1,9 (0,39)	b.d.	100	0	-	-
Kim 2011	PHiD-CV	374	49,5%	2,4 (0,37)	b.d.	b.d.	99,7	b.d.	b.d.
	PCV-7	129	45,0%	2,4 (0,36)	b.d.	b.d.	100	b.d.	b.d.
Knuf 2012	PHiD-CV	70	40,0%	2,7 (0,59)	b.d.	97,1	b.d.	b.d.	b.d.
	PCV-7	64	50,0%	2,8 (0,67)	b.d.	92,2	b.d.	b.d.	b.d.
van den Bergh 2011	PHiD-CV i DTPa- HBV-IPV/Hib	260	54,6%	1,9 (0,3)	b.d.	99,2	b.d.	b.d.	b.d.
	PHiD-CV i DTPa- IPV-Hib	260	50,0%	1,9 (0,3)	b.d.	98,1	b.d.	b.d.	b.d.
	PCV-7	260	47,7%	1,9 (0,3)	b.d.	98,5	b.d.	b.d.	b.d.
Vesicari 2009	PHiD-CV	1235**	49,6%	2,3 (0,5)	b.d.	96,5	b.d.	b.d.	b.d.
	PCV-7	415	49,6%	2,2 (0,5)	b.d.	97,8	b.d.	b.d.	b.d.
Wysocki 2009	PHiD-CV + MenC- CRM	385	50,9%	2,1 (0,6)	b.d.	95,6	b.d.	b.d.	b.d.



Badanie [†]	Grupa	N	płeć męska n (%)	Średni wiek w mo- mencie podania 1. dawki; mies. (SD)	Średnia masa w momencie włącze- nia, kg (SD)	Rasa			
						Biała %	Azjatycka %	Czarna %	Inna %
	PHiD-CV + MenC- TT	387	52,5%	2,1 (0,6)	b.d.	95,6	b.d.	b.d.	b.d.
	PHiD-CV + Hib- MenC	386	44,8%	2,1 (0,6)	b.d.	94,0	b.d.	b.d.	b.d.
	PCV-7	390	52,8%	2,1 (0,6)	b.d.	97,2	b.d.	b.d.	b.d.

[†] w przypadku niepełnych informacji w publikacjach źródłowych opis populacji uzupełniano na podstawie raportów dla poszczególnych badań klinicznych o publikowanych przez producenta szczepionki Synflorix® (http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/protocol_compounds.jsp)
^{*} dotyczy populacji dzieci w wieku < 7 mies., które otrzymały pełen cykl szczepienia
^{**} dane skumulowane dla trzech grup otrzymujących różne serie produkcyjne szczepionki PHiD-CV

4.2.5 Opis punktów końcowych

4.2.5.1 Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo


Nie odnaleziono badań klinicznych oceniających skuteczność kliniczną PCV-13. We wszystkich badaniach PCV-13 oceniono zdarzenia niepożądane w miejscu podania (ból, zaczerwienie, obrzęk, tkliwość, stwardnienie) oraz uogólnione zdarzenia niepożądane (gorączka, utrata apetytu, senność, bezsenność, drażliwość, pokrzywka).

W Tab. 18 i Tab. 19 zawarto ogólne zestawienie punktów końcowych stosowanych w badaniach klinicznych skuteczności szczepionki PCV-7 oraz skuteczności PHiD-CV i szczepionki jedenastowalentnej, prototypowej dla szczepionki Synflorix®.

Trzy badania skuteczności szczepionki PCV-7 różniły się między sobą definicjami pierwszorzędowych punktów końcowych. W badaniu NCKP głównym punktem końcowym była inwazyjna choroba pneumokokowa (bakteriemia, posocznica, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych) wywołane przez szczepionkowe serotypy *S. pneumoniae*. W badaniu FinOM pierwotny punkt końcowy stanowiło ostre zapalenie ucha środkowego spowodowane przez *S. pneumoniae* zawarte w szczepionce. Wreszcie w badaniu O'Brien 2003 nie wyróżniono pierwszorzędowego punktu końcowego.

Wpływ szczepienia PCV-7 na zapadalność na zapalenie płuc oceniano tylko w jednym badaniu – NCKP (publikacja Black 2002⁴³). Wyróżniono cztery różne definicje/poziomy rozpoznania zapalenia płuc: od najmniej swoistej, opartej tylko na rozpoznaniu klinicznym, do najbardziej swoistej (rozpoznanie kliniczne potwierdzone radiologicznie). Należy podkreślić, że pierwotnie, w badaniu NCKP, radiogramy oceniało ponad 300 różnych lekarzy, a kryteria oceny nie były ujednolicone. W 2006 roku, Hansen i wsp.⁷³ opublikowali analizę post-hoc, w której odniesiono się do opisanej słabości badania NCKP (Black 2002a) i powtórzono analizę radiogramów przy udziale dwóch przeszkolonych lekarzy (radiologa i pediatry), stosując kryteria rozpoznania pneumonii pneumokokowej opublikowane przez WHO.⁷⁴

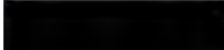
Poszczególne badania skuteczności szczepionki PHiD-CV i 11Pn-PD różniły się pod względem pierwszorzędowych punktów końcowych. W badaniach dotyczących szczepionki PHiD-CV głównymi punktami końcowymi była inwazyjna choroba pneumokokowa spowodowana przez szczepionkowe serotypy *S. pneumoniae* po czterodawkowym schemacie szczepienia (badanie FinIP) i bakteryjne zapalenie płuc (COMPAS). W obu badaniach jako drugorzędowy punkt końcowy oceniano m.in. zapalenie ucha środkowego w części populacji włączonej do badań. W badaniu dotyczącym szczepionki jedenastowalentnej głównym punktem końcowym było wystąpienie pierwszego epizodu zapalenia ucha środkowego spowodowanego przez szczepionkowe serotypy *S. pneumoniae*. Drugorzędowymi punktami końcowymi było wystąpienie OZUŚ spowodowane przez inne patogeny i nieszczepionkowe serotypy *S. pneumoniae*.



W badaniach klinicznych dotyczących PHiD-CV, włączonych wyłącznie do porównania pośredniego bezpieczeństwa z PCV-13 oceniano punkty końcowe dotyczące aspektów immunologicznych oraz zdarzenia niepożądane w miejscu podania (ból, zaczerwienie, obrzęk) oraz uogólnione zdarzenia niepożądane (gorączka, utrata apetytu, senność, drażliwość).

Tab. 18. Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa PCV-7.

	NCKP (Black 2000/Black 2002)	Finnish Otitis Media Vaccine Trial (Eskola 2001)	O'Brien 2003
Pierwszorzędowe punkty końcowe	inwazyjne zakażenia (bakteriemia, posocznica, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych) wywołane przez typy serologiczne <i>S. pneumoniae</i> uwzględnione w szczepionce	ostre zapalenie ucha środkowego spowodowane przez serotypy szczepionkowe	nie zdefiniowane
Drugorzędowe punkty końcowe	inwazyjne zakażenia pneumokokowe (bez względu na typ serologiczny <i>S. pneumoniae</i>); nawracające ostre zapalenie ucha środkowego (co najmniej 3 epizody w ciągu 6 miesięcy lub co najmniej 4 w ciągu roku); zapalenie ucha środkowego wymagające wszczęcia dreniku tympanostomiijnego; ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ) wywołane przez <i>S. pneumoniae</i> ; działania niepożądane, w tym hospitalizacja w ciągu 60 dni po szczepieniu lub wizyta w ambulatorium pomocy doraźnej w ciągu 30 dni po szczepieniu; zapalenie płuc (rozpoznanie kliniczne); zapalenie płuc (rozpoznanie kliniczne, wykonane zdjęcie RTG); zapalenie płuc (rozpoznanie kliniczne,	ostre zapalenia ucha środkowego; rozpoznanie zapalenia ucha środkowego w czasie wizyty lekarskiej; ostre wysiękowe zapalenie ucha środkowego; ostre zapalenie ucha środkowego potwierdzone badaniem bakteriologicznym; ostre zapalenie ucha środkowego wywołane przez serotypy <i>S. pneumoniae</i> odpowiadające serotypom zawartym w szczepionce; ostre zapalenie ucha środkowego wywołane przez serotypy <i>S. pneumoniae</i> reagujące krzyżowo z serotypami zawartymi w szczepionce; ostre zapalenie ucha środkowego wywołane przez serotypy <i>S. pneumoniae</i> inne niż odpowiadające zawartym w szczepionce i nie reagujące krzyżowo z serotypami za-	inwazyjne zakażenie pneumokokowe wywołane przez <i>S. pneumoniae</i> o serotypach odpowiadających serotypom zawartym w szczepionce (wszystkie epizody łącznie i z podziałem na poszczególne serotypy chorobotwórcze); inwazyjne zakażenie pneumokokowe (bez względu na typ serologiczny <i>S. pneumoniae</i>); śmiertelność; hospitalizacja; hospitalizacja z powodu podejrzenia infekcji; drgawki; drgawki gorączkowe wymagające hospitalizacji; zespół nagłej śmierci niemowląt; reakcja alergiczna/pokrzywka;



	NCKP (Black 2000/Black 2002)	Finnish Otitis Media Vaccine Trial (Eskola 2001)	O'Brien 2003
	zmiany okołownękowe w RTG; zapalenie płuc (rozpoznanie kliniczne i radiologiczne).	wartymi w szczepionce; ostre zapalenie ucha środkowego wywołane przez <i>Haemophilus influenzae</i> ; ostre zapalenie ucha środkowego wywołane przez <i>Moraxella catarrhalis</i> ; nawracające ostre zapalenia ucha środkowego; implantacja dreniku tympanostomijnego; implantacja dreniku tympanostomijnego związana z przewlekłym wysiękowym zapaleniem ucha środkowego; wysiękowe zapalenie ucha środkowego i wysiękowe zapalenie ucha środkowego z drenikiem tympanostomijnym in situ; śmiertelność; hospitalizacja z powodu podejrzenia infekcji.	zanoszenie się płaczem/reakcje hipotoniczne; inne działania niepożądane.

Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna

Tab. 19. Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa PHiD-CV.

	POET	FinIP	COMPAS
Pierwszorzędowe punkty końcowe	pierwszy epizod ostrego zapalenia ucha środkowego (OZUŚ), spowodowanego przez serotypy szczepionkowe <i>S. pneumoniae</i>	inwazyjna choroba pneumokokowa wywołana przez jakiegokolwiek serotyp szczepionkowy <i>S. pneumoniae</i> , u dzieci które otrzymały co najmniej jedną dawkę cyklu 3+1	bakteryjne zapalenie płuc z widocznym zagęszczeniem pęcherzykowym/płynem wysiękowym w obrazie RTG lub stężeniem we krwi białka C-reaktywnego ≥ 40 mg/l bez widocznych zmian naciekowych w pęcherzykach płucnych w obrazie RTG po pełnym cyklu szczepienia podstawowego
Drugorzędowe punkty końcowe	pierwszy epizod ostrego zapalenia ucha środkowego spowodowanego przez <i>H. influenzae</i> ; ostre zapalenia ucha środkowego potwierdzone klinicznie; ostre zapalenie ucha środkowego spowodowane przez serotypy reagujące krzyżowo z serotypami szczepionkowymi <i>S. pneumoniae</i> ; ostre zapalenie ucha środkowego spowodowane przez inne niż szczepionkowe serotypy <i>S. pneumoniae</i>	inwazyjna choroba pneumokokowa wywołana przez jakiegokolwiek serotyp szczepionkowy <i>S. pneumoniae</i> , u dzieci które otrzymały co najmniej jedną dawkę cyklu 2+1 zapalenie ucha środkowego* zapalenie płuc;** implementacja dreniku tympanostomijnego**	ostre zapalenie ucha środkowego bez względu na patogen, oraz spowodowane przez określone patogeny u dzieci pochodzących z Panamy (N=3602 w grupie PHiD-CV i N=3612 w grupie kontrolnej); zapalenie płuc potwierdzone radiologicznie; inwazyjna choroba pneumokokowa spowodowana przez serotypy szczepionkowe <i>S. pneumoniae</i> oraz nie zawarte w szczepionce, serotypy <i>S. pneumoniae</i> reagujące krzyżowo z serotypami zawartymi w szczepionce
* oceniane w ramach badania 112595, stanowiącego część badania FinIP ** oceniane w ramach badania 112595, stanowiącego część badania FinIP – wyniki dotyczące punktu końcowego nie były dostępne w momencie publikacji danych			

4.2.5.2 Immunogenność

Zgodnie z wytycznymi WHO, rejestracja każdej nowej szczepionki przeciwko pneumokokom oparta jest na porównaniu odpowiedzi immunologicznej (immunogenności) nowej szczepionki i szczepionki PCV-7, której skuteczność kliniczną wcześniej potwierdzono.^{41,106}

Immunogenność szczepionki PCV-13 w porównaniu z PCV-7 oceniono w badaniach klinicznych zgodnie z wytycznymi WHO dotyczącymi oceny immunogenności skoniugowanych szczepionek pneumokokowych.¹⁰⁶ Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe zestawiono w tabeli Tab. 20.

Immunogenność PCV-13 musi być nie gorsza w odniesieniu do 7 serotypów zawartych w PCV-7. W badaniach klinicznych PCV-13 przyjęto następujące definicje punktów końcowych, zgodnie z wytycznymi WHO:^{41,106}

- minimalne stężenie ochronne przeciwciał – stężenie swoistych przeciwciał w surowicy $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ wobec każdego serotypu mierzone standardową metodą ELISA (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*) opracowaną przez WHO. Minimalne stężenie ochronne przeciwciał, uznane za chroniące przed IChP określono na podstawie zbiorczej analizy danych z badań klinicznych skuteczności PCV-7 i PCV-9,¹⁰⁷
- dodatni wynik testu opsonofagocytozy oznaczany w rozcieńczeniu $\geq 1:8$ (OPA – ang. *opsonophagocytic assay*) – test pozwalający na jakościową ocenę przeciwciał tzn. aktywności przeciwciał i ich zdolności do opsonizacji i stymulowania fagocytozy.¹⁰⁸

W badaniach klinicznych immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-7 przyjęto następujące kryteria *non inferiority*:⁴¹

Szczepionkę PCV-13 uznawano za nie mniej immunogenną niż PCV-7 jeżeli:

- dolna granica 95%CI dla różnicy pomiędzy grupą PCV-13 a PCV-7 w odsetkach dzieci, które uzyskały co najmniej minimalne stężenie ochronne przeciwciał wobec siedmiu wspólnych serotypów większa niż $-0,10$; odpowiedź na sześć dodatkowych serotypów, zawartych tylko w PCV-13, porównano z serotypem PCV-7, dla którego po szczepieniu odnotowano najniższy odsetek odpowiedzi;
- dolna granica 95%CI dla wskaźnika stanowiącego iloraz średniej geometrycznej stężenia (GMC) lub średniej geometrycznej miana aktywnych biologicznie przeciwciał (GMT) w grupie PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-7, wobec 7 wspólnych serotypów była $> 0,5$ a wobec serotypów zawartych tylko w PCV-13 > 1 .

Tab. 20. Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe ocenianie w badaniach klinicznych immunogenności PCV-13.⁴¹

pierwszorzędowe punkty końcowe	drugorzędowe punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none">- co najmniej minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy ($\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$) miesiąc po zakończeniu szczepienia podstawowego wobec każdego serotypu,- średnia geometryczna stężenia (GMC – ang. <i>Geometric mean concentrations</i>) swoistych przeciwciał w surowicy miesiąc po zakończeniu szczepienia podstawowego i uzupełniającego wobec każdego serotypu.	<ul style="list-style-type: none">- co najmniej minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy miesiąc po podaniu dawki przypominającej dla każdego serotypu,- średnia geometryczna mian aktywnych biologicznie przeciwciał (GMT – ang. <i>Geometric mean titer</i>) po zakończeniu szczepienia podstawowego i uzupełniającego dla każdego serotypu,- miano przeciwciał w teście OPA $\geq 1:8$.

4.2.6 Skuteczność

4.2.6.1 Skuteczność kliniczna PCV-13 vs PCV-7

Nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej PCV-13 w porównaniu z PCV-7. Według zaleceń WHO, rejestracja każdej nowej szczepionki przeciwko pneumokokom oparta jest na porównaniu odpowiedzi immunologicznej (immunogenności) nowej szczepionki i szczepionki PCV-7.¹⁰⁶

4.2.6.2 Immunogenność PCV-13 vs PCV-7

Nie przeprowadzono analizy wyników immunogenności PCV-13, ponieważ nie stanowiła ona przedmiotu niniejszego przeglądu systematycznego. Wyniki dotyczące immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-7 zostały zanalizowane i omówione w dokumentacji rejestracyjnej Prevenar 13® opublikowanej przez EMA⁴¹ i FDA.^{80,39,40} Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski dotyczące immunogenności szczepionki na podstawie ww. raportów.

4.2.6.2.1 Immunogenność po 3 dawkach cyklu podstawowego

Immunogenność szczepionki PCV-13 po 3 dawkach cyklu podstawowego oceniono w 9 badaniach, w których szczepionkę podawano w 2, 3 i 4 miesiącu życia (006, 008, 009 i 3000) oraz 2, 4 i 6 miesiącu życia (003, 004, Diez-Domingo 2013, Payton 2013 i 3007). Tylko w badaniu 006 i 004 porównano immunogenność PCV-13 z PCV-7. W badaniach 011 i 500 immunogenność PCV-13 z PCV-7 porównano po dawce uzupełniającej.⁴¹

Odsetek dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał był istotnie mniejszy wobec 2 serotypów wspólnych (6B i 9V) oraz jednego serotypu zawartego w PCV-13 (3, porównaj Tab. 21, Tab. 22) w grupie PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-7.^{41,40} Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w odpowiedzi wobec pozostałych serotypów. Średnie geometryczne miana przeciwciał aktywnych biologicznie (GMT) w grupie PCV-13 w porównaniu z PCV-7 były istotnie mniejsze dla 3 wspólnych serotypów (4, 6B i 14C). Dla pozostałych serotypów wspólnych i wszystkich serotypów szczepionkowych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami (Tab. 23, Tab. 24).⁴¹

Wyniki z wszystkich badań wskazują, że odsetek dzieci, u których wystąpiła indukcja aktywnych biologicznie przeciwciał (pozytywny test OPA) w grupie PCV-13 w porównaniu z PCV-7 był wysoki wobec wszystkich wspólnych serotypów (powyżej 80%). Dla obu szczepionek największą średnią geometryczną miana przeciwciał zaobserwowano dla serotypów 9V i 14 a najniższą dla 19F. Najniższą średnią geometryczną miana przeciwciał wobec serotypów zawartych w PCV-13 zaobserwowano dla serotypów 1, 3 i 5.⁴¹

We wszystkich badaniach najbardziej immunogennym był serotyp 14 bez względu na schemat szczepienia. Dla serotypu 3 odnotowano najniższy odsetek dzieci, u których

wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał IgG (od 63,5% do 99,2%) w porównaniu do pozostałych serotypów. Schemat podawania szczepionki miał wpływ na wartość średniej geometrycznej stężenia przeciwciał dla wszystkich serotypów, która była wyższa u dzieci szczepionych w 2., 4. i 6. m.ż. w porównaniu z grupą szczepioną w 2., 3. i 4. m.ż.⁴¹



Tab. 21. Porównanie odsetka dzieci, u których po 3. dawce szczepionki wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał IgG ($\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$) w badaniu 006. (na podstawie EMA⁴¹).

Serotyp	PCV-13			PCV-7			Różnica % (95%CI)	Czy spełniony warunek noninferiority?
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
serotypy zawarte w PCV-13 i PCV-7 (serotypy wspólne)								
4	280	285	98,2 (96,0; 99,4)	274	279	98,2 (95,9; 99,4)	0,0 (-2,5; 2,6)	Tak
6B	220	284	77,5 (72,2; 82,2)	242	278	87,1 (82,5; 90,8)	-9,6 (-16,0; -3,3)	Nie
9V	281	285	98,6 (96,4; 99,6)	269	279	96,4 (93,5; 98,3)	2,2 (-0,4; 5,2)	Tak
14C	281	284	98,9 (96,9; 99,8)	272	279	97,5 (94,9; 99,0)	1,5 (-0,9; 4,1)	Tak
18C	277	285	97,2 (94,5; 98,8)	273	277	98,6 (96,3; 99,6)	-1,4 (-4,2; 1,2)	Tak
19F	272	284	95,8 (92,7; 97,8)	266	277	96,0 (93,0; 98,0)	-0,3 (-3,8; 3,3)	Tak
23F	252	284	88,7 (84,5; 92,2)	248	277	89,5 (85,3; 92,9)	-0,8 (-6,0; 4,5)	Tak
serotypy zawarte tylko PCV-13								
1	274	285	96,1 (93,2; 98,1)	242	278	87,1** (82,5; 90,8)	9,1 (4,5; 13,9)	Tak
3	277	282	98,2 (95,9; 99,4)	242	278	87,1** (82,5; 90,8)	11,2 (7,0; 15,8)	Tak
5	264	284	93,0 (89,3; 95,6)	242	278	87,1** (82,5; 90,8)	5,9 (0,8; 11,1)	Tak
6A	260	283	91,9 (88,1; 94,8)	242	278	87,1** (82,5; 90,8)	4,8 (-0,3; 10,1)	Tak

*Szczepianka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Serotyp	PCV-13			PCV-7			Różnica % (95%CI)	Czy spełniony warunek noninferiority?*
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
7F	281	285	98,6 (96,4; 99,6)	242	278	87,1** (82,5; 90,8)	11,5 (7,4; 16,1)	Tak
19A	283	285	99,3 (97,5; 99,9)	242	278	87,1** (82,5; 90,8)	12,2 (8,3; 16,8)	Tak

* dolna granica 95%CI \geq -10%
 ** serotyp w szczepionce PCV-7, dla którego odnotowano najniższy odsetek odpowiedzi to serotyp 6B



Tab. 22. Porównanie odsetka dzieci, u których po 3. dawce szczepionki wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał IgG ($\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$) w badaniu 004. (na podstawie EMA⁴¹).

Serotyp	PCV-13			PCV-7			Różnica % (95%CI)	Czy spełniony warunek non-inferiority?
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
serotypy zawarte w PCV-13 i PCV-7 (serotypy wspólne)								
4	238	252	94,4 (90,9; 96,9)	246	251	98,0 (95,4; 99,4)	-3,6 (-7,3; -0,1)	Tak
6B	220	252	87,3 (82,5; 91,1)	232	250	92,8 (88,9; 95,7)	-5,5 (-10,9; -0,1)	Nie
9V	228	252	90,5 (86,2; 93,8)	248	252	98,4 (96,0; 99,6)	-7,9 (-12,4; -4,0)	Nie
14C	245	251	97,6 (94,9; 99,1)	245	252	97,2 (94,4; 98,9)	0,4 (-2,7; 3,5)	Tak
18C	244	252	96,8 (93,8; 98,6)	248	252	98,4 (96,0; 99,6)	-1,6 (-4,7; 1,2)	Tak
19F	247	252	98,0 (95,4; 99,4)	245	251	97,6 (94,9; 99,1)	0,4 (-2,4; 3,4)	Tak
23F	228	252	90,5 (86,2; 93,8)	237	252	94,0 (90,4; 96,6)	-3,6 (-8,5; 1,2)	Tak
serotypy zawarte tylko PCV-13								
1	241	252	95,6 (92,3; 97,8)	232	250	92,8** (88,9; 95,7)	2,8 (-1,3; 7,2)	Tak
3	158	249	63,5 (57,1; 69,4)	232	250	92,8** (88,9; 95,7)	-29,3 (-36,2; -22,4)	Nie
5	226	252	89,7 (85,2; 93,1)	232	250	92,8** (88,9; 95,7)	-3,1 (-8,3; 1,9)	Tak
6A	242	252	96,0 (92,8; 98,1)	232	250	92,8** (88,9; 95,7)	3,2 (-0,8; 7,6)	Tak
7F	248	252	98,4 (96,0; 99,6)	232	250	92,8** (88,9; 95,7)	5,6 (1,9; 9,7)	Tak

*Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Serotyp	PCV-13			PCV-7			Różnica % (95%CI)	Czy spełniony warunek noninferiority?*
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		
19A	247	251	98,4 (96,0; 99,6)	232	250	92,8** (88,9; 95,7)	5,6 (1,9; 9,7)	Tak

* dolna granica 95%CI \geq -10%
 ** serotyp w szczepionce PCV-7, dla którego odnotowano najniższy odsetek odpowiedzi to serotyp 6B



Tab. 23. Porównanie średnich geometrycznych mian przeciwciał (GMT) po 3. dawce szczepionki w badaniu 006. (na podstawie EMA⁴¹).

Serotyp	PCV-13		PCV-7		GMT PCV-13/GMT PCV-7 (95% CI)	Czy spełniony warunek noninferiority?*
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)		
serotypy zawarte w PCV-13 i PCV-7 (serotypy wspólne)						
4	100	1573,5 (1283,0; 1929,2)	94	1860,79 (1540,0; 2248,4)	0,85 (0,64; 1,11)	Tak
6B	89	744,43 (556,9; 995,1)	94	1160,76 (921,5; 1462,2)	0,64 (0,44; 0,93)	Nie
9V	95	4973,84 (3614,8; 6745,1)	89	5379,5 (3935,5; 7353,3)	0,92 (0,59; 1,42)	Tak
14C	100	2139,65 (1570,1; 2915,8)	89	3345,19 (2473,3; 4524,5)	0,64 (0,42; 0,98)	Nie
18C	100	1509,65 (1243,7; 1832,6)	94	1780,26 (1382,4; 2292,6)	0,85 (0,62; 1,16)	Tak
19F	100	150,12 (116,9; 192,8)	94	165,69 (122,9; 223,2)	0,91 (0,62; 1,33)	Tak
23F	100	1089,92 (795,2; 1493,9)	93	1070,83 (785,59; 1457,8)	1,02 (0,66; 1,58)	Tak
serotypy zawarte tylko PCV-13						
1	100	50,21 (39,39; 64,02)	92	4,15 (3,99; 4,32)	12,09 (9,37; 15,59)	Tak
3	100	250,73 (205,5; 305,9)	94	6,13 (5,17; 7,28)	40,87 (31,46; 53,10)	Tak
5	100	162,02 (126,3; 207,8)	94	4,64 (3,96; 5,43)	34,95 (25,96; 47,05)	Tak
6A	99	1228,45 (883,5; 1708,1)	93	122,40 (74,09; 202,21)	10,04 (5,57; 18,10)	Tak

*Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Serotyp	PCV-13		PCV-7		GMT PCV-13/GMT PCV-7 (95% CI)	Czy spełniony warunek noninferiority?*
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)		
7F	99	11544,75 (9364,0; 14233,3)	94	115,45 (75,16; 177,32)	100,0 (62,69; 159,5)	Tak
19A	95	442,48 (360,5; 543,1)	94	6,70 (5,19; 8,66)	66,02 (47,69; 91,39)	Tak

* dolna granica 95%CI dla wskaźnika średniej geometrycznej miana aktywnych biologicznie przeciwciał (GMT), stanowiącego iloraz średniej geometrycznej miana przeciwciał w grupie PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-7, > 0,5 dla 7 serotypów zawartych w obu szczepionkach a dla serotypów zawartych tylko w PCV-13 > 1.



Tab. 24. Porównanie średnich geometrycznych mian przeciwciał (GMT) po 3. dawce szczepionki w badaniu 004. (na podstawie EMA⁴¹).

Serotyp	PCV-13		PCV-7		GMT PCV-13/GMT PCV-7 (95% CI)	Czy spełniony warunek noninferiority?*
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)		
serotypy zawarte w PCV-13 i PCV-7 (serotypy wspólne)						
4	92	359,32 (276,04; 467,72)	92	535,68 (421,13; 681,37)	0,67 (0,47; 0,96)	Nie
6B	94	1054,65 (817,34; 1360,87)	94	1513,66 (1206,64; 1898,81)	0,7 (0,50; 0,98)	Tak
9V	93	4035,4 (2932,68; 5552,75)	94	3259,01 (2288,43; 4641,25)	1,24 (0,77; 1,99)	Tak
14C	94	1240,41 (934,93; 1645,69)	94	1480,55 (1133,40; 1934,02)	0,84 (0,57; 1,23)	Tak
18C	94	275,59 (210,33; 361,10)	94	375,64 (291,68; 483,75)	0,73 (0,51; 1,06)	Tak
19F	94	54,42 (40,20; 73,65)	94	44,92 (33,90; 59,52)	1,21 (0,80; 1,83)	Tak
23F	94	791,07 (604,96; 1034,44)	94	923,56 (708,59; 1203,74)	0,86 (0,59; 1,25)	Tak
serotypy zawarte tylko PCV-13						
1	92	51,83 (38,84; 69,16)	92	4,41 (4,06; 4,80)	11,75 (8,72; 15,83)	Tak
3	94	120,67 (92,38; 157,62)	94	6,7 (5,27; 8,52)	18 (12,60; 25,72)	Tak
5	91	90,86 (67,10; 123,02)	93	4,15 (3,94; 4,38)	21,88 (16,17; 29,61)	Tak
6A	94	979,68 (783,04; 1225,71)	94	100,35 (66,22; 152,08)	9,76 (6,11; 15,61)	Tak

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Serotyp	PCV-13		PCV-7		GMT PCV-13/GMT PCV-7 (95% CI)	Czy spełniony warunek noninferiority?*
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)		
7F	94	9493,77 (7339,13; 12280,98)	89	128 (79,55; 205,97)	74,17 (43,68; 125,93)	Tak
19A	93	151,94 (105,16; 219,52)	92	6,53 (5,01; 8,50)	23,28 (14,83; 36,52)	Tak

* dolna granica 95%CI dla wskaźnika średniej geometrycznej miana aktywnych biologicznie przeciwciał (GMT), stanowiącego iloraz średniej geometrycznej miana przeciwciał w grupie PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-7, > 0,5 dla 7 serotypów zawartych w obu szczepionkach a dla serotypów zawartych tylko w PCV-13 > 1.



4.2.6.2.2 Immunogenność po dwóch dawkach cyklu podstawowego

Immunogenność po dwóch dawkach PCV-13 cyklu podstawowego, podawanych w schemacie 2+1 zbadano w dwóch badaniach klinicznych 007 (2. i 4. m.ż.) oraz 500 (3. i 5. m.ż.). Nie wykonano porównania PCV-13 z PCV-7 w żadnym z tych badań. Porównanie PCV-7 z PCV-13 wykonano jedynie dla dawki uzupełniającej w badaniu 500. Immunogenność PCV-13 porównano z PCV-7 po dawce 2. i dawce 3. odpowiednio w badaniach Diez-Domingo 2013 i 3007.⁴¹

Odsetek dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał po szczepieniu PCV-13 wyniósł od 79,6% do 98,5% wobec 10 z 13 serotypów. Niższy odsetek dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał odnotowano dla 3 serotypów (6B, 23F i 3) – od 27,9% dla serotypu 6B do 73,8% dla serotypu 3. Szczepienie PCV-13 w 3. i 5. m.ż. skutkowało wyższym stężeniem przeciwciał ochronnych w porównaniu ze szczepieniem w 2. i 4. m.ż. Po podaniu 3. dawki odnotowano wzrost średniej geometrycznej stężenia przeciwciał dla wszystkich serotypów z wyjątkiem serotypu 3.⁴¹

Odsetek dzieci, u których wystąpiła indukcja aktywnych biologicznie przeciwciał po szczepieniu PCV-13 był wysoki zarówno po cyklu podstawowym szczepienia jak i dawce uzupełniającej (ponad 90%). Średnie geometryczne miana przeciwciał (GMT) po szczepieniu podstawowym były najniższe dla serotypów 1, 3, 5 i 19A. Po dawce uzupełniającej średnie geometryczne mian przeciwciał aktywnych biologicznie były najniższe dla serotypów 1, 3 i 19F.⁴¹

4.2.6.2.3 Utrzymywanie się przeciwciał do dawki przypominającej

Istotnie mniejszy odsetek dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał wobec serotypów wspólnych przed podaniem dawki uzupełniającej zaobserwowano dla 4 serotypów podczas badania 006 (4, 9V, 18C i 23F) i 3 serotypów podczas badania 004 (4, 18C i 23F) w grupie PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-7.⁴¹

Odsetek dzieci, u których stwierdzono ochronne stężenie przeciwciał wobec serotypów dodatkowych przed podaniem dawki uzupełniającej był najwyższy dla serotypu 19A ($\geq 89\%$), a najniższy dla serotypu 3 (od 14% do 34%). Dla wszystkich dodatkowych serotypów zaobserwowano spadek średnich geometrycznych stężeń, który najniższy był dla serotypu 3.⁴¹

Wyniki badania 007 (Wielka Brytania)

Przed podaniem dawki uzupełniającej w schemacie szczepienia 2+1 zaobserwowano przejściowy spadek odsetka dzieci, u których utrzymane było ochronne stężenie przeciwciał wobec serotypów wspólnych w grupie PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-7. W odniesieniu do serotypów wspólnych najniższy odsetek dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał odnotowano dla serotypu 3. Po podaniu dawki uzupełniającej stężenie prze-

ciwiał wobec serotypów było porównywalne pomiędzy grupami jednak nadal najniższe odnotowano dla serotypu 3.⁴¹

Odsetek dzieci, u których wystąpiła indukcja aktywnych biologicznie przeciwciał przed i po dawce uzupełniającej były porównywalne dla wszystkich wspólnych serotypów w grupie PCV-13 w porównaniu z PCV-7. W odniesieniu do dodatkowych serotypów, najniższe miano aktywnych biologicznie przeciwciał odnotowano dla serotypów 1, 3, i 5 oraz 19A. Średnie geometryczne mian przeciwciał miesiąc po otrzymaniu dawki uzupełniającej były wysokie dla wszystkich wspólnych serotypów i niższe dla kilku serotypów zawartych wyłącznie w PCV-13 (1, 3 i 5).⁴¹

4.2.6.2.4 Odpowiedź immunologiczna po podaniu dawki uzupełniającej

Dane dotyczące odpowiedzi immunologicznej po dawce uzupełniającej pochodzą z 6 badań.

PCV-13 indukowało silną odpowiedź immunologiczną po dawce uzupełniającej – stężenie przeciwciał było wyższe niż po podstawowym cyklu szczepienia dla wszystkich serotypów z wyjątkiem serotypu 3. Nie odnotowano znaczących różnic w odpowiedzi immunologicznej pomiędzy schematem 2+1 a 3+1.⁴¹

Odsetki dzieci, u których po dawce uzupełniającej wystąpiła indukcja aktywnych biologicznie przeciwciał wobec wspólnych serotypów były podobne pomiędzy badanymi szczepionkami i wyniosły co najmniej 95%. W odniesieniu do 6 dodatkowych serotypów, u co najmniej 98% dzieci wystąpiła odpowiedź immunologiczna.⁴¹

Istotnie mniejszą średnią geometryczną mian przeciwciał aktywnych biologicznie zaobserwowano dla dwóch wspólnych serotypów (14 i 23F) w badaniu 006 oraz dla 3 serotypów w badaniu 004 (9V, 18C i 23F) w grupie PCV-13 w porównaniu do grupy PCV-7. Oba badania nie były zaprojektowane by wykryć różnicę pomiędzy grupami pod względem tego punktu końcowego. Pod względem dodatkowych serotypów, zawartych tylko w PCV-13, zaobserwowano silną odpowiedź po dawce uzupełniającej dla serotypów 7F i 6A, podczas gdy najniższą dla serotypów 1, 3 i 5.⁴¹

4.2.6.3 Skuteczność kliniczna PCV-7

4.2.6.3.1 Inwazyjna choroba pneumokokowa

4.2.6.3.1.1 Inwazyjna choroba pneumokokowa spowodowana przez serotypy szczepionkowe

Wyniki dla analizowanego punktu końcowego są dostępne we wszystkich trzech badaniach skuteczności PCV-7 zakwalifikowanych do przeglądu, przy czym w badaniu FinOM, podano liczbę przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej (2 przypadki w grupie kontrolnej), ale nie obliczano miary sumarycznej i przedziału ufności, ponieważ IChP nie była prospektywnie określonym punktem końcowym (porównaj Tab. 25).

Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe wskazuje, że od momentu podania pierwszej dawki jej skuteczność względem IChP wynosi 91% (95%CI: 79; 96; $p < 0,00001$; Ryc. 4), natomiast skuteczność mierzona po upływie dwóch tygodni od zakończenia podstawowego, trójdawkowego cyklu szczepień wynosi 92% (95%CI: 22; 99; $p = 0,04$; Ryc. 5).

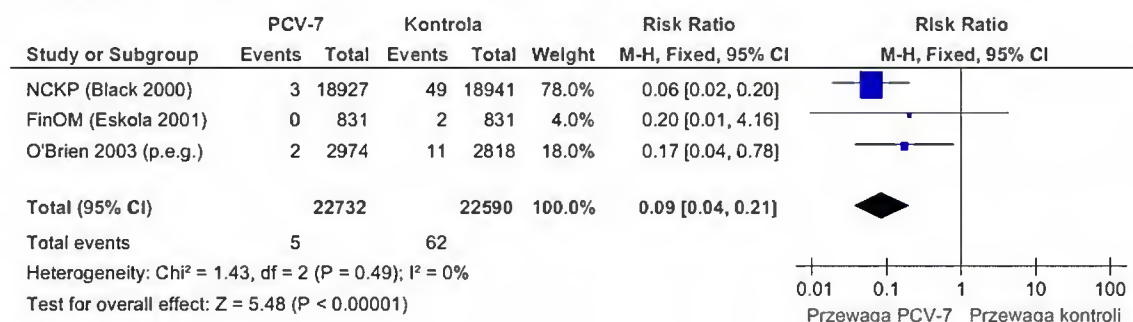
Metaanaliza skuteczności przeprowadzona z wyłączeniem populacji skrajnie odbiegających od populacji europejskiej (populacji Indian północnoamerykańskich z badania O'Brien 2003; zapadalność na IChP przed wprowadzeniem szczepień PCV-7 na poziomie 1820/100 000 rok), wskazuje na skuteczność na poziomie 93% (80; 98; $p < 0,00001$; Ryc. 6).

Analiza przeprowadzona wśród wcześniaków (urodzonych przed ukończeniem 38. tyg. ciąży) oraz dzieci z niską urodzeniową masą ciała (< 2500 g), z badania NCKP (publikacja Shinefield 2002⁴⁴) wskazuje na wysoką skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe – skuteczność ochronna, odpowiednio 100% ($p < 0,01$) i 100% ($p < 0,03$; Tab. 26).

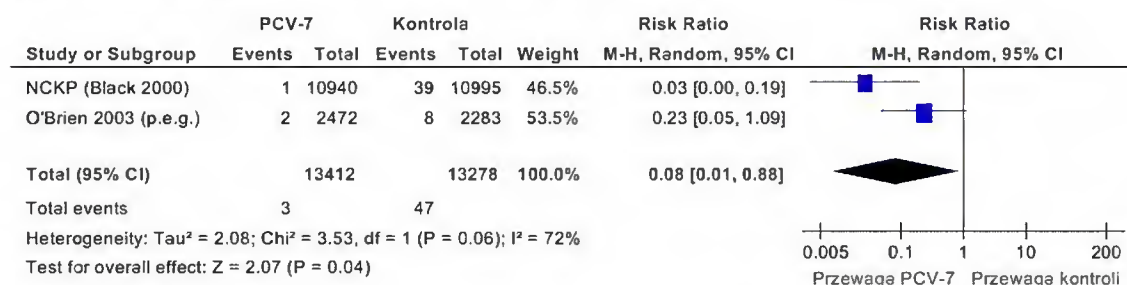
Tab. 25. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe; dane z pierwotnych badań klinicznych.

Badanie	PCV-7			Kontrola			Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p*
	n	N	%	n	N	%		
Populacja ITT								
NCKP (Black 2000)	3	18 927	0,016	49	18 941	0,259	93,9% (79,6; 98,5)	<0,001
FinOM (Eskola 2001)	0	831	0,000	2	831	0,241	bd**	bd
O'Brien 2003 (<i>primary efficacy group</i>)	2	2 974	0,067	11	2 818	0,390	82,6% (21,4; 96,1)	bd
Populacja per protocol								
NCKP (Black 2000)	1	10 940	0,009	39	10 995	0,355	97,4% (82,7; 99,9)	<0,001
O'Brien 2003 (<i>primary efficacy group</i>)	2	2 472	0,081	8	2 283	0,350	76,8% (-9,4; 95,1)	bd
* Podano za artykułem źródłowym bd - brak danych w artykule źródłowym, nie wyliczono ze względu na odmienność metod statystycznych stosowanych w artykule źródłowym i programie RevMan. ** 100% (przyp. Autorów).								

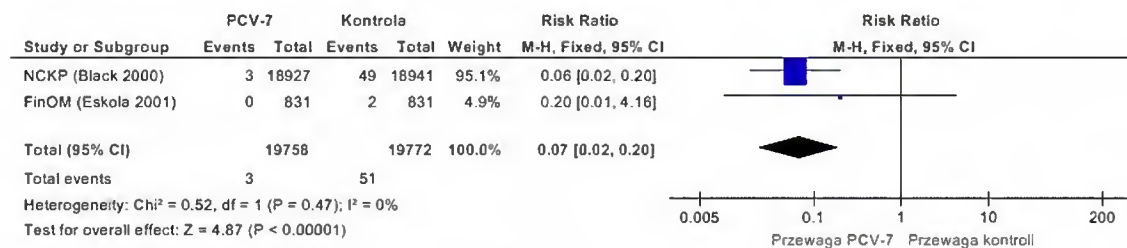
Ryc. 4. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe, w populacji ITT; analizowany parametr - ryzyko względne (RR).



Ryc. 5. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe, w populacji per protocol; analizowany parametr – ryzyko względne (RR).



Ryc. 6. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe, w populacji ITT, z wykluczeniem badań z populacjami skrajnie odbiegającymi od populacji europejskiej; analizowany parametr – ryzyko względne (RR).



Tab. 26. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe, u wcześniaków (< 38 Hbd) i dzieci z niską urodzeniową masą ciała (< 2500 g); wyniki badania NCKP (publikacja Shinefield 2002⁴⁴).

Badanie	PCV-7			Kontrola			Skuteczność ochronna *	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
Niska urodzeniowa masa ciała (< 2500 g)	0	875	0,000	6	881	0,681	100%	0,03
Wcześniaki (< 38 Hbd)	0	875	0,000	9	881	1,022	100%	0,01

* Podano za artykułem źródłowym.

4.2.6.3.1.2 Inwazyjna choroba pneumokokowa w zależności od serotypu chorobotwórczego

Wyniki dla analizowanego punktu końcowego są dostępne we wszystkich trzech badaniach skuteczności PCV-7 zakwalifikowanych do przeglądu, przy czym sumaryczną mia-

rę efektu – skuteczność ochronną, obliczano tylko w badaniu NCKP (Black 2000; patrz Tab. 27).

Skuteczność ochronna względem IChP powodowanej przez poszczególne serotypy wyniosła w badaniu NCKP: 100% dla serotypów 14, 18C, 23F i 9V oraz około 85% dla serotypów 19F i 6B, przy czym dla serotypów 6B i 9V wynik nie był statystycznie istotny ze względu na małą liczbę obserwowanych przypadków (odpowiednio 8 i 3). W żadnym z badań włączonych do przeglądu, nie odnotowano ani jednego przypadku inwazyjnej choroby pneumokokowej spowodowanej przez serotyp szczepionkowy 4.

Na Ryc. 7 przedstawiono wyniki metaanalizy skuteczności PCV-7 względem IChP powodowanej przez poszczególne serotypy szczepionkowe. Analizowanym parametrem było ryzyko względne (RR), które pozwala na oszacowanie skuteczności szczepionki ($VE = RRR = 1 - RR$). Analizując wyniki metaanalizy z programu RevMan należy mieć na uwadze, że w sytuacji gdy w którejś z grup nie wystąpił ani jeden przypadek zdarzenia (np. w grupie PCV-7, w badaniu FinOM, dla serotypu 19F), program RevMan szacując ryzyko względne, zamiast 0, podstawia automatycznie jakąś wartość mniejszą od 1. We wspomnianym przypadku program RevMan podstawiał wartość 0,33, co w efekcie, przy 1 zdarzeniu w grupie kontrolnej dało ryzyko względne na poziomie 0,33 i skuteczność ochronną szczepionki na poziomie 67%, zamiast 100% wynikających bezpośrednio z równania Greenwooda i Youlea.¹ Ze względu na powyższe zafałszowanie programu RevMan w sytuacji zdarzeń o małej liczebności, wyniki metaanalizy pozostawiono w postaci ryzyka względnego (Ryc. 7), a nie przeliczano na skuteczność ochronną szczepionki.

Tab. 27. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe, w zależności od serotypu chorobotwórczego; dane z badań klinicznych.

Serotyp / Badanie	PCV-7			Kontrola			Skuteczność ochronna (95%CI)*
	n	N	%	n	N	%	
19F							
NCKP (Black 2000)	2	18927	0,0106	13	18941	0,0686	84,6% (32,0; 98,4)
FinOM (Eskola 2001)	0	831	0,0000	1	831	0,1203	bd
O'Brien 2003 (primary efficacy group)	0	2974	0,0000	1	2818	0,0355	bd
14							
NCKP (Black 2000)	0	18927	0,0000	11	18941	0,0581	100% (60,2; 100,0)

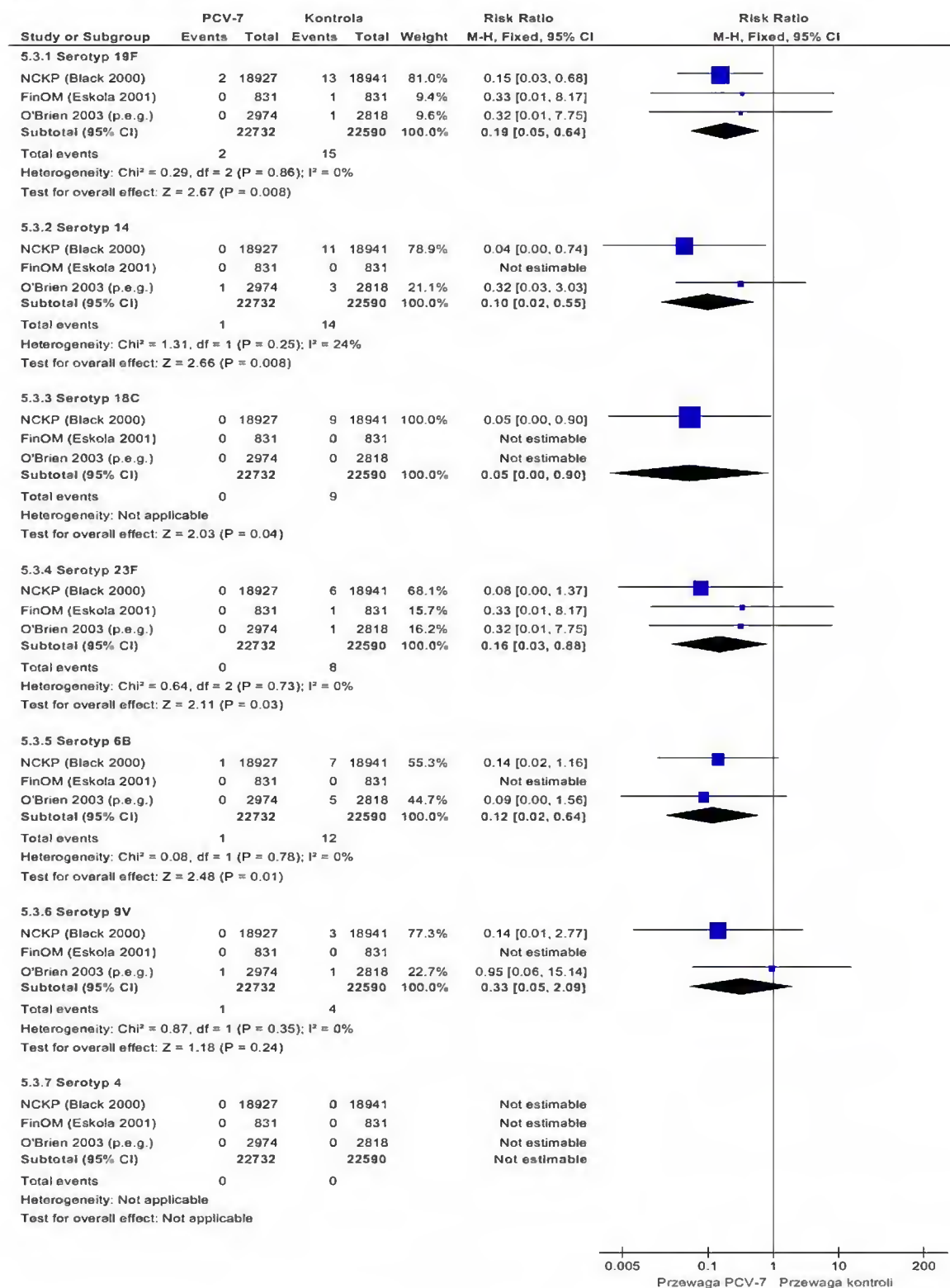
Serotyp / Badanie	PCV-7			Kontrola			Skuteczność ochronna (95%CI)*
	n	N	%	n	N	%	
FinOM (Eskola 2001)	0	831	0,0000	0	831	0,0000	nd
O'Brien 2003 (primary efficacy group)	1	2974	0,0336	3	2818	0,1065	bd
18C							
NCKP (Black 2000)	0	18927	0,0000	9	18941	0,0475	100% (49,3; 100,0)
FinOM (Eskola 2001)	0	831	0,0000	0	831	0,0000	nd
O'Brien 2003 (primary efficacy group)	0	2974	0,0000	0	2818	0,0000	nd
23F							
NCKP (Black 2000)	0	18927	0,0000	6	18941	0,0317	100% (15,1; 100,0)
FinOM (Eskola 2001)	0	831	0,0000	1	831	0,1203	bd
O'Brien 2003 (primary efficacy group)	0	2974	0,0000	1	2818	0,0355	bd
6B							
NCKP (Black 2000)	1	18927	0,0053	7	18941	0,0370	85,7% (-11,2; 99,7)
FinOM (Eskola 2001)	0	831	0,0000	0	831	0,0000	nd
O'Brien 2003 (primary efficacy group)	0	2974	0,0000	5	2818	0,1774	bd
9V							
NCKP (Black 2000)	0	18927	0,0000	3	18941	0,0158	100 (-142; 100)
FinOM (Eskola 2001)	0	831	0,0000	0	831	0,0000	nd
O'Brien 2003 (primary efficacy group)	1	2974	0,0336	1	2818	0,0355	bd
4							
NCKP (Black 2000)	0	18927	0,0000	0	18941	0,0000	nd

*Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Serotyp / Badanie	PCV-7			Kontrola			Skuteczność ochronna (95%CI)*
	n	N	%	n	N	%	
FinOM (Eskola 2001)	0	831	0,0000	0	831	0,0000	nd
O'Brien 2003 (primary efficacy group)	0	2974	0,0000	0	2818	0,0000	nd

* Podano za artykułem źródłowym;
bd – brak danych w artykule źródłowym, nie wyliczono ze względu na odmiennosc metod statystycznych stosowanych w artykule źródłowym i programie RevMan;
nd – nie dotyczy, brak możliwości oszacowania.

Ryc. 7. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe, w zależności od serotypu; analizowany parametr - ryzyko względne (RR).



4.2.6.3.1.3 Inwazyjna choroba pneumokokowa (niezależnie od serotypu)

Wyniki dla analizowanego punktu końcowego są dostępne we wszystkich trzech badaniach skuteczności PCV-7 zakwalifikowanych do przeglądu, przy czym w badaniu FinOM, podano liczbę przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej (3 przypadki w grupie kontrolnej, 1 przypadek w grupie badanej), ale nie obliczano miary sumarycznej i przedziału ufności, ponieważ IChP nie była predefiniowanym punktem końcowym (patrz Tab. 28).

Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez jakikolwiek serotyp *S. pneumoniae*, wskazuje, że od momentu podania pierwszej dawki skuteczność PCV-7 względem IChP wynosi 76% (95%CI: 22; 92; $p < 0,02$; Ryc. 8), natomiast skuteczność mierzona po upływie dwóch tygodni od zakończenia podstawowego, trójdawkowego cyklu szczepień wynosi 83% (95%CI: 6; 97; $p = 0,04$; Ryc. 9).

Metaanaliza skuteczności przeprowadzona z wyłączeniem populacji skrajnie odbiegających od populacji europejskiej (populacji Indian północnoamerykańskich z badania O'Brien 2003, zapadalność na IChP przed wprowadzeniem szczepień PCV-7 na poziomie 1820/100 000 rok), wskazuje na skuteczność PCV-7 względem inwazyjnej choroby pneumokokowej powodowanej przez jakikolwiek serotyp *S. pneumoniae*, na poziomie 88% (95%CI: 74; 94; $p < 0,00001$; Ryc. 10).

Tab. 28. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej niezależnie od serotypu; dane z pierwotnych badań klinicznych.

Badanie	PCV-7			Kontrola			Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
Populacja ITT								
NCKP (Black 2000)	6	18927	0,032	55	18941	0,290	89,1% (73,7; 95,8)	<0,001
FinOM (Eskola 2001)	1	831	0,120	3	831	0,361	bd	bd
O'Brien 2003 (<i>primary efficacy group</i>)	9	2974	0,303	18	2818	0,639	52,1% (-6,6; 78,5)	bd
Populacja per protocol								
NCKP (Black 2000)	3	10940	0,027	42	10 995	0,382	92,9% (77,6; 98,6)	bd
O'Brien 2003 (<i>primary efficacy group</i>)	5	2472	0,202	12	2283	0,526	bd	bd
* Podano za artykułem źródłowym; bd – brak danych w artykule źródłowym, nie wyliczono ze względu na odmienność metod statystycznych stosowanych w artykule źródłowym i programie RevMan.								

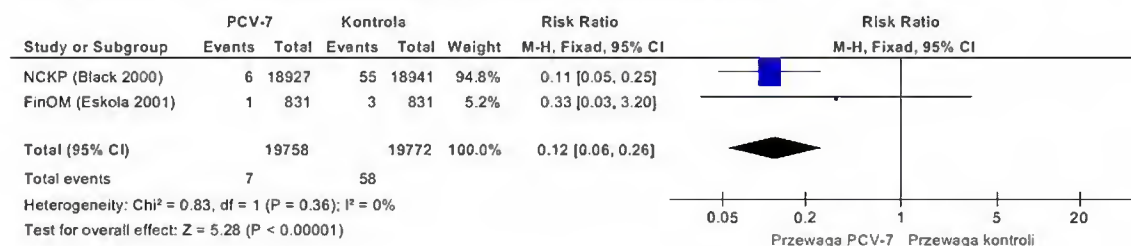
Ryc. 8. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej niezależnie od serotypu chorobotwórczego, w populacji ITT; analizowany parametr – ryzyko względne (RR), zmienny model danych.



Ryc. 9. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej niezależnie od serotypu chorobotwórczego, w populacji per protocol; analizowany parametr – ryzyko względne (RR), zmienny model danych.




Ryc. 10. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej niezależnie od serotypu chorobotwórczego, w populacji ITT, z wykluczeniem badań z populacjami skrajnie odbiegającymi od populacji europejskiej; analizowany parametr – ryzyko względne (RR), stały model danych.



4.2.6.3.2 Zapalenie płuc

Skuteczność szczepionki PCV-7 w odniesieniu do zapobiegania zapaleniu płuc oceniano w jednym randomizowanym badaniu klinicznym – North California Kaiser Permanente study (analiza zaplanowana prospektywnie, publikacja Black 2002,⁴³ n = 37 868). Analizowane dane pochodziły z przeglądu komputerowych baz danych sieci placówek ochrony zdrowia Kaiser Permanente, zawierającej informacje o rozpoznaniu klinicznych, wynikach badań laboratoryjnych oraz wynikach badań radiologicznych. Brano pod uwagę rozpoznania zapalenia płuc postawione w warunkach ambulatoryjnych, izby przyjęć lub hospitalizacji. Uwzględniano przypadki odoskrzelowego zapalenia płuc, wirusowego zapalenia płuc, zapalenia płuc z naciekaniami i ropniaka opłucnej. Wyróżniono cztery definicje zapalenia płuc różniące się poziomem swoistości rozpoznania: (1) jakiegokolwiek rozpoznania zapalenia płuc (najczęściej tylko na podstawie objawów klinicznych; najmniej swoiste), (2) rozpoznania zapalenia płuc, które skłoniło lekarza prowadzącego do zlecenia wykonania zdjęcia RTG, (3) rozpoznania kliniczne ze zmianami okołopłucnymi w RTG, (4) rozpoznania kliniczne potwierdzone radiologicznie (najbardziej swoiste).

W badaniu NCKP, wykazano, że im bardziej swoiste rozpoznanie, tzn. im większa pewność, że choroba rzeczywiście jest obecna, tym większa skuteczność szczepionki PCV-7 była obserwowana. Wśród dzieci z populacji ITT, skuteczność PCV-7 w zapobieganiu



zapaleniu płuc, obserwowana od podania 1. Dawki szczepionki wyniosła: 6% (95%CI: -1,5; 11,0; p=0,13; Tab. 29) dla wszystkich rozpoznań zapaleń płuc, 8,9% (95%CI: 0,9; 16,3; p=0,03) w sytuacji gdy postawiono rozpoznanie zapalenia płuc i zlecono zdjęcie rentgenowskie i 17,7% (95%CI: 4,8; 28,9; p=0,01) w przypadku gdy rozpoznanie kliniczne zostało potwierdzone radiologicznie). Obserwacja takiej zależności stanowi silny dowód skuteczności PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu płuc.

Pierwotnie, w badaniu NCKP, zdjęcia rentgenowskie oceniało ponad 300 różnych lekarzy radiologów, zaś kryteria oceny nie były ujednoczone. Te dwa czynniki zadecydowały o nie największej swoistości rozpoznania radiologicznego. W 2006 roku, Hansen i wsp.⁴⁶ opublikowali analizę post-hoc, w której odniesiono się do opisanej słabości badania NCKP (Black 2002a) i powtórzono analizę radiogramów przy udziale dwóch przeszkolonych lekarzy (radiologa i pediatry), stosujących kryteria rozpoznania pneumonii pneumokokowej przygotowane przez grupę roboczą World Health Organizations Pneumonia Vaccine Trial Investigators (zatytułowane "Standardization of Interpretation of Chest Radiographs for the Diagnosis of Pneumonia in Children").⁷⁴ Wzrost swoistości rozpoznania radiologicznego w badaniu Hansen 2006, tj. wykluczenie tych rozpoznań, które wg wytycznych WHO nie spełniały kryteriów radiologicznych zapalenia płuc, wpłynęło na zaobserwowanie zwiększonej skuteczności szczepionki PCV-7 – 25,5% (95%CI: 6,5; 40,7; p=0,011).

Analiza skuteczności PCV-7 w zapobieganiu zapalaniu płuc, w zależności od wieku dziecka, wykazała, że skuteczność ta jest najwyższa w pierwszym roku życia dziecka – 32,2% (95%CI: 3,3; 52,5; p=0,03) i dwóch pierwszych latach życia dziecka – 23,4% (95%CI: 5,2; 38,1; p=0,01; Tab. 30).

Tab. 29. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu płuc; dane z badania klinicznego NCKP (Black 2002a).

Funkcja końcowa	Populacja ITT				Populacja per protocol			
	Przypadków/ 1000 osobolat		Skuteczność ochronna (95%CI)	Wartość p	Przypadków/ 1000 osobolat		Skuteczność ochronna (95%CI)	Wartość p
	PCV-7	Kontrola			PCV-7	Kontrola		
Wszystkie rozpoznania	43,5	45,8	6,0% (-1,5; 11,0)	0,13	53,4	55,9	4,3% (-3,5; 11,5)	0,27
Rozpoznanie kliniczne, wykonane zdjęcie RTG	26,3	28,9	8,9% (0,9; 16,3)	0,03	30,9	34,2	9,8% (0,1; 18,5)	0,05
Rozpoznanie kliniczne, zmiany okołopłucne w RTG	3	3,4	11,1% (-13,8; 30,6)	0,35	2,8	3,2	11,9% (-23,3; 37,0)	0,46
Rozpoznanie kliniczne i radiologiczne	8,3	10,1	17,7% (4,8; 28,9)	0,01	8,7	11	20,5% (4,4; 34,0)	0,02
Rozpoznanie kliniczne i radiologiczne wg WHO*	bd	bd	25,5% (6,5; 40,7)	0,011	bd	bd	30,3% (10,7; 45,7)	0,0043

* Według analizy post-hoc danych NCKP, opisanej w publikacji Hansen 2006.⁷³

Tab. 30. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu płuc, w zależności od wieku dziecka; dane z badania klinicznego NCKP (Black 2002a), populacja per protocol.

Wiek	Przypadków/1000 osobolat		Skuteczność ochronna (95%CI)	Wartość p
	PCV-7	Kontrola		
< 12 m.ż.	7,4	10,9	32,2% (3,3; 52,5)	0,03
< 24 m.ż.	8,4	11	23,4% (5,2; 38,1)	0,01
≥ 24 m.ż.	10,4	11,3	9,1% (-30,9; 36,8)	0,61

4.2.6.3.3 Zapalenie ucha środkowego

4.2.6.3.3.1 Ostre zapalenie ucha środkowego

Wpływ szczepienia PCV-7 na ostre zapalenie ucha środkowego był przedmiotem protokołów pierwotnych badań FinOM (Eskola 2001) oraz NCKP. Dane z badania O'Brien 2003 stały się przedmiotem analizy post-hoc O'Brien 2008, w której oceniano skuteczność PCV-7 w podgrupie około 10% pacjentów z badania pierwotnego. Dane z analizy post-hoc ze względu na wątpliwości metodologiczne, retrospektywny i wybiórczy charakter analizy, nie zostały włączone do przeglądu systematycznego.

Skuteczność PCV-7 w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego, bez względu na czynnik etiologiczny, mierzona od momentu podania pierwszej dawki wyniosła: 6,4% (95%CI: 3,9; 8,7) w badaniu NCKP oraz 4% (95%CI: -7; 14; wynik nieistotny statystycznie) w badaniu FinOM (Tab. 31).

Skuteczność względem tego samego punktu końcowego, ale mierzona po upływie dwóch tygodni od zakończenia podstawowego, trójdawkowego cyklu szczepień wyniosła 7,0% (95%CI: 4,1; 9,7) w badaniu NCKP oraz 6% (95%CI: -4; 16%; wynik nieistotny statystycznie) w badaniu FinOM.

Metaanaliza skuteczności PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapaleniu ucha środkowego, niezależnie od patogenu chorobotwórczego, mierzonej od podania 1. Dawki, wskazała na skuteczność szczepionki na poziomie 6% (95%CI: 4; 7; $p < 0,0001$; Ryc. 11).

W badaniu FinOM zdefiniowano cały szereg punktów końcowych związanych z epizodami ostrego zapalenia ucha środkowego (Tab. 32).

Pierwszorzędowym punktem tego badania były epizody ZUŚ spowodowane serotypami szczepionkowym. Skuteczność PCV-7, względem powyższego punktu końcowego, mierzona od podania 1. Dawki szczepionki wyniosła 54% (95%CI: 41; 64), a mierzona po upływie dwóch tygodni od zakończenia podstawowego, trójdawkowego cyklu szczepień

- 57% (95%CI: 44; 67; Tab.28; Ryc. 11). Skuteczność w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego, powodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae*, rosła z każdą przyjmowaną dawką szczepionki, by osiągnąć maksimum pomiędzy zakończeniem cyklu podstawowego szczepień, a dawką przypominającą (Tab. 33).

Skuteczność PCV-7 względem drugorzędowego punktu końcowego – pierwszego epizodu ZUŚ spowodowanego serotypami szczepionkowymi, mierzona od podania 1. Dawki szczepionki wyniosła 48% (95%CI: 34; 59), a mierzona po upływie dwóch tygodni od zakończenia podstawowego, trójdawkowego cyklu szczepień – 52% (95%CI: 39; 63).

Jednocześnie zaobserwowano skuteczność ochronną szczepionki PCV-7 względem serotypów reagujących krzyżowo z serotypami szczepionkowymi – 44% (95%CI: 20; 62) oraz nieznamienny statystycznie wzrost ryzyka ostrego zapalenia ucha środkowego spowodowanego przez serotypy inne niż szczepionkowe bądź reagujące krzyżowo ze szczepionkowymi.

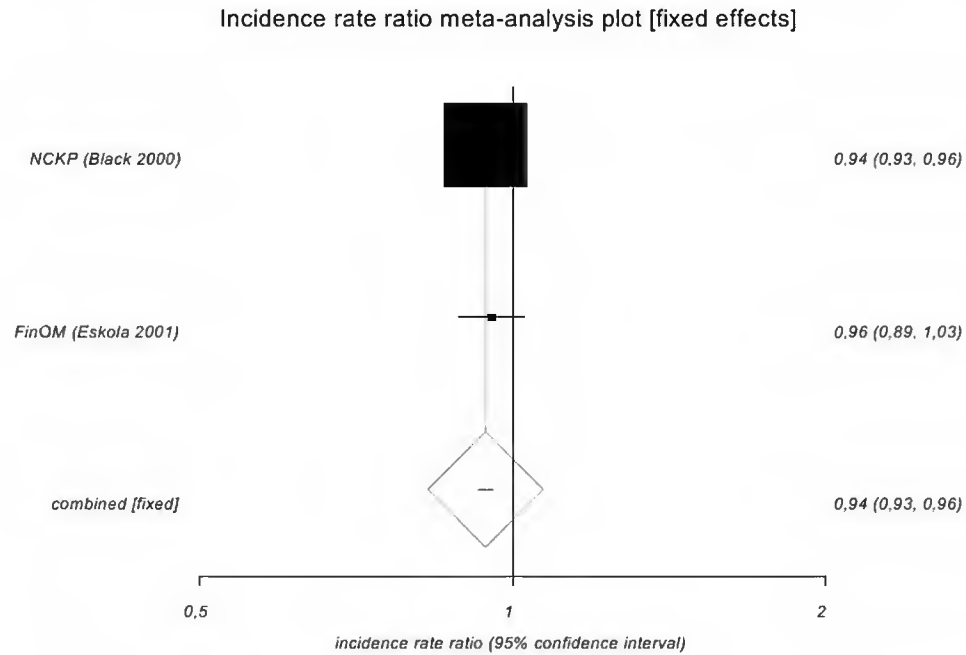


Tab. 31. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego, bez względu na patogen; dane z pierwotnych badań klinicznych.

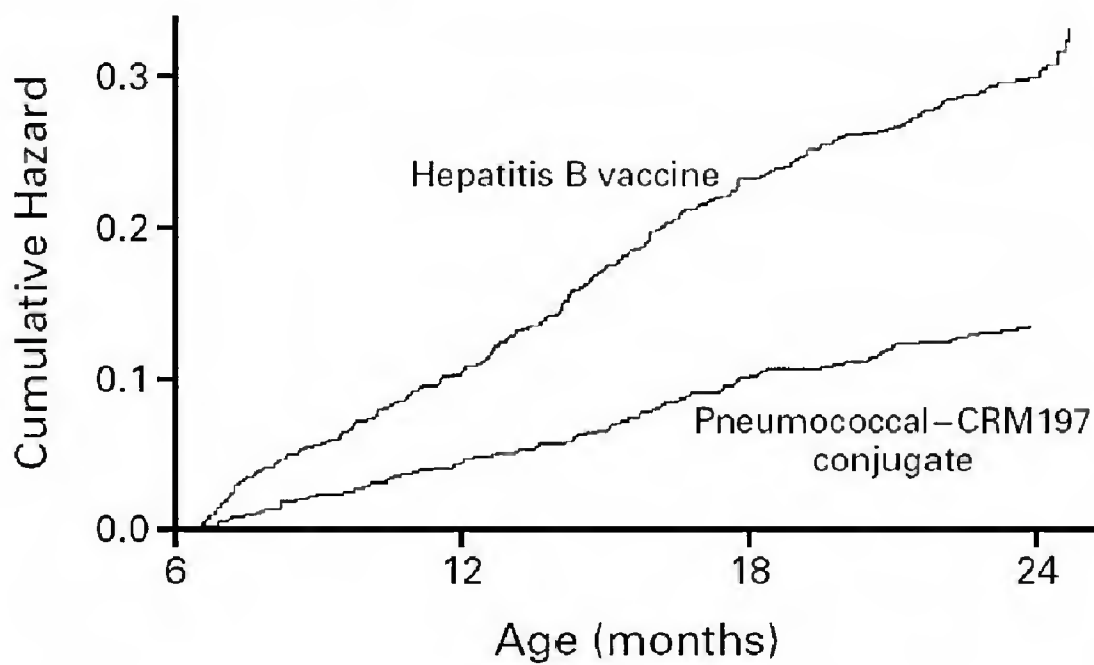
Badanie	PCV-7				Kontrola				Skuteczność ochronna (95 %CI)*
	n	N	Osob. lata obserwacji	Zapadalność /dziecko/rok	n	N	Osob. lata obserwacji	Zapadalność /dziecko/rok	
Populacja ITT									
NCKP (Black 2000)	25 590	18 927	19 837,2†	1,29	27 199	18 941	19 853,3†	1,37	6,4% (3,9; 8,7)
FinOM (Eskola 2001)	1 474	831	1 364,8†	1,08	1 532	831	1 355,8†	1,13	4% (-7; 14)
Populacja per protocol									
NCKP (Black 2000)	16 124	10 940	10 075,5†	1,60	17 405	10 995	10 119,2†	1,72	7,0% (4,1; 9,7)
FinOM (Eskola 2001)	1 251	786	1 078,4†	1,16	1 345	794	1 084,7†	1,24	6% (-4; 16)

* Podano za artykułem źródłowym; † Oszacowane na podstawie danych pierwotnych.

Ryc. 11. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapaleniu ucha środkowego niezależnie od patogenu chorobotwórczego; analizowany parametr – wskaźnik współczynników zapadalności w grupie eksperymentalnej i kontrolnej (*incidence rate ratio, IRR*).



Ryc. 12. Skumulowane ryzyko epizodów ostrego zapalenia ucha środkowego, spowodowanego serotypami zawartymi w szczepionce PCV-7, w badaniu Finnish Otitis Media Vaccine Trial (za Eskola 2001, NEJM).



Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna

Tab. 32. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego – pozostałe punkty końcowe; dane z badania Eskola 2001.

Punkt końcowy	Eskola 2001	ITT					Populacja per protocol				
		PCV-7		Kontrola		Skuteczność ochrony (95%CI)*	PCV-7		Kontrola		Skuteczność ochrony (95%CI)*
		n	Zapadalność na 100 osobolat	n	Zapadalność na 100 osobolat		n	Zapadalność na 100 osobolat	n	Zapadalność na 100 osobolat	
epizody ZUS spowodowane serotypami szczepionkowymi*	FinOM (Eskola 2001)	135	0,09	292	0,20	54% (41; 64)	107	0,09	250	0,21	57% (44; 67)
pierwszy epizod ZUS spowodowanego serotypami szczepionkowymi**	FinOM (Eskola 2001)	109	0,079	109	0,152	48% (34; 59)	89	0,081	177	0,171	52% (39; 63)
kolejne epizody ZUS spowodowane serotypami szczepionkowymi**	FinOM (Eskola 2001)	26	0,250	96	0,491	49% (20; 67)	18	0,249	73	0,467	45% (5; 69)
epizody ZUS spowodowane serotypami reagującymi krzyżowo z serotypami szczepionkowymi	FinOM (Eskola 2001)	50	0,034	90	0,061	44% (20; 62)	41	0,035	84	0,070	51% (27; 67)
epizody ZUS spowodowane serotypami innymi niż szczepionkowe, czy reagują	FinOM (Eskola 2001)	140	0,094	101	0,068	-39% (-86; 3)	126	0,107	95	0,080	-34% (-81; 0)



ce krzyżowe ze szczepionkowymi											
epizody ZUŚ spowodowane <i>S. pneumoniae</i> (potwierdzone dodatnim posiewem)	FinOM (Eskola 2001)	322	0,22	467	0,32	32% (19; 42)	271	0,23	414	0,36	34% (21; 45)
epizody ZUŚ z wysiękiem w uchu środkowym	FinOM (Eskola 2001)	1390	1,01	1445	1,06	4% (-7; 14)	1177	1,09	1267	1,16	7% (-5; 17)
epizody ZUŚ bez względu na etiologię	FinOM (Eskola 2001)	1474	1,08	1532	1,13	4% (-7; 14)	1251	1,16	1345	1,24	6% (-4; 16)
epizody ZUŚ spowodowane <i>H. influenzae</i>	FinOM (Eskola 2001)	-	-	-	-	-	315	0,29	287	0,26	-11% (-34; 8)
epizody ZUŚ spowodowane <i>M. catarrhalis</i>	FinOM (Eskola 2001)	-	-	-	-	-	379	0,35	381	0,35	-1% (-19; 15)
* Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu Eskola 2001; ** Drugorzędowe punkty końcowe w badaniu Eskola 2001.											

Tab. 33. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego, powodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae*, w populacji ITT badania Eskola 2001, w zależności od liczby przyjętych dawek/wieku dziecka.

Badanie	PCV-7		Kontrola		Skuteczność ochronna (95%CI)*
	n	Zapadalność /100 osobołat	n	Zapadalność /100 osobołat	
od 2. Do 4. M.ż. (okres od 1. Do 2. Dawki)	11	0,11	14	0,09	22% (-74; 65)
od 4. Do 6. M.ż. (okres od 2. Do 3. Dawki)	13	0,10	24	0,19	46% (-4; 72)
od 6. Do 12. M.ż. (okres od 3. Do 4. Dawki)	40	0,10	93	0,24	57% (36; 71)
od 12. Do 24. M.ż. (od 4. Dawki do końca badania)	71	0,09	159	0,20	55% (39; 67)

* Podano za artykułem źródłowym

4.2.6.3.3.2 Nawracające zapalenie ucha środkowego

Wyniki dla analizowanego punktu końcowego są dostępne w badaniach NCKP i FinOM.

Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu nawracającemu zapaleniu ucha środkowego, bez względu na patogen, mierzona od momentu podania pierwszej dawki wyniosła 9,2% (95%CI: 4,3; 13,9) w badaniu NCKP i 9% (95%CI: -12; 27; wynik nieistotny statystycznie) w badaniu FinOM. Z kolei skuteczność ochronna mierzona po upływie dwóch tygodni od zakończenia podstawowego, trójdawkowego cyklu szczepień wyniosła 9,5% (95%CI: 3,2; 15,3) w badaniu NCKP oraz 16% (95%CI: -6; 35; wynik nieistotny statystycznie) w badaniu FinOM.

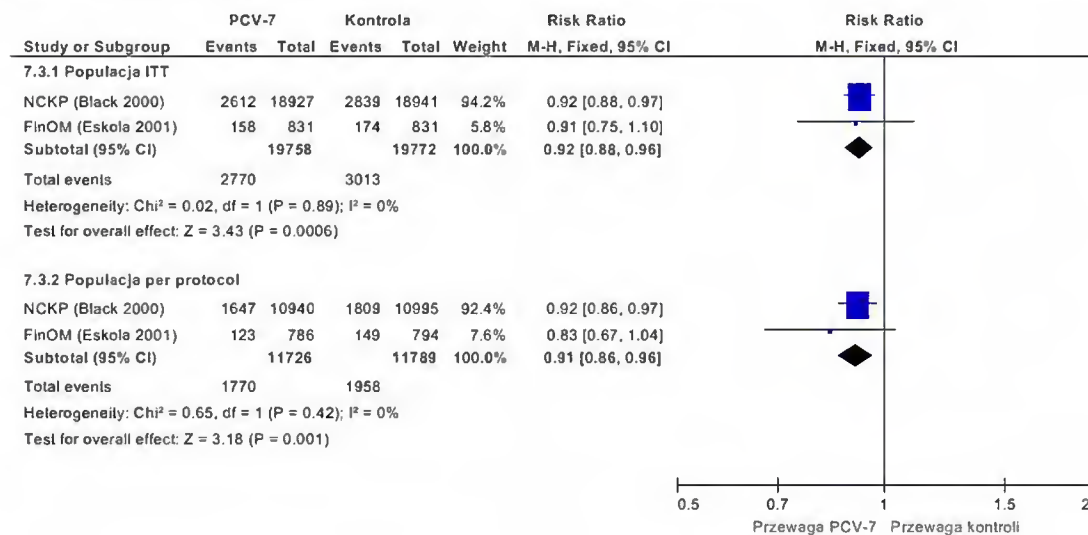
Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu nawracającemu zapaleniu ucha środkowego, bez względu na patogen, wskazuje, że od momentu podania pierwszej dawki skuteczność PCV-7 wynosi 8% (95%CI: 4; 12; p=0,0006), natomiast skuteczność mierzona po upływie dwóch tygodni od zakończenia podstawowego, trójdawkowego cyklu szczepień wynosi 9% (95%CI: 4; 14; p=0,001; Ryc. 13).

Tab. 34. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu nawracającemu zapaleniu ucha środkowego, bez względu na patogen; dane z pierwotnych badań klinicznych.

Badanie	PCV-7			Kontrola			Skuteczność ochronna (95%CI)*
	n	N	Zapadalność /100 osobolat	n	N	Zapadalność /100 osobolat	
Populacja ITT							
NCKP (Black 2000)	2 612	18 927	12,3	2 839	18 941	13,3	9,2% (4,3; 13,9)
FinOM (Eskola 2001)	158	831	10,6	174	831	11,7	9% (-12; 27)
Populacja per protocol							
NCKP (Black 2000)	1 647	10 940	16,4	1 809	10 995	17,9	9,5% (3,2; 15,3)
FinOM (Eskola 2001)	123	786	10,4	149	794	12,5	16% (-6; 35)

* Podano za artykułem źródłowym.

Ryc. 13. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu nawrotowemu zapaleniu ucha środkowego niezależnie od patogenu chorobotwórczego; analizowany parametr – ryzyko względne (RR).



4.2.6.3.3.3 Zapalenie ucha środkowego w zależności od serotypu *Streptococcus pneumoniae*

W badaniu FinOM (Eskola 2001) oszacowano skuteczność PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego, w zależności od patogennego serotypu (Tab. 35 i Tab. 36).

Skuteczność mierzona od pierwszej dawki szczepionki była statystycznie znamienne względem czterech serotypów szczepionkowych: 6B – 80% (95%CI: 69; 90), 14 – 74% (95%CI: 34; 90), 23F – 62% (95%CI: 41; 75) oraz 18C – 61% (95%CI: 2; 85; patrz Tab. 35) oraz względem jednego serotypu reagującego krzyżowo z serotypami szczepionkowymi – 52% (95%CI: 17; 72; Tab. 36). Względem pozostałych serotypów nie osiągnięto istotności statystycznej.



Tab. 35. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego, powodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae*; dane z badania Eskola 2001.

Serotyp <i>S. pneumoniae</i> odpowiadający za ZUS	Populacja ITT				Populacja per protocol				Skuteczność ochronna (95%CI)*	
	PCV-7		Kontrola		PCV-7		Kontrola			
	n	Zapadalność na 100 osobolat	n	Zapadalność na 100 osobolat	n	Zapadalność na 100 osobolat	n	Zapadalność na 100 osobolat		
Razem					107		250		57% (44; 67)	
4	2	0,13	4	0,27	50% (-172; 91)	2	0,17	4	0,34	49% (-176; 91)
6B	12	0,81	61	4,12	80% (69; 90)	9	0,76	56	4,71	84% (62; 93)
9V	6	0,40	11	0,74	45% (-66; 82)	5	0,42	11	0,92	54% (-48; 86)
14	8	9,54	31	2,09	74% (34; 90)	8	0,68	26	2,18	69% (20; 88)
18C	7	0,47	18	1,21	61% (2; 85)	7	0,59	17	1,43	58% (-4; 83)
19F	60	4,06	67	4,53	10% (-32; 39)	43	3,66	58	4,88	25% (-14; 51)
23F	40	2,70	104	7,04	62% (41; 75)	33	2,81	82	6,91	59% (35; 75)

* Podano za artykułem źródłowym

Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna

Tab. 36. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego, powodowanego przez serotypy reagujące krzyżowo z serotypami szczepionkowymi *S. pneumoniae*; dane z badania Eskola 2001.

Serotyp <i>S. pneumoniae</i> - odpowie liczby za ZUS	Populacja ITT					Populacja per protocol				
	PCV-7		Kontrola		Skuteczność ochronna (95% CI)*	PCV-7		Kontrola		Skuteczność ochronna (95% CI)*
	n	Zapadalność na 100 osob- holet	n	Zapadalność na 100 osob- holet		n	Zapadalność na 100 osob- holet	n	Zapadalność na 100 osob- holet	
6A	23	48	1,55	3,24	52% (17; 72)	19	1,61	45	3,78	57% (24; 76)
9N	2	9	0,13	0,61	78% (-6; 95)	2	0,17	8	0,67	75% (-24; 95)
188	2	1	0,13	0,07	-101% (-2108; 82)	2	0,17	1	0,08	-103% (-2130; 82)
19A	22	28	1,48	1,89	21% (-40; 56)	17	1,44	26	2,18	34% (-26; 65)
23A	1	4	0,07	0,27	75% (-149; 97)	1	0,08	4	0,34	75% (-151; 97)

* Podana za artykułem źródłowym



4.2.6.3.3.4 Wizyty lekarskie z powodu zapalenia ucha środkowego

Wyniki dla analizowanego punktu końcowego są dostępne w dwóch badaniach: NCKP i FinOM, przy czym różnica w szczegółowej definicji nie pozwoliła na przeprowadzenie metaanalizy (Tab. 37).

W badaniu NCKP, szczepionka PCV-7 okazała się być skuteczna w ograniczaniu liczby porad lekarskich z powodu zapalenia ucha środkowego, zarówno po upływie dwóch tygodni od zakończenia podstawowego, trójdawkowego cyklu szczepień – skuteczność 8,9% (95%CI: 5,2; 10,5), jak i od pierwszej dawki szczepionki – skuteczność ochronna 7,8% (95%CI: 5,2; 10,5).

Z kolei, w badaniu FinOM, szczepionka PCV-7 okazała się być skuteczna w ograniczaniu pierwszej porady lekarskiej z powodu zapalenia ucha środkowego, już od pierwszej dawki szczepionki – skuteczność 7% (95%CI: 0; 13).

Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna

Tab. 37. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu poradom lekarskim z powodu ostrego zapalenia ucha środkowego; dane z pierwotnych badań klinicznych.

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	PCV-7			Kontrola			Skuteczność ochronna (95%CI)*
			n	N	Zapadalność /100 osobolat	n	N	Zapadalność /100 osobolat	
porady lekarskie z powodu zapalenia ucha środkowego (wszystkie)	NCKP (Black 2000)	ITT	35 031	18 927	1,64	38 010	18 941	1,78	7,8% (5,2; 10,5)
		per protocol	22 478	10 940	2,05	24 914	10 995	2,25	8,9% (5,2; 10,5)
liczba pacjentów z co najmniej jedną poradą lekarską z powodu ZUS	FinOM (Eskoła 2001)	ITT	548	831	-	587	831	-	7% (0; 13)†

* Podano z artykułem źródłowym;
† Oszacowane.

4.2.6.3.3.5 Implantacja dreniku tympanostomijnego

Wyniki dla analizowanego punktu końcowego są dostępne w dwóch badaniach: NCKP i FinOM (Tab. 38).

W badaniu NCKP, szczepionka PCV-7 okazała się być skuteczna w ograniczaniu liczby zapaleń ucha środkowego wymagających implantacji dreniku tympanostomijnego, zarówno po upływie dwóch tygodni od zakończenia podstawowego, trójdawkowego cyklu szczepień – skuteczność 24,2% (95%CI: 11,7; 35,0), jak i od pierwszej dawki szczepionki – skuteczność ochronna 23,2% (95%CI: 11,3; 33,5).

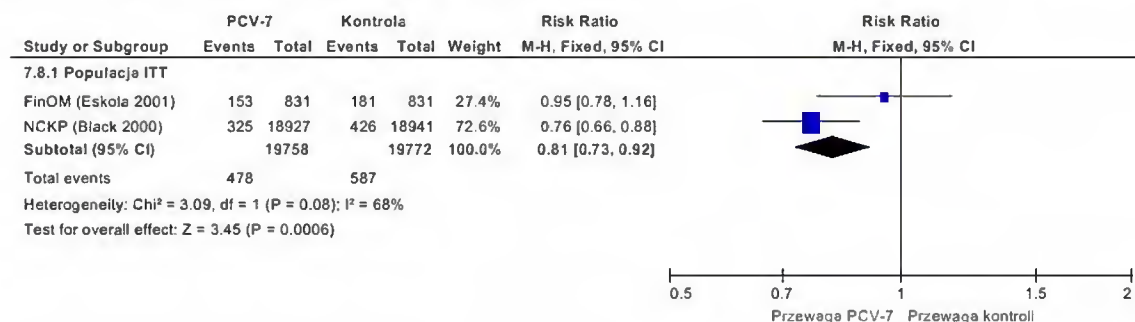
W badaniu FinOM (publikacja Palmu 2004⁴⁷), różnica w ryzyku implantacji dreniku tympanostomijnego kumulowała się w czasie i była szczególnie widoczna u dzieci w wieku od 2. Do 5. Roku życia (Ryc. 16).

Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego wymagającego implantacji dreniku tympanostomijnego, wskazuje, że od momentu podania pierwszej dawki PCV-7 skuteczność wynosiła 19% (95%CI: 8; 27; p=0,0006; Ryc. 13; stały model danych, I²=68%). Ze względu na dużą heterogenność wyników badań przeprowadzono metaanalizę przy użyciu zmiennego modelu danych, której wynik stracił istotność statystyczną – skuteczność 16% (95%CI: -4; 34; Ryc. 15).

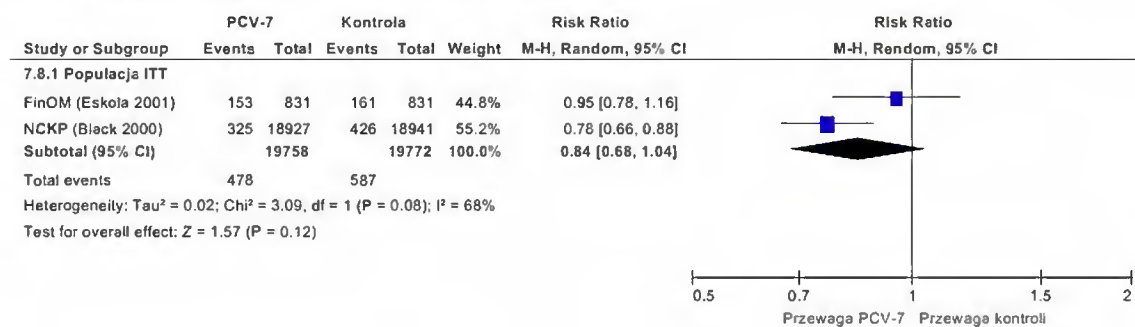
Tab. 38. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego wymagającego implantacji dreniku tympanostomijnego; dane z pierwotnych badań klinicznych.

Badanie	PCV-7			Kontrola			Skuteczność ochronna (95%CI)*
	n	N	Zapadalność /100 osobolat	n	N	Zapadalność /100 osobolat	
Populacja ITT							
NCKP (Black 2000)	325	18 927		426	18 941		23,2% (11,3; 33,5)
FinOM (Eskola 2001)	153	831	11	161	831	12	bd
Populacja per protocol							
NCKP (Black 2000)	288	10 940		380	10 995		24,2% (11,7; 35,0)
* Podano za artykułem źródłowym.							

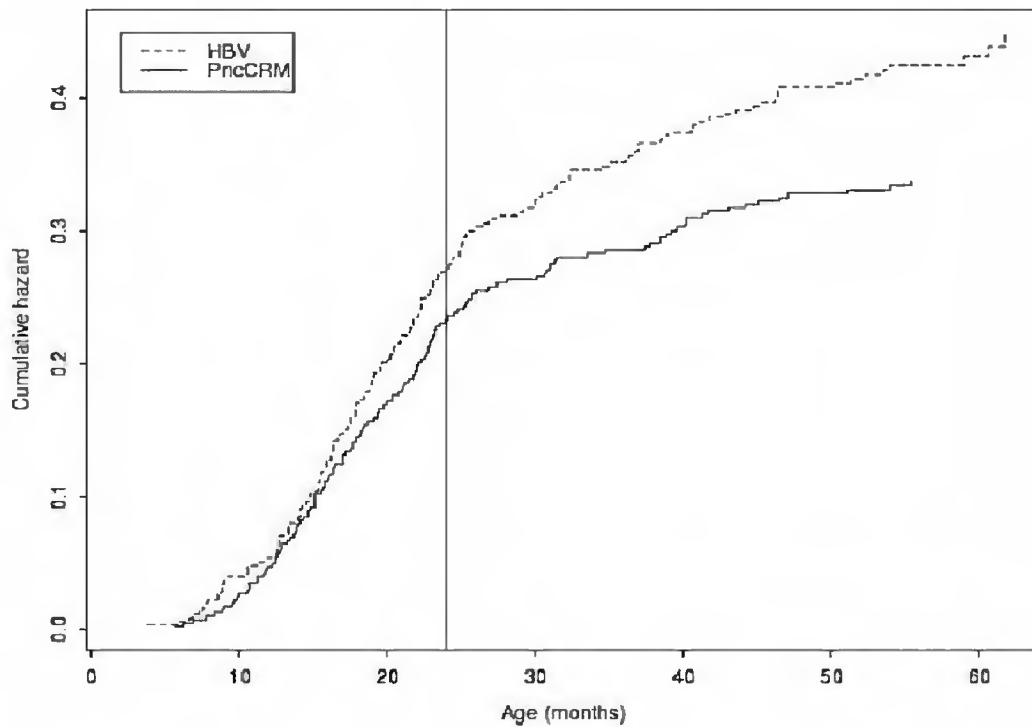
Ryc. 14. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego wymagającego implantacji dreniku tympanostomijnego; analizowany parametr – ryzyko względne (RR), stały model danych.



Ryc. 15. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego wymagającego implantacji dreniku tympanostomijnego; analizowany parametr – ryzyko względne (RR), losowy model danych.



Ryc. 16. Skumulowane ryzyko implantacji dreniku tympanostomijnego u dzieci w wieku od 2 miesięcy do 4.-5. Roku życia, w przedłużonej obserwacji badania FinOM (za Palmu 2004⁴⁷; PncCRM = PCV-7).



Tab. 39. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego wymagającego implantacji dreniku tympanostomijnego u dzieci w wieku od 2 do 5 lat; dane z przedłużonego okresu obserwacji metodą otwartą w badaniu FinOM (Palmu 2004).

Punkt końcowy	PCV-7			Kontrola			Skuteczność ochronna (95%CI)*
	n	N	Zapadalność /100 osobołat	n	N	Zapadalność /100 osobołat	
Primary Analysis Data Set **							
implantacje dreniku tympanostomijnego	40	403	4,0	57	353	5,7	39% (4; 61)
implantacje dreniku tympanostomijnego w przewlekłym ZUS z wysiękiem	17	403	1,5	30	353	3,0	49% (-7; 76)
Secondary Analysis Data Set ***							
implantacje dreniku tympanostomijnego	53	746	2,4	92	744	4,1	44% (19; 62)
implantacje dreniku tympanostomijnego w przewlekłym ZUS z wysiękiem	17	746	0,8	46	744	2,1	63% (28; 81)
<p>* Podano za artykułem źródłowym; ** Dzieci, które przeszły wizytę kontrolną w wieku 4.-5. Lat (N=756); *** Wszystkie dzieci z badania FinOM, które dalej zamieszkiwały na terytorium badania. Dane z systemów informacyjnych szpitalnych (N=1490).</p>							

4.2.6.4 Zestawienie skuteczności klinicznej PCV-7 i PHiD-CV

Poniżej zestawiono skuteczność kliniczną szczepionki siedmiowalentnej i dziesięciowalentnej w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego. Szczegółowe wyniki skuteczności klinicznej PHiD-CV i 11Pn-PD w porównaniu ze szczepionką kontrolną w badaniach klinicznych przedstawiono w aneksie 8.17. Skuteczność kliniczną PCV-7 w porównaniu ze szczepieniem kontrolnym lub brakiem szczepienia omówiono w rozdziale 4.2.6.3.

4.2.6.4.1 Inwazyjna choroba pneumokokowa

Poniżej (Tab. 40) zestawiono uzyskane w badaniach klinicznych wyniki skuteczności ochronnej szczepionki PCV-7 i PHiD-CV w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej u dzieci szczepionych czterodawkowym schematem szczepienia (3+1). Skuteczność ochronna zarówno szczepionki PCV-7 jak i PHiD-CV w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* zarówno po pierwszej dawce jak i po podstawowym cyklu szczepienia była wysoka i wniosła od 90% (PCV-7) do 100% (PHiD-CV). Obie szczepionki skutecznie zapobiegają wystąpieniu IChP bez względu na serotyp *S. pneumoniae* zarówno po pierwszej dawce jak i po otrzymaniu pełnego podstawowego cyklu szczepień.

Tab. 40. Zestawienie skuteczności ochronnej czterodawkowego schematu szczepienia PCV-7 i PHiD-CV w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej; dane z zrandomizowanych badań klinicznych

Punkt końcowy	PCV-7 vs kontrola		PHiD-CV vs kontrola	
	Skuteczność ochronna (95%CI)	P	Skuteczność ochronna (95%CI)	P
	(liczba badań)		(liczba badań)	
Skuteczność szczepionek w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej				
Inwazyjna choroba pneumokokowa powodowana przez serotypy szczepionkowe <i>S. pneumoniae</i> (populacja ITT)	91% (79; 96) (3 RCT)	<0,0001	100% (83; 100) (1 RCT)	<0,0001
Inwazyjna choroba pneumokokowa powodowana przez serotypy szczepionkowe <i>S. pneumoniae</i> (populacja per-protocol)	92% (22; 99) (2 RCT)	0,04	100% (74; 100) (1 RCT)	bd

Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna

Punkt końcowy	PCV-7 vs kontrola		p	PHiD-CV vs kontrola		
	Skuteczność ochronna (95%CI)			Skuteczność ochronna (95%CI)		
	(liczba badań)			(liczba badań)		
Inwazyjna choroba pneumokokowa niezależnie od serotypu <i>S. pneumoniae</i> (populacja ITT)	76% (22; 92) (3 RCT)		0,02	100% (86; 100) (1 RCT)		bd
Inwazyjna choroba pneumokokowa niezależnie od serotypu <i>S. pneumoniae</i> (populacja per-protocol)	83% (6; 97) (2 RCT)		0,04	64,95% (11; 86) (1 RCT)		bd

4.2.6.4.2 Zapalenie płuc

Poniżej (Tab. 41) zestawiono wyniki uzyskane w badaniach klinicznych skuteczności szczepionki PCV-7 i PHiD-CV w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc u dzieci szczepionych czterodawkowym schematem szczepienia (3+1). Wartym podkreślenia jest fakt, że w badaniach PCV-7 i PHiD-CV zastosowano odmienne definicje punktów końcowych dotyczących skuteczności w odniesieniu do zapobiegania zapaleniu płuc. Wyniki badania klinicznego wskazują, że im bardziej swoiste rozpoznanie choroby, tym większa była obserwowana skuteczność szczepionki PCV-7 – od 4% w przypadku wszystkich rozpoznań do 30% w przypadku rozpoznania potwierdzonego klinicznie i radiologicznie wg kryteriów WHO. Podobnie skuteczność szczepionki PHiD-CV w zapobieganiu zapaleniu płuc, określona w warunkach badania klinicznego, wyniosła od 7% (95%CI: 1,57; 12,61) w przypadku najmniej swoistego rozpoznania (podejrzenie zapalenia płuc) do 22% (95%CI: 5,71; 36,10) w przypadku rozpoznania potwierdzonego zmianami w obrazie RTG.

Tab. 41. Zestawienie skuteczności ochronnej czterodawkowego schematu szczepienia PCV-7 i PHiD-CV w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu zapaleniu płuc (wg definicji punktów końcowych przyjętych w randomizowanych badaniach klinicznych).

Skuteczność ochronna PCV-7 vs kontrola			Skuteczność ochronna PHiD-CV vs kontrola		
Punkt końcowy*	% (95%CI) (liczba badań)	p	Punkt końcowy*	% (95%CI) (liczba badań)	p
Wszystkie rozpoznania	4,3% (-3,5; 11,5) (1 RCT)	0,27	Podejrzenie zapalenia płuc	7,25% (1,57; 12,61) (1 RCT)	bd

Skuteczność ochronna PCV-7 vs kontrola			Skuteczność ochronna PHiD-CV vs kontrola		
Punkt końcowy*	% (95%CI) (liczba badań)	P	Punkt końcowy*	% (95%CI) (liczba badań)	P
Rozpoznanie kliniczne, wykonane zdjęcie RTG	9,8% (0,1; 18,5) (1 RCT)	0,05	Zapalenie płuc z jakimikolwiek zmianami w obrazie RTG	11,89% (2,30; 20,53) (1 RCT)	bd
Rozpoznanie kliniczne, zmiany okołowąnkowe w RTG	11,9% (-23,3; 37,0) (1 RCT)	0,46	Zapalenie płuc ze stężeniem białka C-reaktywnego \geq 40 mg/l bez względu na zmiany w obrazie RTG	15,74% (4,11; 25,97) (1 RCT)	bd
Rozpoznanie kliniczne i radiologiczne	20,5% (4,4; 34,0) (1 RCT)	0,02	Bakteryjne zapalenie płuc (potwierdzone radiologicznie lub ze stężeniem we krwi białka C-reaktywnego \geq 40 mg/l i bez widocznych zmian w obrazie radiologicznym)	22,03% (7,66; 34,17) (1 RCT)	0,002
Rozpoznanie kliniczne i radiologiczne wg WHO	30,3% (10,7; 45,7) (1 RCT)	0,0043	Zapalenie płuc z widocznym zagęszczeniem pęcherzykowym/płynem wysiękowym w obrazie RTG	22,38% (5,71; 36,10) (1 RCT)	bd

* W badaniach skuteczności PCV-7 i PHiD-CV odmiennie zdefiniowano punkty końcowe dotyczące skuteczności w zapobieganiu zapaleniu płuc. Punkty końcowe dla obu szczepionek uszeregowano od najmniej do najbardziej swobodnego rozpoznania.

4.2.6.4.3 Zapalenie ucha środkowego

Poniżej (Tab. 42) zestawiono wyniki uzyskane w badaniach klinicznych skuteczności szczepionki PCV-7 i PHiD-CV w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego u dzieci szczepionych czterodawkowym schematem szczepienia (3+1). W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że zarówno szczepienie PCV-7 jak i PHiD-CV zapobiegało wystąpieniu: pierwszego epizodu OZUŚ spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. Pneumoniae*; OZUŚ niezależnie od patogenu chorobotwórczego; ZUŚ spowodowanego serotypami reagującymi krzyżowo z serotypami szczepionkowymi oraz ZUŚ spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* po pełnym cyklu szczepienia podstawowego. Nie wykazano skuteczności szczepienia zarówno PCV-7 jak i PHiD-CV w zapobieganiu epizodom ZUŚ spowodowanym przez serotypy inne niż szczepionkowe, czy reagujące krzyżowo ze szczepionkowymi. Metaanaliza wyników badań klinicznych dotyczących skuteczności PHiD-CV i szczepionki prototypowej 11Pn-

PD była znamienna statystycznie pod względem zapobiegania epizodom ZUŚ bez względu na etiologię i epizodom ZUŚ powodowanym przez *H. influenzae*.

Tab. 42. Zestawienie skuteczności ochronnej czterodawkowego schematu szczepienia PCV-7 i PHiD-CV w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu ostrego zapalenia ucha środkowego; dane z zrandomizowanych badań klinicznych.

Punkt końcowy	PCV-7 vs kontrola		PHiD-CV (lub prototypowa 11Pn-PD [†]) vs kontrola	
	Skuteczność ochronna		Skuteczność ochronna	
	% (95%CI)	p	% (95%CI)	p
	(liczba badań)		(liczba badań)	
Pierwszy epizod OZUŚ spowodowany przez serotypy szczepionkowe <i>S. pneumoniae</i> *	48% (34; 59) (1 RCT)	bd	52,6% (36,1; 64,9) (1 RCT [‡])	0,0104
Epizod OZUŚ, niezależnie od patogenu chorobotwórczego*	6% (4; 7) (2 RCT)	0,0001	10,0% (1,6; 17,7) (1 RCT)	bd
Nawracające epizody ZUŚ*	8% (4; 12) (2 RCT)	0,0006	-0,8% (-21,8; 16,4) (1 RCT)	bd
Epizody ZUŚ spowodowane serotypami reagującymi krzyżowo z serotypami szczepionkowymi**	51% (27; 67) (1 RCT)	bd	59% (18,0; 80,0) (2 RCT ^{‡‡})	0,01
Epizody ZUŚ spowodowane serotypami innymi niż szczepionkowe, czy reagujące krzyżowo ze szczepionkowymi**	-34% (-81; 0) (1 RCT)	bd	11% (-52,0; 47,0) (2 RCT ^{‡‡})	0,68
Epizody ZUŚ spowodowane <i>S. pneumoniae</i> (potwierdzone dodatnim posiewem)**	34% (21; 45) (1 RCT)	bd	58% (45,0; 69,0) (2 RCT ^{‡‡})	<0,00001
Epizody ZUŚ bez względu na etiologię**	6% (-4; 16) (1 RCT)	bd	26% (6,0; 41,0) (2 RCT ^{‡‡})	0,01
Epizody ZUŚ spowodowane <i>H. influenzae</i> **	-11% (-34; 8) (1 RCT)	bd	32% (5,0; 41,0) (2 RCT ^{‡‡})	0,03

Punkt końcowy	PCV-7 vs kontrola	P	PHiD-CV (lub prototypowa 11Pn-PD [†]) vs kontrola	P
	Skuteczność ochronna		Skuteczność ochronna	
	% (95%CI)		% (95%CI)	
	(liczba badań)		(liczba badań)	
<p>* mierzonej po 1. dawce cyklu podstawowego</p> <p>**mierzonej po zakończeniu podstawowego cyklu szczepienia</p> <p>† szczepionka prototypowa 11Pn-PD zawierała 10 serotypów ujętych w szczepionce Synflorix® oraz dodatkowo serotyp 3. Wszystkie serotypy w szczepionce 11Pn-PD skoniugowane były z białkiem nośnikowym D H. influenzae.¹⁰⁵ patrz aneks 8.20.</p> <p>‡ badanie dotyczące skuteczności szczepionki jedenastowalentnej, prototypowej szczepionki Synflorix®</p> <p>‡‡ w tym badanie dotyczące skuteczności szczepionki jedenastowalentnej, prototypowej szczepionki Synflorix®</p>				

4.2.7 Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-7

Poniżej zestawiono wyniki analizy bezpieczeństwa szczepionki PCV-13 w porównaniu z PCV-7 na podstawie informacji zawartych w opublikowanych badaniach klinicznych. Dane dotyczące bezpieczeństwa, o ile była taka konieczność, uzupełniono o informacje opublikowane na stronie rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov). Wyniki skumulowano bez względu na zastosowany schemat szczepienia tzn. 3+1 i 2+1. Dawki przypominające w obu schematach potraktowano jako równorzędne, co uzasadnia taki sam czas podania tej dawki tj. po 12 mies. życia. Analizę bezpieczeństwa PCV-7 przedstawiono w aneksie 8.17.

4.2.7.1 Zdarzenia niepożądane ogółem w okresie okołoszczepionkowym

Poniżej zestawiono informacje dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz zdarzeń niepożądanych (AE) bez względu na rodzaj zaburzeń. Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących SAE i AE w publikacjach informacje te uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov). W przypadku badania Yeh 2010 informacje te uzupełniono na podstawie raportu FDA.⁸⁰

SAE oraz AE raportowano w większości badań w następujących okresach:

- w trakcie podstawowego cyklu szczepienia,
- w okresie od 1 miesiąca po podstawowym cyklu szczepień do otrzymania dawki uzupełniającej,
- w okresie od otrzymania dawki uzupełniającej do 1 miesiąca,
- w okresie od otrzymania dawki uzupełniającej do 6 miesięcy.

4.2.7.1.1 Ciężkie zdarzenia niepożądane

W Tab. 43 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których raportowano przynajmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane bez względu na rodzaj zaburzenia. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego pomiędzy badanymi grupami w każdym z analizowanych okresów (Ryc. 17).

Tab. 43. Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-7: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

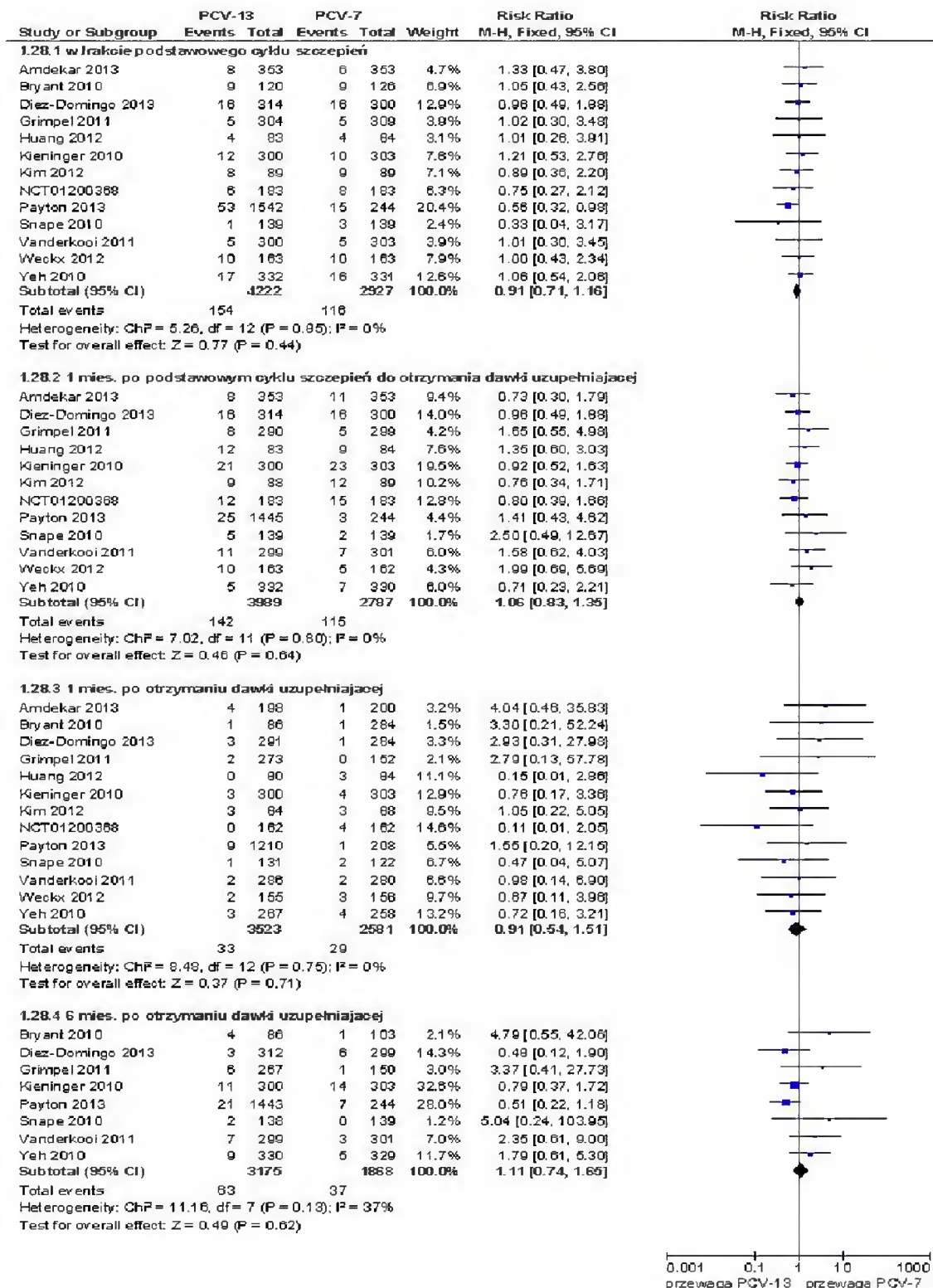
Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		P	P
w trakcie podstawowego cyklu szczepień									
Amdekar 2013	8	353	2,3	6	353	1,7	0,788	0,91 (0,71; 1,16) p=0,44	-
Bryant 2010	9	120	7,5	9	126	7,1	1,000		
Diez-Domingo 2013**	16	314	5,1	16	300	5,3	0,895		
Grimpel 2011	5	304	1,6	5	309	1,6	1,000		
Huang 2012	4	83	4,8	4	84	4,8	1,000		
Kieninger 2010	12	300	4,0	10	303	3,3	0,671		
Kim 2013	8	89	9,0	9	89	10,1	1,000		
NCT01200368	6	183	3,3	8	183	4,4	0,786		
Payton 2013†	53	1542	3,4	15	244	6,1	0,040		
Snape 2010	1	139	0,7	3	139	2,2	0,622		
Vanderkooi 2012	5	300	1,7	5	303	1,7	1,000		
Weckx 2012	10	163	6,1	10	163	6,1	1,000		
Yeh 2010	17	332	5,1	16	331	4,8	1,000		
w okresie od 1 mies. po podstawowym cyklu szczepień do otrzymania dawki uzupełniającej									
Amdekar 2013	8	353	2,3	11	353	3,1	0,643	1,06 (0,83; 1,35) p=0,64	-
Diez-Domingo 2013**	16	314	5,1	16	300	5,3	0,895		
Grimpel 2011	8	290	2,8	5	299	1,7	0,412		

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Huang 2012	12	83	14,5	9	84	10,7	0,493		
Kieninger 2010	21	300	7,0	23	303	7,6	0,876		
Kim 2013	9	88	10,2	12	89	13,5	0,643		
NCT01200368	12	183	6,6	15	183	8,2	0,690		
Payton 2013 [†]	25	1445	1,7	3	244	1,2	0,571		
Snape 2010	5	139	3,6	2	139	1,4	0,447		
Vanderkooi 2012	11	299	3,7	7	301	2,3	0,351		
Weckx 2012	10	163	6,1	5	162	3,1	0,290		
Yeh 2010	5	332	1,5	7	330	2,1	0,577		
w okresie do 1 mies. po otrzymaniu dawki uzupełniającej									
Amdekar 2013	4	198	2,0	1	200	0,5	0,214	0,91 (0,54; 1,51) p=0,71	
Bryant 2010	1	86	1,2	0	103	0,0	0,455		
Diez-Domingo 2013**	3	291	1,0	1	284	0,4	0,328		
Grimpel 2011	2	273	0,7	0	152	0,0	0,539		
Huang 2012	0	80	0,0	3	84	3,6	0,246		
Kieninger 2010	3	300	1,0	4	303	1,3	1,000		
Kim 2013	3	84	3,6	3	88	3,4	1,000		
NCT01200368	0	162	0,0	4	162	2,5	0,123		
Payton 2013 [†]	9	1210	0,7	1	208	0,5	0,675		
Snape 2010	1	131	0,8	2	122	1,6	0,611		
Vanderkooi 2012	2	286	0,7	2	280	0,7	1,000		
Weckx 2012	2	155	1,3	3	156	1,9	1,000		
Yeh 2010	3	267	1,1	4	258	1,6	0,720		
w okresie do 6 mies. po otrzymaniu dawki uzupełniającej									
Bryant 2010	4	86	4,7	1	103	1,0	0,179	1,11 (0,74; 1,65) p=0,62	
Diez-Domingo 2013**	3	312	1,0	6	299	2,0	0,284		

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		P	P
Grimpel 2011	6	267	2,2	1	150	0,7	0,430		
Kieninger 2010	11	300	3,7	14	303	4,6	0,684		
Payton 2013 [†]	21	1443	1,5	7	244	2,9	0,110		
Snape 2010	2	138	1,4	0	139	0,0	0,247		
Vanderkooi 2012	7	299	2,3	3	301	1,0	0,221		
Yeh 2010	9	330	2,7	5	329	1,5	0,419		
** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov : NCT00368966 † uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov : NCT00444457									

Ryc. 17. Metaanaliza bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-7: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne.



4.2.7.1.2 Zdarzenia niepożądane ogółem

W Tab. 44 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których raportowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane bez względu na rodzaj zaburzenia. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 w każdym z analizowanych okresów (Ryc. 18).

Tab. 44. Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-7: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		P	P
w trakcie podstawowego cyklu szczepień									
Amdekar 2013*	330	353	93,5	316	353	89,5	0,079	0,98 (0,95; 1,00) p=0,09	-
Bryant 2010	104	120	86,7	110	126	87,3	1,000		
Diez-Domingo 2013**	151	314	48,1	156	300	52,0	0,333		
Grimpel 2011	142	304	46,7	162	309	52,4	0,157		
Huang 2012	60	83	72,3	67	84	79,8	0,281		
Kieninger 2010	220	299	73,6	225	300	75,0	0,691		
Kim 2013	78	88	88,6	75	89	84,3	0,511		
Martinón-Torres 2012	103	223	46,2	129	226	57,1	0,021		
NCT01200368	148	183	80,9	161	183	88,0	0,083		
Payton 2013 ¹	1203	1452	82,9	207	244	84,8	0,444		
Snape 2010	111	138	80,4	105	139	75,5	0,385		
Vanderkooi 2012	273	300	91,0	279	303	92,1	0,663		
Weckx 2012	140	163	85,9	140	162	86,4	1,000		
Yeh 2010	276	332	83,1	264	331	79,8	0,264		
w okresie od 1 mies. po podstawowym cyklu szczepień do otrzymania dawki uzupełniającej									
Amdekar 2013*	5	353	1,4	9	353	2,5	0,419	0,93 (0,80; 1,09) p=0,37	-
Diez-Domingo 2013**	7	314	2,2	10	300	3,3	0,405		
Grimpel 2011	12	290	4,1	11	299	3,7	0,834		
Huang 2012	11	83	13,3	16	84	19,0	0,401		

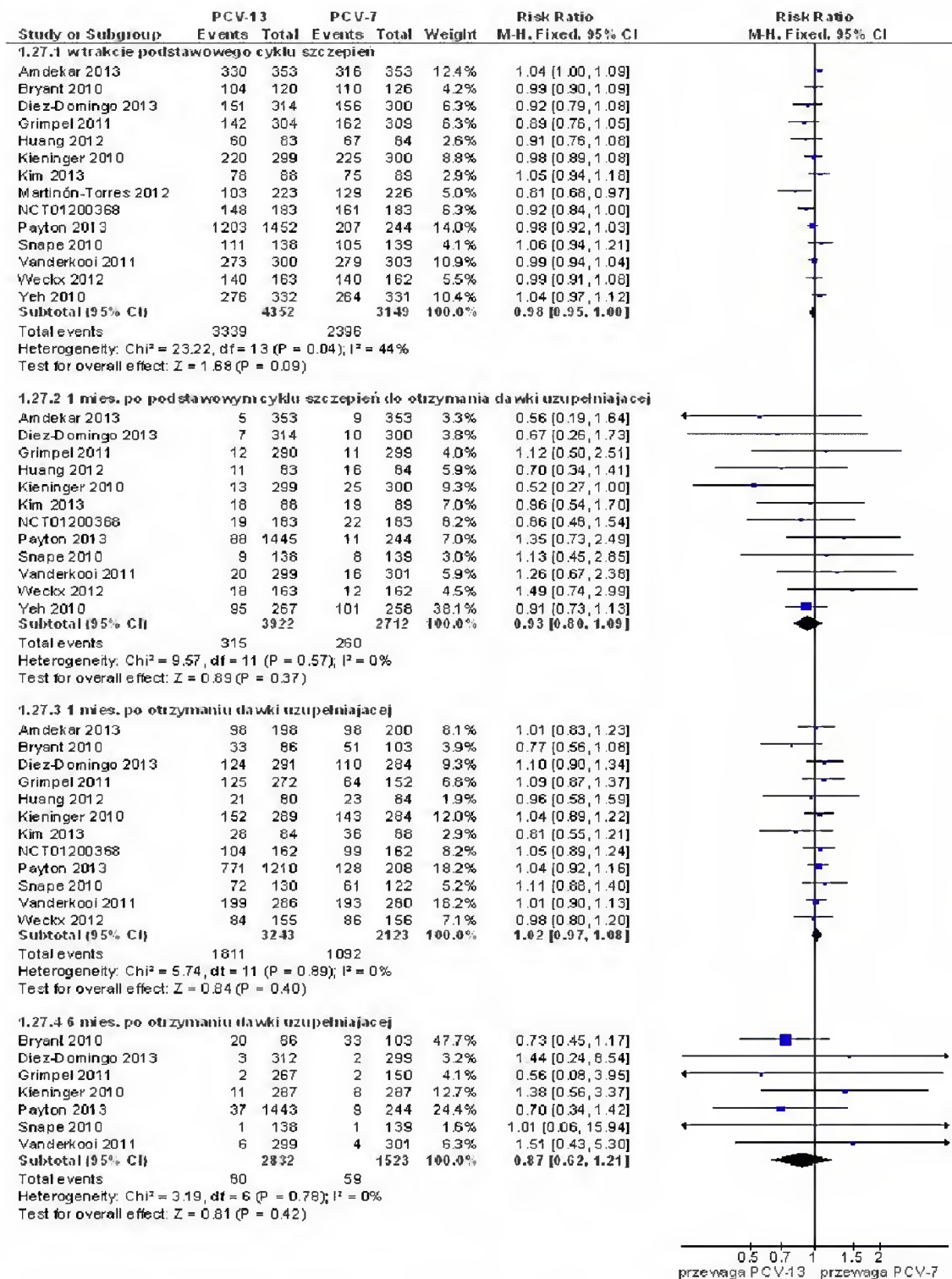
Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Kieninger 2010	13	299	4,3	25	300	8,3	0,064		
Kim 2013	18	88	20,5	19	89	21,3	1,000		
NCT01200368	19	183	10,4	22	183	12,0	0,741		
Payton 2013 [†]	88	1445	6,1	11	244	4,5	0,331		
Snape 2010	9	138	6,5	8	139	5,8	0,808		
Vanderkooi 2012	20	299	6,7	16	301	5,3	0,497		
Weckx 2012	18	163	11,0	12	162	7,4	0,338		
Yeh 2010	95	267	35,6	101	258	39,1	0,398		
w okresie do 1 mies. po otrzymaniu dawki uzupełniającej									
Amdekar 2013*	98	198	49,5	98	200	49,0	0,921	1,02 (0,97; 1,08) p=0,40	
Bryant 2010	33	86	38,4	51	103	49,5	0,143		
Diez-Domingo 2013**	124	291	42,6	110	284	38,7	0,344		
Grimpel 2011	125	272	46,0	64	152	42,1	0,444		
Huang 2012	21	80	26,3	23	84	27,4	1,000		
Kleninger 2010	152	289	52,6	143	284	50,4	0,591		
Kim 2013	28	84	33,3	36	88	40,9	0,345		
NCT01200368	104	162	64,2	99	162	61,1	0,646		
Payton 2013 [†]	771	1210	63,7	128	208	61,5	0,546		
Snape 2010	72	130	55,4	61	122	50,0	0,449		
Vanderkooi 2012	199	286	69,6	193	280	68,9	0,867		
Weckx 2012	84	155	54,2	86	156	55,1	0,869		
w okresie do 6 mies. po otrzymaniu dawki uzupełniającej									
Bryant 2010	20	86	23,3	33	103	32,0	0,197	0,87 (0,62; 1,21) p=0,42	
Diez-Domingo 2013**	3	312	1,0	2	299	0,7	0,688		
Grimpel 2011	2	267	0,7	2	150	1,3	0,621		
Kleninger 2010	11	287	3,8	8	287	2,8	0,642		

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		P	P
Payton 2013 [†]	37	1443	2,6	9	244	3,7	0,319		
Snape 2010	1	138	0,7	1	139	0,7	1,000		
Vanderkooi 2012	6	299	2,0	4	301	1,3	0,544		

* uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00452790
** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966
[†] uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00444457

Ryc. 18. Metaanaliza bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-7: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne.



4.2.7.1.3 Niemowlęta wycofane z badania z powodu zdarzeń niepożądanych

W Tab. 45 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, które wycofano z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wycofania z badania z powodu AE pomiędzy badanymi grupami w każdym z analizowanych okresów (Ryc. 19).

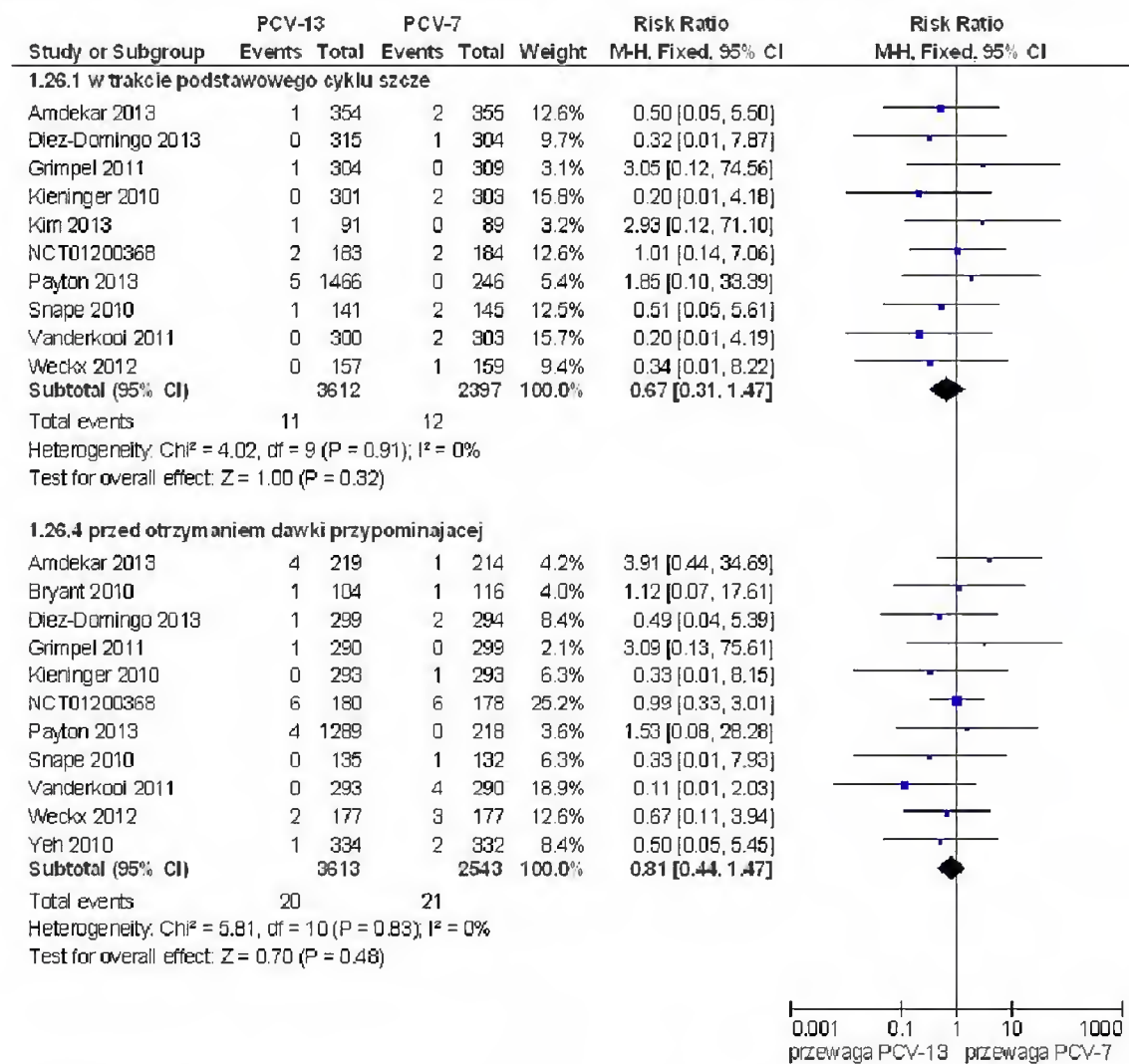
Tab. 45. Pacjenci wycofani z badania z powodu zdarzeń niepożądanych po podaniu PCV-13 vs PCV-7. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) P	RD (95%CI) P
	n	N	%	n	N	%			
niemowlęta wycofane z badania w trakcie podstawowego cyklu szczepień									
Amdekar 2013	1	354	0,3	2	355	0,6	1,000	0,67 (0,31; 1,47) p=0,32	-
Diez-Domingo 2013**	0	315	0	1	304	0,3	0,308		
Grimpel 2011	1	304	0,3	0	309	0,0	0,496		
Kieninger 2010	0	301	0,0	2	303	0,7	0,499		
Kim 2013	1	91	1,1	0	89	0,0	1,000		
NCT01200368	2	183	1,1	2	184	1,1	1,000		
Payton 2013†	5	1466	0,3	0	246	0,0	0,359		
Snape 2010	1	141	0,7	2	145	1,4	1,000		
Vanderkooi 2012	0	300	0,0	2	303	0,7	0,499		
Weckx 2012	0	157	0,0	1	159	0,6	1,000		
niemowlęta wycofane z badania przed otrzymaniem dawki przypominającej									
Amdekar 2013	4	219	1,8	1	214	0,5	0,372	0,81 (0,44; 1,47) p=0,48	-
Bryant 2010	1	104	1,0	1	116	0,9	1,000		
Diez-Domingo 2013**	1	299	0,3	2	294	0,7	0,621		
Grimpel 2011	1	290	0,3	0	299	0,0	0,492		
Kieninger 2010	0	293	0,0	1	293	0,3	1,000		
NCT01200368	6	180	3,3	6	178	3,4	1,000		
Payton 2013†	4	1289	0,3	0	218	0,0	0,410		
Snape 2010	0	135	0,0	1	132	0,8	0,494		
Vanderkooi 2012	0	293	0,0	4	290	1,4	0,061		

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Weckx 2012	2	177	1,1	3	177	1,7	1,000		
Yeh 2010	1	334	0,3	2	332	0,6	0,623		

** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966
† uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00444457

Ryc. 19. Metaanaliza pacjentów wycofanych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7. Miara wyników: ryzyko względne.



4.2.7.2 Zgony

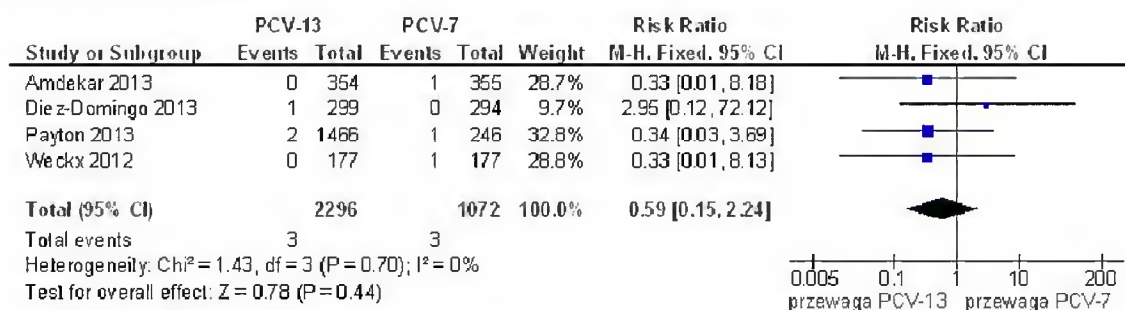
Zgony raportowano w trzech badaniach: Payton 2013, Amdekar 2013 i Weckx 2012. Odsetki zgonów nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy badanymi grupami (Tab. 46). Metaanaliza trzech badań nie wykazała istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia tego zdarzenia pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 (Ryc. 20). Należy zwrócić uwagę, że żaden ze zgonów jakie wystąpiły w badaniach klinicznych szczepionki PCV-13 nie był wiązany przez badaczy z podaniem szczepionki.

Tab. 46. Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-7: zgony. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) P	RD (95%CI) P
	n	N	%	n	N	%			
Amdekar 2013	0	354	0,0	1	355	0,3	1,000	0,59 (0,15; 2,24) p=0,44	
Diez-Domingo 2013**	1	299	0,3	0	294	0	0,321		
Payton 2013†	2	1466	0,1	1	246	0,4	0,349		
Weckx 2012	0	177	0,0	1	177	0,6	1,000		

** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966
† uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00444457

Ryc. 20. Metaanaliza zgonów w trakcie badań klinicznych PCV-13 vs PCV-7. Miara wyników: ryzyko względne.



4.2.7.3 Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji

4.2.7.3.1 Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji

W Tab. 47 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji w zależności od dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia jakichkol-

wiek zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 po każdej dawce szczepionki (Ryc. 21).

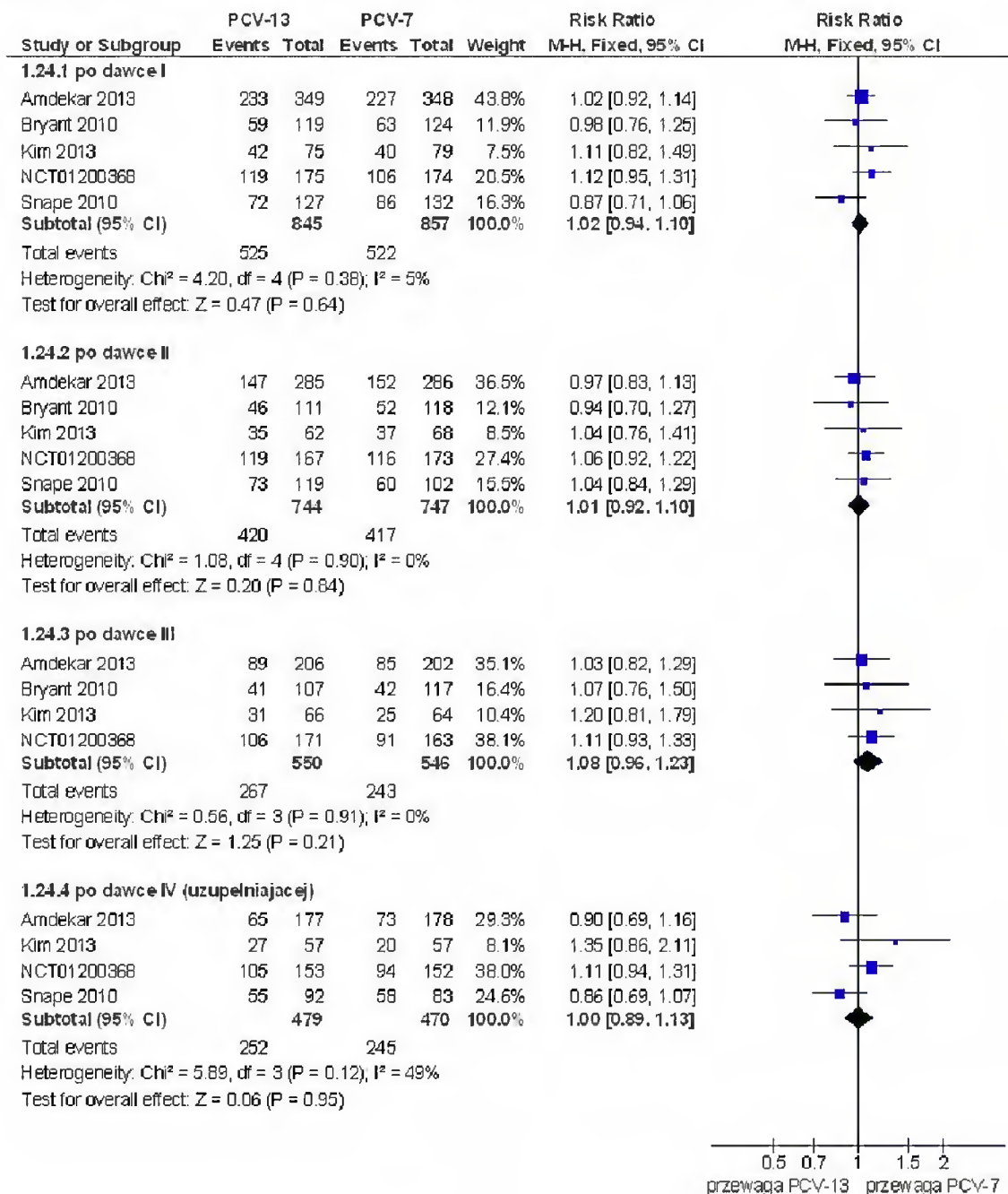
Tab. 47. Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7, w zależności od kolejności dawki. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		P	P
jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – po 1. dawce									
Amdekar 2013	233	349	66,8	227	348	65,2	0,669	1,20 (0,94; 1,10) p=0,64	-
Bryant 2010*	59	119	49,6	63	124	50,8	0,898		
Kim 2013	42	75	56,0	40	79	50,6	0,522		
NCT01200368	119	175	68,0	106	174	60,9	0,181		
Snape 2010	72	127	56,7	86	132	65,2	0,202		
jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – po 2. dawce									
Amdekar 2013	147	285	51,6	152	286	53,1	0,708	1,01 (0,92; 1,10) p=0,84	-
Bryant 2010*	46	111	41,4	52	118	44,1	0,691		
Kim 2013	35	62	56,5	37	68	54,4	0,861		
NCT01200368	119	167	71,3	116	173	67,1	0,414		
Snape 2010	73	119	61,3	60	102	58,8	0,783		
jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji - po 3. dawce									
Amdekar 2013	89	206	43,2	85	202	42,1	0,818	1,08 (0,96; 1,23) p=0,21	-
Bryant 2010*	41	107	38,3	42	117	35,9	0,782		
Kim 2013	31	66	47,0	25	64	39,1	0,381		
NCT01200368	106	171	62,0	91	163	55,8	0,253		
jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – po 4. dawce (przypominającej)									
Amdekar 2013	65	177	36,7	73	178	41,0	0,407	1,00 (0,89; 1,13) p=0,95	-
Kim 2013	27	57	47,4	20	57	35,1	0,254		
NCT01200368	105	153	68,6	94	152	61,8	0,231		
Snape 2010	55	92	59,8	58	83	69,9	0,206		

Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		P	P
* uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov : NCT00205803									

Ryc. 21. Metaanaliza występowania jakichkolwiek miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7. Miara wyników: ryzyko względne.



4.2.7.3.2 Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji bez względu na stopień nasilenia

Poniżej zestawiono zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji bez względu na nasilenie, które raportowano w okresie 72 godzin po poddaniu PCV-13 w porównaniu z PCV-7.

4.2.7.3.2.1 Zaczerwienienie

W Tab. 48 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpiło zaczerwienienie bez względu na nasilenie w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 po każdej dawce szczepionki (Ryc. 22).

Tab. 48. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: zaczerwienienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

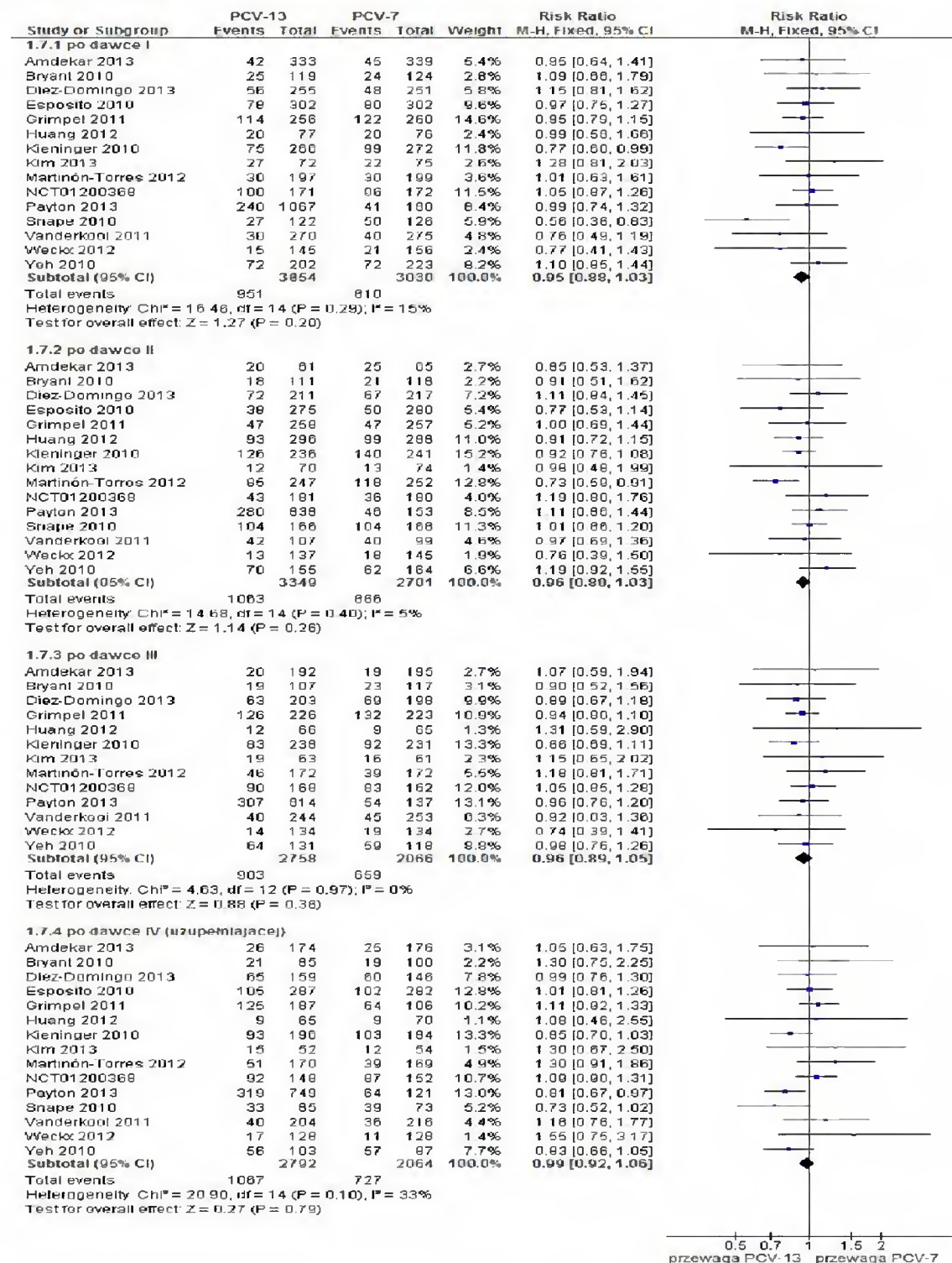
Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
zaczerwienienie – po dawce 1.									
Amdekar 2013	42	333	12,6	45	339	13,3	0,819	0,95 (0,88; 1,03) p=0,20	-
Bryant 2010	25	119	21,0	24	124	19,4	0,752		
Diez-Domingo 2013**	56	255	22,0	48	251	19,1	0,430		
Esposito 2010	78	302	25,8	80	302	26,5	0,853		
Grimpel 2011	114	256	44,5	122	260	46,9	0,586		
Huang 2012	20	77	26,0	20	76	26,3	1,000		
Kieninger 2010	75	266	28,2	99	272	36,4	0,042		
Kim 2013	27	72	37,5	22	75	29,3	0,301		
Martinón-Torres 2012	30	197	15,2	30	199	15,1	1,000		
NCT01200368	100	171	58,5	96	172	55,8	0,618		
Payton 2013	240	1067	22,5	41	180	22,8	0,933		
Snape 2010	27	122	22,1	50	126	39,7	0,004		
Vanderkooi 2012	30	270	11,1	40	275	14,5	0,251		
Weckx 2012	15	145	10,3	21	156	13,5	0,478		
Yeh 2010	72	202	35,6	72	223	32,3	0,465		

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) P	RD (95%CI) P
	n	N	%	n	N	%			
zaczerwienie - po dawce 2.									
Amdekar 2013	38	275	13,8	50	280	17,9	0,578	0,96 (0,89; 1,03) p=0,26	-
Bryant 2010	18	111	16,2	21	118	17,8	0,861		
Diez-Domingo 2013**	72	211	34,1	67	217	30,9	0,473		
Esposito 2010	93	296	31,4	99	288	34,4	0,203		
Grimpel 2011	126	236	53,4	140	241	58,1	1,000		
Huang 2012	12	70	17,1	13	74	17,6	0,447		
Kieninger 2010	85	247	34,4	118	252	46,8	0,301		
Kim 2013	20	61	32,8	25	65	38,5	1,000		
Martinón-Torres 2012	43	181	23,8	36	180	20,0	0,005		
NCT01200368	104	166	62,7	104	168	61,9	0,445		
Payton 2013	280	838	33,4	46	153	30,1	0,418		
Snape 2010	42	107	39,3	40	99	40,4	0,910		
Vanderkooi 2012	47	258	18,2	47	257	18,3	0,888		
Weckx 2012	13	137	9,5	18	145	12,4	0,453		
Yeh 2010	70	155	45,2	62	164	37,8	0,182		
zaczerwienie - po dawce 3.									
Amdekar 2013	20	192	10,4	19	195	9,7	0,867	0,96 (0,89; 1,05) p=0,38	-
Bryant 2010	19	107	17,8	23	117	19,7	0,735		
Diez-Domingo 2013**	63	203	31,0	69	198	34,8	0,416		
Grimpel 2011	126	226	55,8	132	223	59,2	0,461		
Huang 2012	12	66	18,2	9	65	13,8	0,635		
Kieninger 2010	83	238	34,9	92	231	39,8	0,268		
Kim 2013	19	63	30,2	16	61	26,2	0,692		
Martinón-Torres 2012	46	172	26,7	39	172	22,7	0,453		
NCT01200368	90	168	53,6	83	162	51,2	0,671		
Payton 2013	307	814	37,7	54	137	39,4	0,704		

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		P	P
Vanderkooi 2012	40	244	16,4	45	253	17,8	0,721		
Weckx 2012	14	134	10,4	19	134	14,2	0,458		
Yeh 2010	64	131	48,9	59	118	50,0	0,899		
zaczerwienie – po dawce 4. (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	26	174	14,9	25	176	14,2	0,880	0,99 (0,92; 1,06) p=0,79	
Bryant 2010	21	85	24,7	19	100	19	0,374		
Diez-Domingo 2013**	65	159	40,9	60	146	41,1	0,970		
Esposito 2010	105	287	36,6	102	282	36,2	0,918		
Grimpel 2011	125	187	66,8	64	106	60,4	0,310		
Huang 2012	9	65	13,8	9	70	12,9	1,000		
Kieninger 2010	93	196	47,4	103	184	56,0	0,096		
Kim 2013	15	52	28,8	12	54	22,2	0,506		
Martinón-Torres 2012	51	170	30,0	39	169	23,1	0,176		
NCT01200368	92	148	62,2	87	152	57,2	0,411		
Payton 2013	319	749	42,6	64	121	52,9	0,034		
Snape 2010	33	85	38,8	39	73	53,4	0,079		
Vanderkooi 2012	40	204	19,6	36	216	16,7	0,449		
Weckx 2012	17	128	13,3	11	128	8,6	0,317		
Yeh 2010	56	103	54,4	57	87	65,5	0,139		
** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966									

Ryc. 22. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: zacerwienie jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne.



4.2.7.3.2.2 Obrzęk

W Tab. 49 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpił obrzęk bez względu na nasilenie w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 po każdej z dawek szczepionki (Ryc. 22).

Tab. 49. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: obrzęk. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

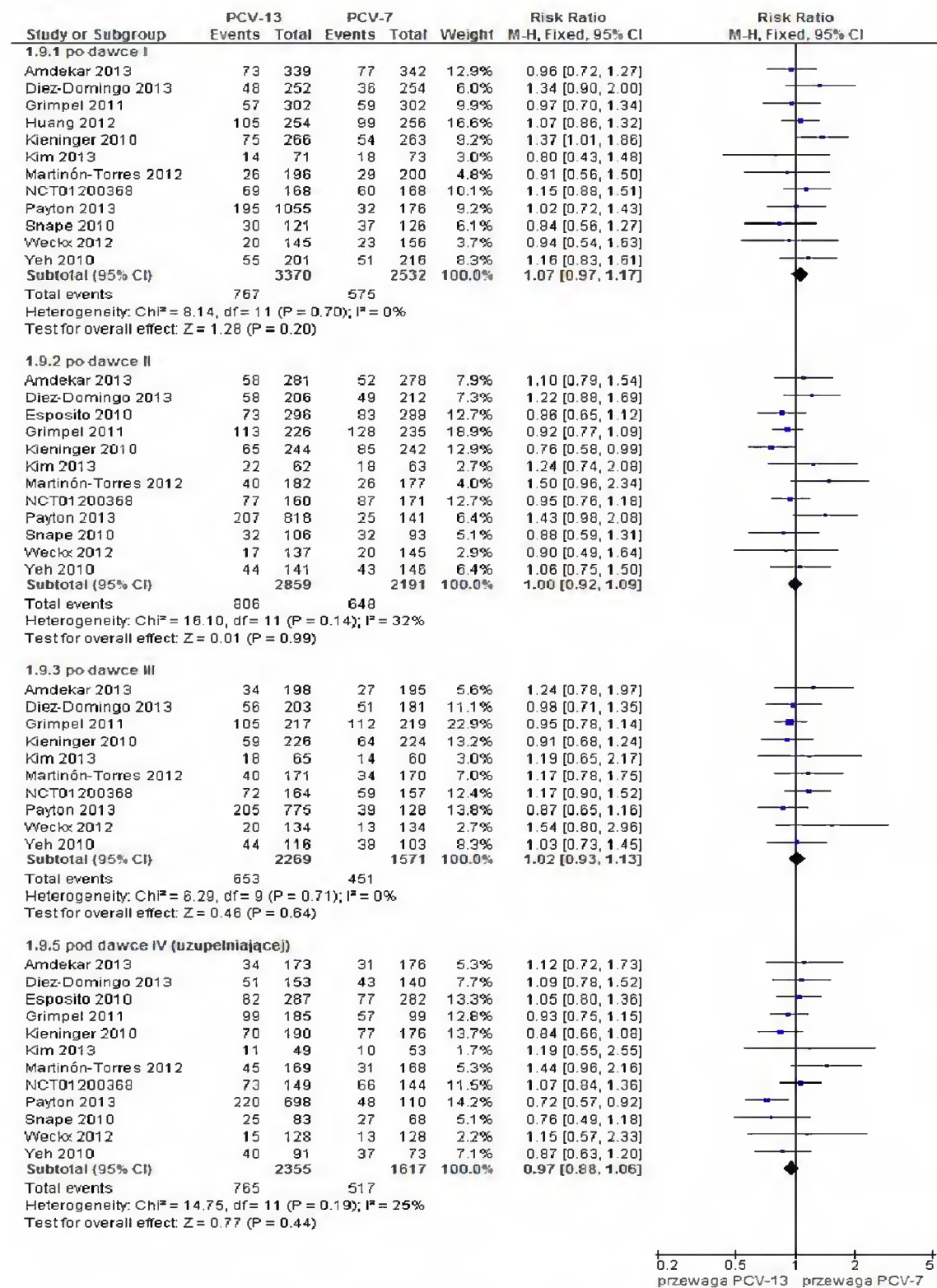
Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
obrzęk – po dawce 1.									
Amdekar 2013	73	339	21,5	77	342	22,5	0,758	1,07 (0,97 ; 1,17) p=0,20	-
Diez-Domingo 2013**	48	252	19,0	36	254	14,2	0,141		
Esposito 2010	57	302	18,9	59	302	19,5	0,836		
Grimpel 2011	105	254	41,3	99	256	38,7	0,539		
Kieninger 2010	75	266	28,2	54	263	20,5	0,040		
Kim 2013	14	71	19,7	18	73	24,7	0,550		
Martinón-Torres 2012	26	196	13,3	29	200	14,5	0,772		
NCT01200368	69	168	41,1	60	168	35,7	0,313		
Payton 2013	195	1055	18,5	32	176	18,2	0,924		
Snape 2010	30	121	24,8	37	126	29,4	0,475		
Weckx 2012	20	145	13,8	23	156	14,7	0,870		
Yeh 2010	55	201	27,4	51	216	23,6	0,431		
obrzęk – po dawce 2.									
Amdekar 2013	58	281	20,6	52	278	18,7	0,596	-	-
Diez-Domingo 2013**	58	206	28,2	49	212	23,1	0,238		
Esposito 2010	73	296	24,7	83	288	28,8	0,256		

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Grimpel 2011	113	226	50,0	128	235	54,5	0,337	1,00 (0,92; 1,09) p=0,99	
Kieninger 2010	65	244	26,6	85	242	35,1	0,043		
Kim 2013	22	62	35,5	18	63	28,6	0,447		
Martinón-Torres 2012	40	182	22,0	26	177	14,7	0,078		
NCT01200368	77	160	48,1	87	171	50,9	0,617		
Payton 2013	207	818	25,3	25	141	17,7	0,052		
Snape 2010	32	106	30,2	32	93	34,4	0,546		
Weckx 2012	17	137	12,4	20	145	13,8	0,860		
Yeh 2010	44	141	31,2	43	146	29,5	0,798		
obrząk – po dawce 3.									
Amdekar 2013	34	198	17,2	27	195	13,8	0,404	1,02 (0,93; 1,13) p=0,64	
Diez-Domingo 2013**	56	203	27,6	51	181	28,2	0,897		
Grimpel 2011	105	217	48,4	112	219	51,1	0,565		
Kieninger 2010	59	226	26,1	64	224	28,6	0,557		
Kim 2013	18	65	27,7	14	60	23,3	0,683		
Martinón-Torres 2012	40	171	23,4	34	170	20,0	0,512		
NCT01200368	72	164	43,9	59	157	37,6	0,249		
Payton 2013	205	775	26,5	39	128	30,5	0,343		
Weckx 2012	20	134	14,9	13	134	9,7	0,264		
Yeh 2010	44	116	37,9	38	103	36,9	0,890		
obrząk – po dawce 4. (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	34	173	19,7	31	176	17,6	0,681	1,97 (0,88; 1,06) p=0,44	
Diez-Domingo 2013**	51	153	33,3	43	140	30,7	0,631		

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Esposito 2010	82	287	28,6	77	282	27,3	0,736		
Grimpel 2011	99	185	53,5	57	99	57,6	0,534		
Kieninger 2010	70	190	36,8	77	176	43,8	0,178		
Kim 2013	11	49	22,4	10	53	18,9	0,807		
Martinón-Torres 2012	45	169	26,6	31	168	18,5	0,090		
NCT01200368	73	149	49,0	66	144	45,8	0,588		
Payton 2013	220	698	31,5	48	110	43,6	0,012		
Snape 2010	25	83	30,1	27	68	39,7	0,233		
Weckx 2012	15	128	11,7	13	128	10,2	0,842		
Yeh 2010	40	91	44,0	37	73	50,7	0,433		
** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966									

Ryc. 23. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: obrzęk jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne.



4.2.7.3.2.3 Tkliwość

W Tab. 50 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpiła tkliwość w miejscu iniekcji bez względu na nasilenie w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia tkliwości w miejscu iniekcji pomiędzy grupą PCV-13 a PCV-7 po każdej dawce szczepionki (Ryc. 24).

Tab. 50. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: tkliwość. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

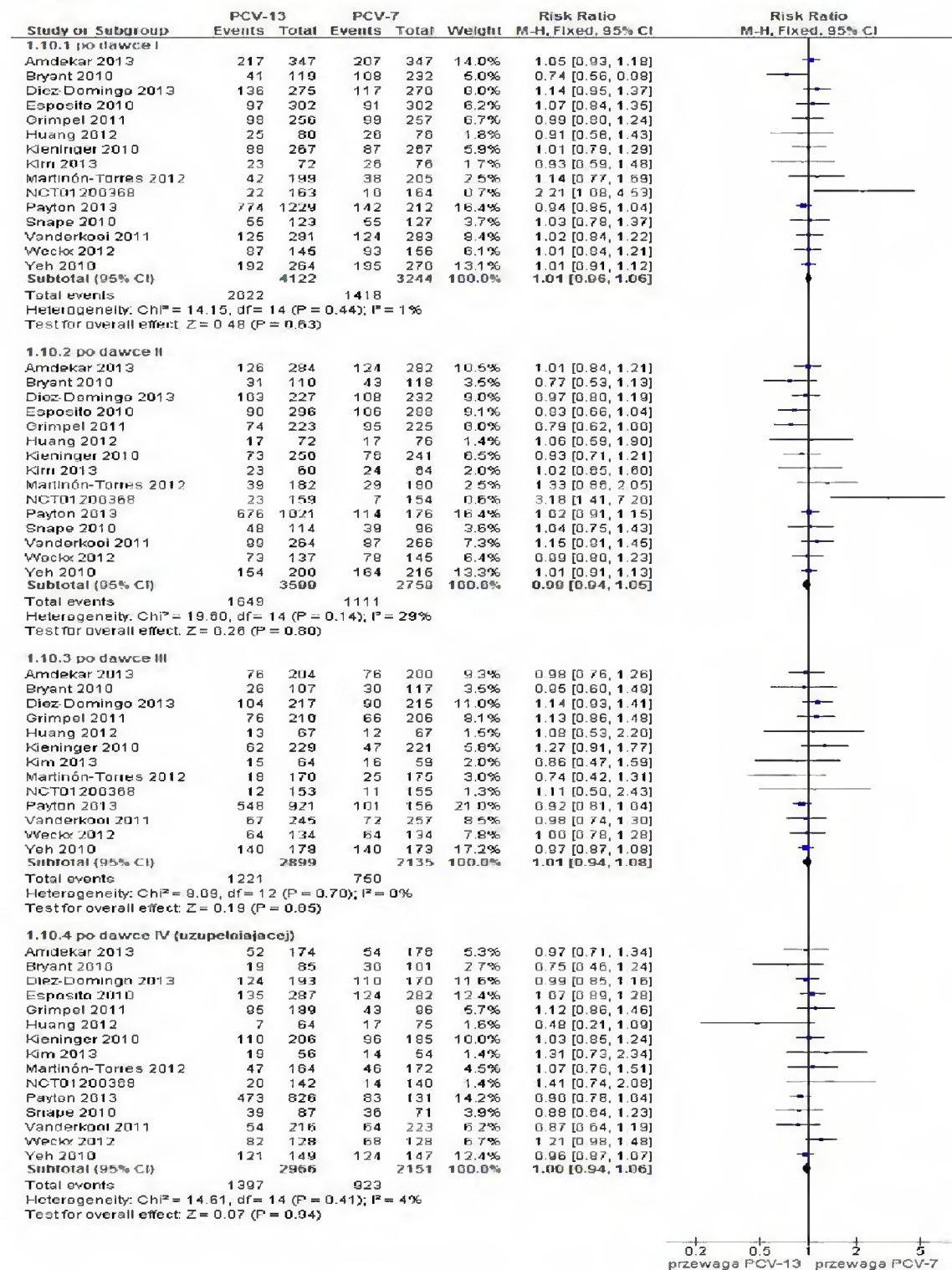
Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) P	RD (95%CI) P
	n	N	%	n	N	%			
tkliwość - po dawce 1.									
Amdekar 2013	217	347	62,5	207	347	59,7	0,436	1,01 (0,96; 1,06) p=0,63	-
Bryant 2010	41	119	34,5	54	124	43,5	0,151		
Diez-Domingo 2013**	136	275	49,5	117	270	43,3	0,152		
Esposito 2010	97	302	32,1	91	302	30,1	0,598		
Grimpel 2011	98	256	38,3	99	257	38,5	0,955		
Huang 2012	25	80	31,3	26	76	34,2	0,735		
Kleninger 2010	88	267	33,0	87	267	32,6	0,927		
Kim 2013	23	72	31,9	26	76	34,2	0,862		
Martinón-Torres 2012	42	199	21,1	38	205	18,5	0,535		
NCT01200368	22	163	13,5	10	164	6,1	0,026		
Payton 2013	774	1229	63,0	142	212	67,0	0,263		
Snape 2010	55	123	44,7	55	127	43,3	0,899		
Vanderkooi 2012	125	281	44,5	124	283	43,8	0,873		
Weckx 2012	87	145	60,0	93	156	59,6	1,000		
Yeh 2010	192	264	72,7	195	270	72,2	0,896		
tkliwość - po dawce 2.									
Amdekar 2013	126	284	44,4	124	282	44,0	0,925		
Bryant 2010	31	110	28,2	43	118	36,4	0,204		

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) P	RD (95%CI) P
	n	N	%	n	N	%			
Diez-Domingo 2013**	103	227	45,4	108	232	46,6	0,800	0,99 (0,94; 1,05) p=0,80	-
Esposito 2010	90	296	30,4	106	288	36,8	0,102		
Grimpel 2011	74	223	33,2	95	225	42,2	0,048		
Huang 2012	17	72	23,6	17	76	22,4	1,000		
Kieninger 2010	73	250	29,2	76	241	31,5	0,574		
Kim 2013	23	60	38,3	24	64	37,5	1,000		
Martinón-Torres 2012	39	182	21,4	29	180	16,1	0,226		
NCT01200368	23	159	14,5	7	154	4,5	0,003		
Payton 2013	676	1021	66,2	114	176	64,8	0,710		
Snape 2010	48	114	42,1	39	96	40,6	0,888		
Vanderkooi 2012	99	264	37,5	87	266	32,7	0,248		
Weckx 2012	73	137	53,3	78	145	53,8	1,000		
Yeh 2010	154	200	77,0	164	216	75,9	0,818		
tkliwość - po dawce 3.									
Amdekar 2013	76	204	37,3	76	200	38,0	0,877	1,01 (0,94; 1,08) p=0,85	-
Bryant 2010	26	107	24,3	30	117	25,6	0,878		
Diez-Domingo 2013**	104	217	47,9	90	215	41,9	0,205		
Grimpel 2011	76	210	36,2	66	206	32,0	0,372		
Huang 2012	13	67	19,4	12	67	17,9	1,000		
Kieninger 2010	62	229	27,1	47	221	21,3	0,155		
Kim 2013	15	64	23,4	16	59	27,1	0,681		
Martinón-Torres 2012	18	170	10,6	25	175	14,3	0,331		
NCT01200368	12	153	7,8	11	155	7,1	0,832		
Payton 2013	548	921	59,5	101	156	64,7	0,216		
Vanderkooi 2012	67	245	27,3	72	257	28,0	0,867		
Weckx 2012	64	134	47,8	64	134	47,8	1,000		
Yeh 2010	140	178	78,7	140	173	80,9	0,690		

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		P	P
tkliwość - po dawce 4. (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	52	174	29,9	54	176	30,7	0,908	1,00 (0,94; 1,06) p= 0,94	-
Bryant 2010	19	85	22,4	30	101	29,7	0,317		
Diez-Domingo 2013**	124	193	64,2	110	170	64,7	0,928		
Esposito 2010	135	287	47,0	124	282	44,0	0,463		
Grimpel 2011	95	189	50,3	43	96	44,8	0,452		
Huang 2012	7	64	10,9	17	75	22,7	0,076		
Kieninger 2010	110	206	53,4	96	185	51,9	0,766		
Kim 2013	19	56	33,9	14	54	25,9	0,409		
Martinón-Torres 2012	47	164	28,7	46	172	26,7	0,716		
NCT01200368	20	142	14,1	14	140	10,0	0,361		
Payton 2013	473	826	57,3	83	131	63,4	0,189		
Snape 2010	39	87	44,8	36	71	50,7	0,523		
Vanderkooi 2012	54	216	25,0	64	223	28,7	0,391		
Weckx 2012	82	128	64,1	68	128	53,1	0,099		
Yeh 2010	121	149	81,2	124	147	84,4	0,539		
** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966									

Ryc. 24. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: tkliwość jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne.



4.2.7.3.2.4 Stwardnienie

W Tab. 51 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpiło stwardnienie w miejscu iniekcji bez względu na nasilenie w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia stwardnienia w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 po każdej dawce szczepionki (Ryc. 25).

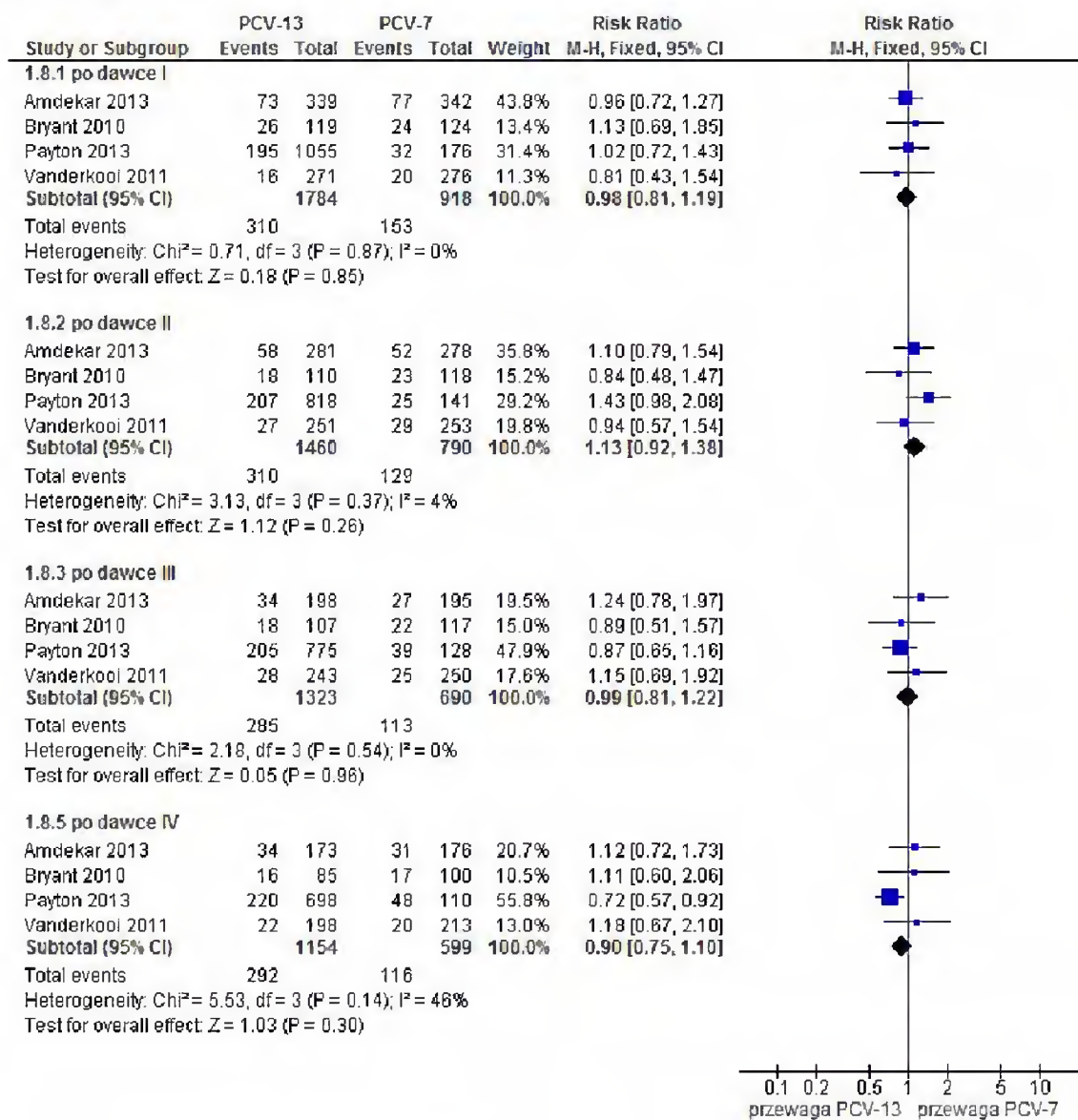
Tab. 51. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stwardnienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) P	RD (95%CI) P
	n	N	%	n	N	%			
stwardnienie – po dawce 1.									
Amdekar 2013	73	339	21,5	77	342	22,5	0,758	0,98 (0,81; 1,19) p=0,85	-
Bryant 2010	26	119	21,8	24	124	19,4	0,638		
Payton 2013	195	1055	18,5	32	176	18,2	0,924		
Vanderkooi 2012	16	271	5,9	20	276	7,2	0,606		
stwardnienie – po dawce 2.									
Amdekar 2013	58	281	20,6	52	278	18,7	0,596	1,13 (0,81; 1,38) p=0,26	-
Bryant 2010	18	110	16,4	23	118	19,5	0,606		
Payton 2013	207	818	25,3	25	141	17,7	0,052		
Vanderkooi 2012	27	251	10,8	29	253	11,5	0,887		
stwardnienie – po dawce 3.									
Amdekar 2013	34	198	17,2	27	195	13,8	0,404	0,99 (0,81; 1,22) p= 0,96	-
Bryant 2010	18	107	16,8	22	117	18,8	0,730		
Payton 2013	205	775	26,5	39	128	30,5	0,343		
Vanderkooi 2012	28	243	11,5	25	250	10,0	0,663		
stwardnienie – po dawce 4. (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	34	173	19,7	31	176	17,6	0,681	0,90 (0,75; 1,10) p=0,30	-
Bryant 2010	16	85	18,8	17	100	17	0,848		
Payton 2013	220	698	31,5	48	110	43,6	0,012		

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) P	RD (95%CI) P
	n	N	%	n	N	%			
Vanderkooi 2012	22	198	11,1	20	213	9,4	0,626		

Ryc. 25. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stwardnienie jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne.





4.2.7.3.3 Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji umiarkowanego lub ciężkiego stopnia

Poniżej zestawiono zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego i ciężkiego, które raportowano w okresie 72 godzin po poddaniu PCV-13 w porównaniu z PCV-7.

4.2.7.3.3.1 Zaczerwienienie

W Tab. 52 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których w miejscu iniekcji wystąpiło zaczerwienienie stopnia umiarowego lub ciężkiego w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała istotnie większe ryzyko wystąpienia zaczerwienienia stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po dawce 1. w grupie PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-7 (Ryc. 26).

Tab. 52. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: zaczerwienienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

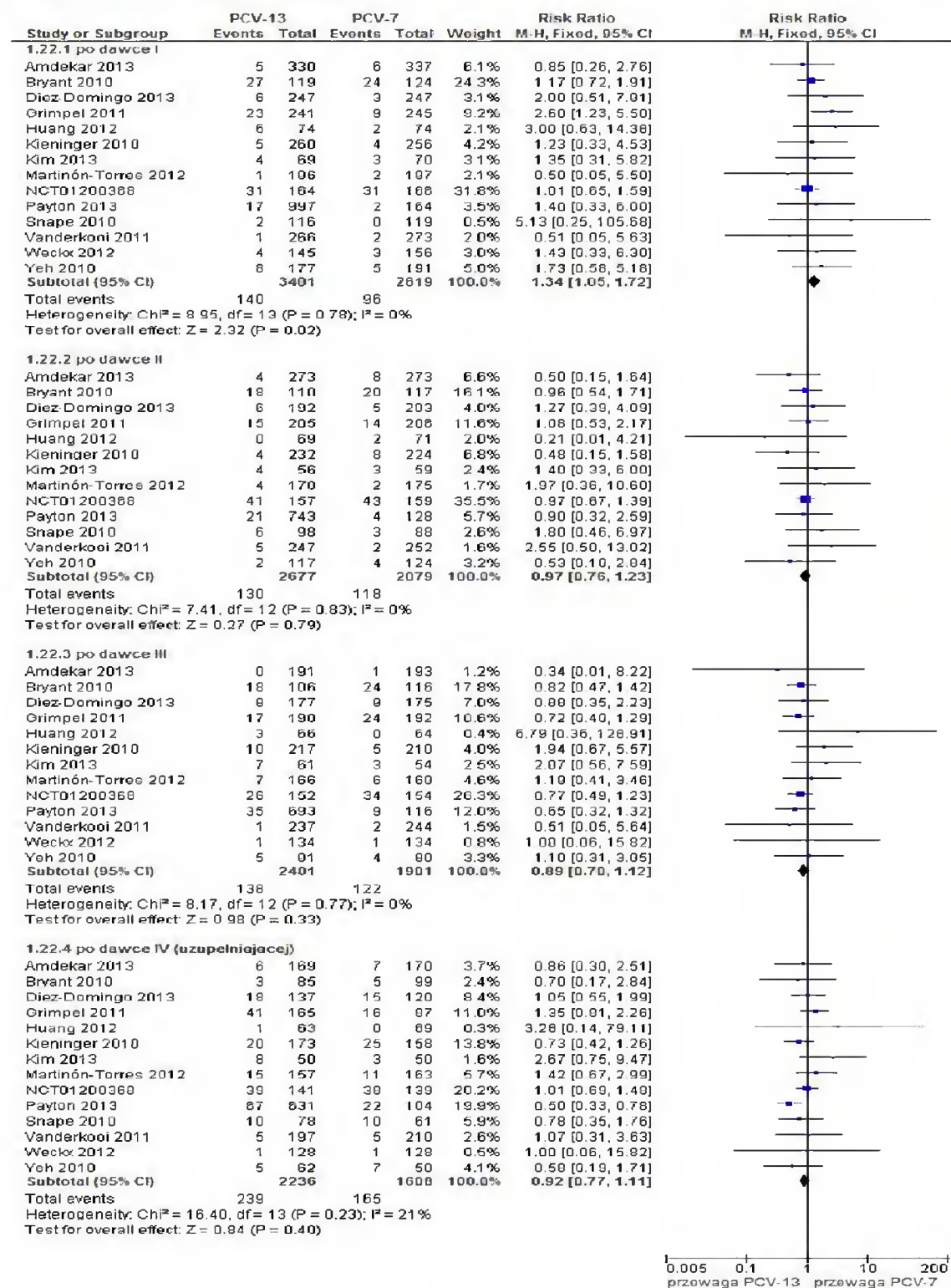
Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
zaczerwienienie – po dawce 1.									
Amdekar 2013	5	330	1,5	6	337	1,8	1,000	1,34 (1,05; 1,72) p= 0,02	0,01 (0,00; 0,02) p=0,02
Bryant 2010	27	119	22,7	24	124	19,4	0,533		
Diez-Domingo 2013**	6	247	2,4	3	247	1,2	0,313		
Grimpel 2011	23	241	9,5	9	245	3,7	0,010		
Huang 2012	6	74	8,1	2	74	2,7	0,275		
Kleninger 2010	5	260	1,9	4	256	1,6	1,000		
Kim 2013	4	69	5,8	3	70	4,3	0,718		
Martinón-Torres 2012	1	196	0,5	2	197	1,0	1,000		
NCT01200368	31	164	18,9	31	166	18,7	1,000		
Payton 2013	17	997	1,7	2	164	1,2	1,000		
Snape 2010	2	116	1,7	0	119	0	0,243		
Vanderkooi 2012	1	266	0,4	2	273	0,7	1,000		
Weckx 2012	4	145	2,8	3	156	1,9	0,715		
Yeh 2010	8	177	4,5	5	191	2,6	0,402		

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
zaczerwienienie - po dawce 2.									
Amdekar 2013	4	273	1,5	8	273	2,9	0,382	0,97 (0,76; 1,23) p=0,79	-
Bryant 2010	18	110	16,4	20	117	17,1	1,000		
Diez-Domingo 2013**	6	192	3,1	5	203	2,5	0,689		
Grimpel 2011	15	205	7,3	14	206	6,8	0,850		
Huang 2012	0	69	0	2	71	2,8	0,497		
Kieninger 2010	4	232	1,7	8	224	3,6	0,253		
Kim 2013	4	56	7,1	3	59	5,1	0,712		
Martinón-Torres 2012	4	178	2,2	2	175	1,1	0,685		
NCT01200368	41	157	26,1	43	159	27	0,899		
Payton 2013	21	743	2,8	4	128	3,1	0,777		
Snape 2010	6	98	6,1	3	88	3,4	0,503		
Vanderkooi 2012	5	247	2	2	252	0,8	0,281		
Yeh 2010	2	117	1,7	4	124	3,2	0,684		
zaczerwienienie - po dawce 3.									
Amdekar 2013	0	191	0	1	193	0,5	1,000	0,89 (0,70; 1,12) p=0,33	-
Bryant 2010	18	106	17	24	116	20,7	0,498		
Diez-Domingo 2013**	8	177	4,5	9	175	5,1	0,785		
Grimpel 2011	17	190	8,9	24	192	12,5	0,322		
Huang 2012	3	66	4,5	0	64	0	0,244		
Kieninger 2010	10	217	4,6	5	210	2,4	0,294		
Kim 2013	7	61	11,5	3	54	5,6	0,331		
Martinón-Torres 2012	7	166	4,2	6	169	3,6	0,785		
NCT01200368	26	152	17,1	34	154	22,1	0,314		
Payton 2013	35	693	5,1	9	116	7,8	0,265		
Vanderkooi 2012	1	237	0,4	2	244	0,8	1,000		
Weckx 2012	1	134	0,7	1	134	0,7	1,000		

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		P	P
Yeh 2010	5	91	5,5	4	80	5,0	1,000		
zaczerwienie – po dawce 4. (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	6	169	3,6	7	170	4,1	1,000	0,92 (0,77; 1,11) p=0,40	
Bryant 2010	3	85	3,5	5	99	5,1	0,727		
Diez-Domingo 2013**	18	137	13,1	15	120	12,5	0,879		
Grimpel 2011	41	165	24,8	16	87	18,4	0,271		
Huang 2012	1	63	1,6	0	69	0	0,477		
Kieninger 2010	20	173	11,6	25	158	15,8	0,266		
Kim 2013	8	50	16	3	50	6	0,200		
Martinón-Torres 2012	15	157	9,6	11	163	6,7	0,416		
NCT01200368	39	141	27,7	38	139	27,3	1,000		
Payton 2013	67	631	10,6	22	104	21,2	0,005		
Snape 2010	10	78	12,8	10	61	16,4	0,629		
Vanderkooi 2012	5	197	2,5	5	210	2,4	1,000		
Weckx 2012	1	128	0,8	1	128	0,8	1,000		
Yeh 2010	5	62	8,1	7	50	14	0,367		
** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966									

Ryc. 26. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: zacerwienie stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne.



4.2.7.3.3.2 Obrzęk

W Tab. 53 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których w miejscu iniekcji wystąpił obrzęk stopnia umiarkowego lub ciężkiego w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała istotnie większe ryzyko wystąpienia obrzęku stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po dawce 1. w grupie PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-7 (Ryc. 27).

Tab. 53. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: obrzęk. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
obrzęk - po dawce 1.									
Amdekar 2013	16	331	4,8	19	338	5,6	0,647	1,32 (1,05; 1,66) p=0,02	0,02 (0,00; 0,03) p=0,02
Diez-Domingo 2013**	12	247	4,9	4	248	1,6	0,041		
Grimpel 2011	35	245	14,3	23	246	9,3	0,095		
Huang 2012	1	74	1,4	0	74	0	1,000		
Kieninger 2010	19	261	7,3	15	256	5,9	0,596		
Kim 2013	7	69	10,1	4	70	5,7	0,366		
Martinón-Torres 2012	5	196	2,6	4	196	2	1,000		
NCT01200368	20	162	12,3	22	165	13,3	0,869		
Payton 2013	48	1006	4,8	6	167	3,6	0,501		
Snape 2010	8	118	6,8	8	121	6,6	1,000		
Weckx 2012	9	145	6,2	2	156	1,3	0,030		
Yeh 2010	12	176	6,8	10	193	5,2	0,519		
obrzęk - po dawce 2.									
Amdekar 2013	14	273	5,1	11	272	4,0	0,545	1,10 (0,87; 1,38) p=0,42	-
Diez-Domingo 2013**	11	191	5,8	9	201	4,5	0,564		
Grimpel 2011	29	207	14	30	208	14,4	1,000		
Kieninger 2010	18	235	7,7	15	227	6,6	0,720		
Kim 2013	4	56	7,1	4	61	6,6	1,000		

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

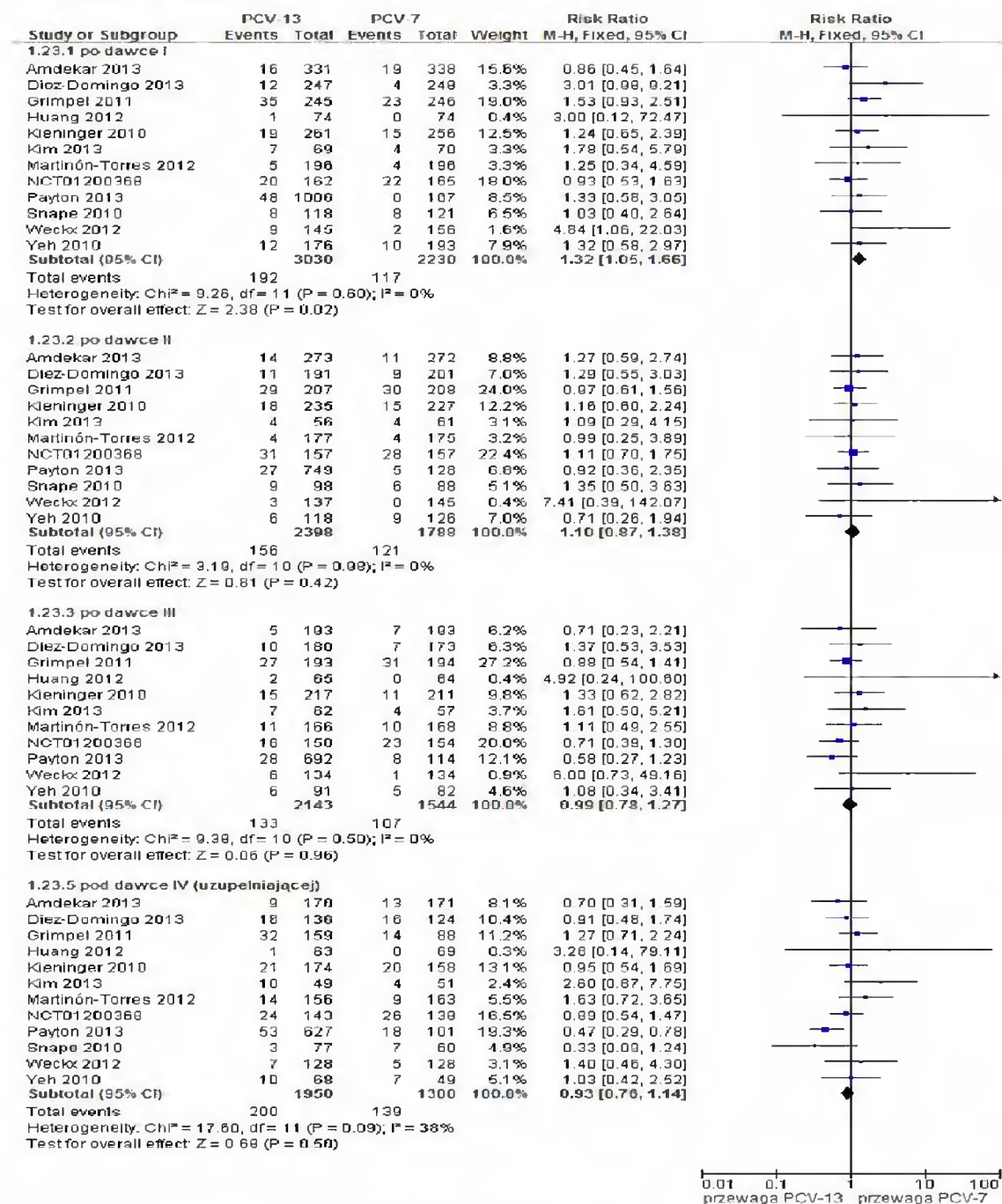
Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Martinón-Torres 2012	4	177	2,3	4	175	2,3	1,000		
NCT01200368	31	157	19,7	28	157	17,8	0,773		
Payton 2013	27	749	3,6	5	128	3,9	0,867		
Snape 2010	9	98	9,2	6	88	6,8	0,600		
Weclx 2012	3	137	2,2	0	145	0	0,113		
Yeh 2010	6	118	5,1	9	126	7,1	0,599		
obrząk - po dawce 3.									
Amdekar 2013	5	193	2,6	7	193	3,6	0,558	0,99 (0,78; 1,27) p=0,96	-
Diez-Domingo 2013**	10	180	5,6	7	173	4	0,508		
Grimpel 2011	27	193	14	31	194	16	0,670		
Huang 2012	2	65	3,1	0	64	0	0,496		
Kieninger 2010	15	217	6,9	11	211	5,2	0,546		
Kim 2013	7	62	11,3	4	57	7	0,533		
Martinón-Torres 2012	11	166	6,6	10	168	6	0,826		
NCT01200368	16	150	10,7	23	154	14,9	0,305		
Payton 2013	28	692	4	8	114	7	0,155		
Weclx 2012	6	134	4,5	1	134	0,7	0,120		
Yeh 2010	6	91	6,6	5	82	6,1	1,000		
obrząk - po dawce 4. (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	9	170	5,3	13	171	7,6	0,386	0,93 (0,76; 1,14) p=0,50	-
Diez-Domingo 2013**	16	136	11,8	16	124	12,9	0,780		
Grimpel 2011	32	159	20,1	14	88	15,9	0,496		
Huang 2012	1	63	1,6	0	69	0	0,477		
Kieninger 2010	21	174	12,1	20	158	12,7	0,869		
Kim 2013	10	49	20,4	4	51	7,8	0,088		
Martinón-Torres 2012	14	156	9	9	163	5,5	0,281		
NCT01200368	24	143	16,8	26	138	18,8	0,755		



Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Payton 2013	53	627	8,5	18	101	17,8	0,003		
Snape 2010	3	77	3,9	7	60	11,7	0,104		
Weckx 2012	7	128	5,5	5	128	3,9	0,769		
Yeh 2010	10	68	14,7	7	49	14,3	1,000		

** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie [clinicaltrials.gov: NCT00368966](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00368966)

Ryc. 27. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: obrzęk stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne.



4.2.7.3.3 Tkliwość

W Tab. 54 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których w miejscu iniekcji wystąpiła tkliwość stopnia ciężkiego w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaana-

liza badań wykazała brak istotnych różnic pod względem ryzyka wystąpienia tkliwości stopnia ciężkiego pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 po każdej z dawek (Ryc. 28).

Tab. 54. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia ciężkiego po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: tkliwość. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

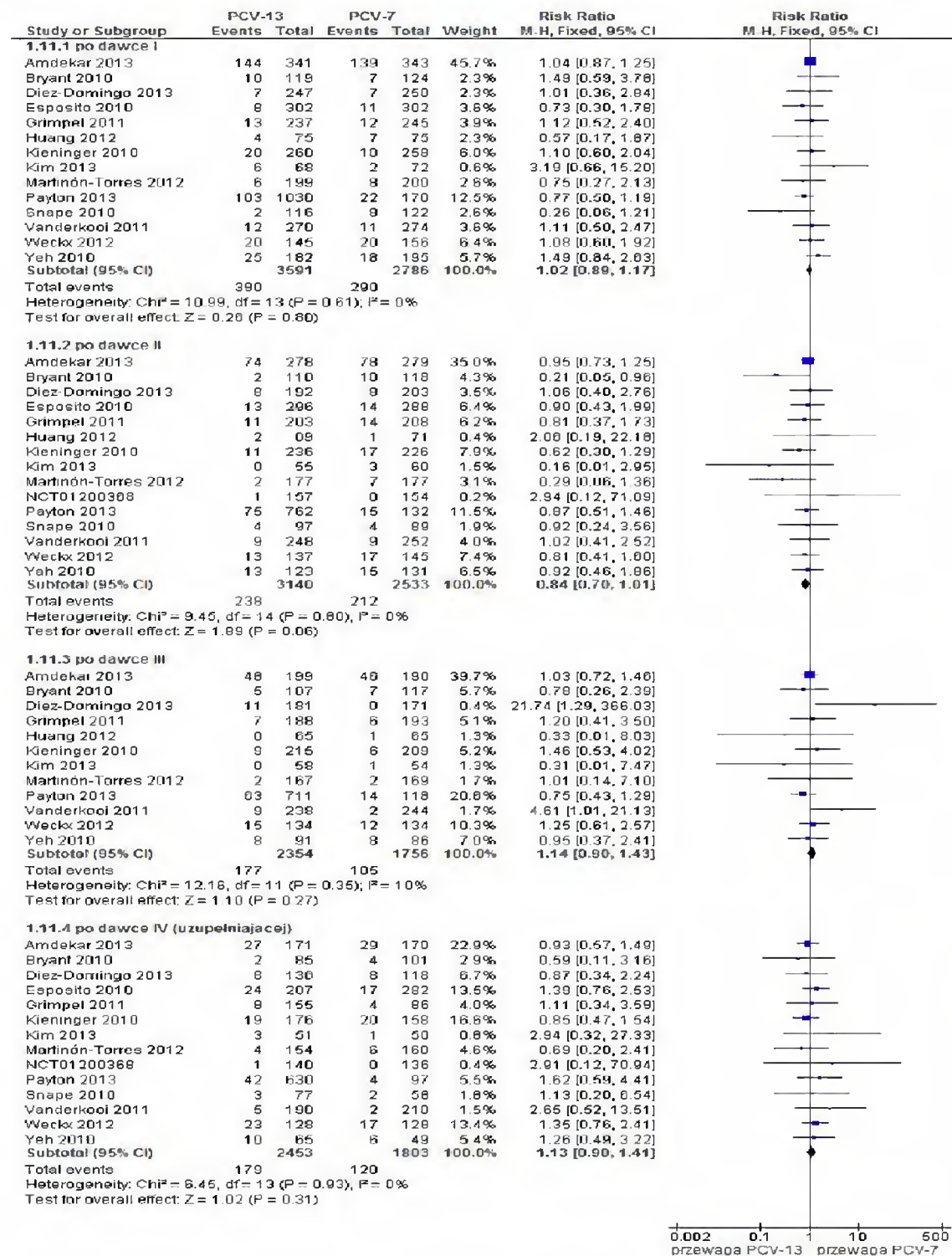
Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		P	P
tkliwość* – po dawce 1.									
Amdekar 2013	144	341	42,2	139	343	40,5	0,651	1,02 (0,89; 1,17) p=0,80	.
Bryant 2010	10	119	8,4	7	124	5,6	0,457		
Diez-Domingo 2013**	7	247	2,8	7	250	2,8	0,982		
Esposito 2010	8	302	2,6	11	302	3,6	0,642		
Grimpel 2011	13	237	5,5	12	245	4,9	0,839		
Huang 2012	4	75	5,3	7	75	9,3	0,533		
Kieninger 2010	20	260	7,7	18	258	7,0	0,866		
Kim 2013	6	68	8,8	2	72	2,8	0,157		
Martinón-Torres 2012	6	199	3,0	8	200	4,0	0,787		
Payton 2013	103	1030	10,0	22	170	12,9	0,245		
Snape 2010	2	116	1,7	8	122	6,6	0,103		
Vanderkooi 2012	12	270	4,4	11	274	4,0	0,834		
Weckx 2012	20	145	13,8	20	156	12,8	0,866		
Yeh 2010	25	182	13,7	18	195	9,2	0,196		
tkliwość* – po dawce 2.									
Amdekar 2013	74	278	26,6	78	279	28,0	0,723		.
Bryant 2010	2	110	1,8	10	118	8,5	0,035		
Diez-Domingo 2013**	8	192	4,2	8	203	3,9	0,909		
Esposito 2010	13	296	4,4	14	288	4,9	0,845		
Grimpel 2011	11	203	5,4	14	208	6,7	0,681		
Huang 2012	2	69	2,9	1	71	1,4	0,617		

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Kieninger 2010	11	236	4,7	17	226	7,5	0,243	0,84 (0,70; 1,01) p=0,06	
Kim 2013	0	55	0,0	3	60	5,0	0,245		
Martinón-Torres 2012	2	177	1,1	7	177	4,0	0,174		
NCT01200368	1	157	0,6	0	154	0,0	1,000		
Payton 2013	75	762	9,8	15	132	11,4	0,638		
Snape 2010	4	97	4,1	4	89	4,5	1,000		
Vanderkooi 2012	9	248	3,6	9	252	3,6	1,000		
Weckx 2012	13	137	9,5	17	145	11,7	0,568		
Yeh 2010	13	123	10,6	15	131	11,5	0,844		
tkliwość* - po dawce 3.									
Amdekar 2013	48	199	24,1	46	196	23,5	0,906	1,14 (0,90; 1,43) p=0,27	
Bryant 2010	5	107	4,7	7	117	6,0	0,771		
Diez-Domingo 2013**	11	181	6,1	0	171	0	0,001		
Grimpel 2011	7	188	3,7	6	193	3,1	0,784		
Huang 2012	0	65	0,0	1	65	1,5	1,000		
Kieninger 2010	9	215	4,2	6	209	2,9	0,601		
Kim 2013	0	58	0,0	1	54	1,9	0,482		
Martinón-Torres 2012	2	167	1,2	2	169	1,2	1,000		
Payton 2013	63	711	8,9	14	118	11,9	0,304		
Vanderkooi 2012	9	238	3,8	2	244	0,8	0,034		
Weckx 2012	15	134	11,2	12	134	9,0	0,685		
Yeh 2010	8	91	8,8	8	86	9,3	1,000		
tkliwość* - po dawce 4. (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	27	171	15,8	29	170	17,1	0,772		
Bryant 2010	2	85	2,4	4	101	4	0,690		
Diez-Domingo 2013**	8	136	5,9	8	118	6,8	0,769		
Esposito 2010	24	287	8,4	17	282	6,0	0,332		

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Grimpel 2011	8	155	5,2	4	86	4,7	1,000	1,13 (0,90; 1,41) p=0,31	-
Kieninger 2010	19	176	10,8	20	158	12,7	0,613		
Kim 2013	3	51	5,9	1	50	2,0	0,617		
Martinón-Torres 2012	4	154	2,6	6	160	3,8	0,750		
NCT01200368	1	140	0,7	0	136	0,0	1,000		
Payton 2013	42	630	6,7	4	97	4,1	0,500		
Snape 2010	3	77	3,9	2	58	3,4	1,000		
Vanderkooi 2012	5	198	2,5	2	210	1,0	0,272		
Weckx 2012	23	128	18,0	17	128	13,3	0,390		
Yeh 2010	10	65	15,4	6	49	12,2	0,787		
<p>* dotyczy tylko stopnia ciężkiego, w publikacji badań nie podano informacji dotyczących odsetka niemowląt, u których wystąpiła tkliwość o niższych stopniach nasilenia</p> <p>** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966</p>									

Ryc. 28. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: tkiwość stopnia ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne.



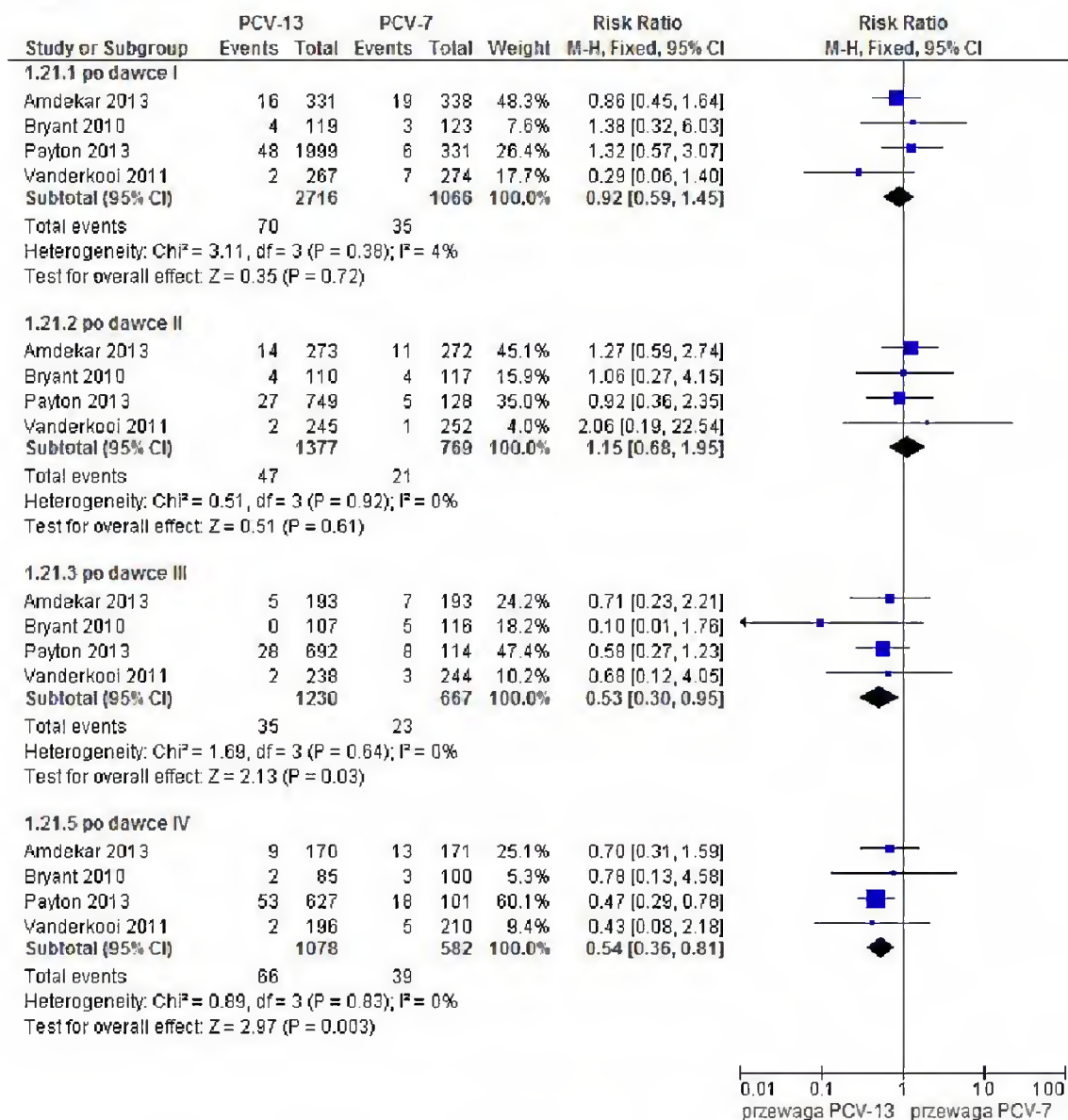
4.2.7.3.3.4 Stwardnienie

W Tab. 55 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których w miejscu iniekcji wystąpiło stwardnienie stopnia umiarkowanego lub ciężkiego w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza wykazała, istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia stwardnienia stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po 3. i 4. Dawce w grupie PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-7 (Ryc. 29).

Tab. 55. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stwardnienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) P	RD (95%CI) P
	n	N	%	n	N	%			
stwardnienie – po dawce 1.									
Amdekar 2013	16	331	4,8	19	338	5,6	0,729	0,92 (0,59; 1,45) p=0,72	-
Bryant 2010	4	119	3,4	3	123	2,4	0,719		
Payton 2013	48	1999	2,4	6	331	1,8	0,510		
Vanderkooi 2012	2	267	0,7	7	274	2,6	0,176		
stwardnienie – po dawce 2.									
Amdekar 2013	14	273	5,1	11	272	4	0,683	1,15 (0,68; 1,95) p=0,61	-
Bryant 2010	4	110	3,6	4	117	3,4	1,000		
Payton 2013	27	749	3,6	5	128	3,9	0,800		
Vanderkooi 2012	2	245	0,8	1	252	0,4	0,619		
stwardnienie – po dawce 3.									
Amdekar 2013	5	193	2,6	7	193	3,6	0,771	0,53 (0,30; 0,95) p=0,03	-0,02 (-0,04; -0,00) p=0,05
Bryant 2010	0	107	0	5	116	4,3	0,061		
Payton 2013	28	692	4	8	114	7,0	0,148		
Vanderkooi 2012	2	238	0,8	3	244	1,2	1,000		
stwardnienie – po dawce 4. (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	9	170	5,3	13	171	7,6	0,509	0,54 (0,36; 0,81) p=0,003	-0,04 (-0,06; -0,01) p=0,008
Bryant 2010	2	85	2,4	3	100	3,0	1,000		
Payton 2013	53	627	8,5	18	101	17,8	0,006		
Vanderkooi 2012	2	196	1	5	210	2,4	0,451		

Ryc. 29. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stwardnienie stopnia ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne.



4.2.7.4 Uogólnione zdarzenia niepożądane

Poniżej zestawiono uogólnione zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia, które raportowano w okresie 72 godzin po podaniu PCV-13 w porównaniu z PCV-7.

4.2.7.4.1 Jakiegokolwiek uogólnione zdarzenia niepożądane

W Tab. 56 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpiły jakiegokolwiek uogólnione zdarzenia niepożądane w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Meta-

analiza badań wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek uogólnionego zdarzenia niepożądanego pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 po każdej dawce szczepionki (Ryc. 30).

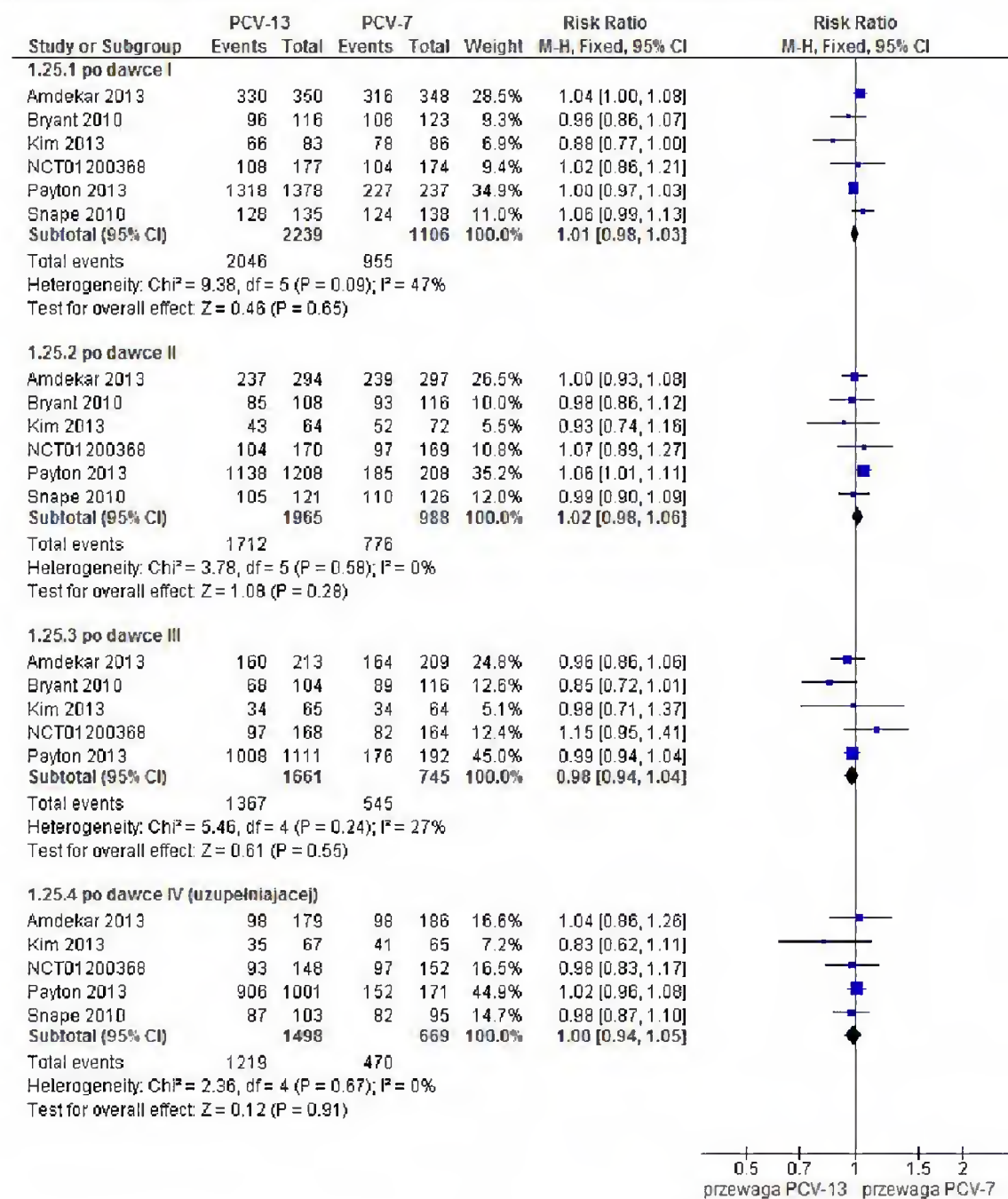
Tab. 56. Jakiegokolwiek uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7, w zależności od kolejności dawki. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
jakiegokolwiek uogólnione zdarzenia niepożądane - po dawce 1.									
Amdekar 2013	330	350	94,3	316	348	90,8	0,085	1,01 (0,98; 1,03) p=0,65	-
Bryant 2010	96	116	82,8	106	123	86,2	0,480		
Kim 2013	66	83	79,5	78	86	90,7	0,051		
NCT01200368	108	177	61,0	104	174	59,8	0,811		
Payton 2013	1318	1378	95,6	227	237	95,8	0,925		
Snape 2010	128	135	94,8	124	138	89,9	0,172		
jakiegokolwiek uogólnione zdarzenia niepożądane - po dawce 2.									
Amdekar 2013	237	294	80,6	239	297	80,5	0,966	1,02 (0,98; 1,06) p=0,28	-
Bryant 2010	85	108	78,7	93	116	80,2	0,869		
Kim 2013	43	64	67,2	52	72	72,2	0,577		
NCT01200368	104	170	61,2	97	169	57,4	0,479		
Payton 2013	1138	1208	94,2	185	208	88,9	0,005		
Snape 2010	105	121	86,8	110	126	87,3	1,000		
jakiegokolwiek uogólnione zdarzenia niepożądane - po dawce 3.									
Amdekar 2013	160	213	75,1	164	209	78,5	0,422	0,98 (0,94; 1,04) p=0,55	-
Bryant 2010	68	104	65,4	89	116	76,7	0,074		
Kim 2013	34	65	52,3	34	64	53,1	1,000		
NCT01200368	97	168	57,7	82	164	50,0	0,157		
Payton 2013	1008	1111	90,7	176	192	91,7	0,677		
jakiegokolwiek uogólnione zdarzenia niepożądane - po dawce 4. (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	98	179	54,7	98	186	52,7	0,693		-

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		P	P
Kim 2013	35	67	52,2	41	65	63,1	0,223	1,00 (0,94; 1,05) p=0,91	
NCT01200368	93	148	62,8	97	152	63,8	0,905		
Payton 2013	906	1001	90,5	152	171	88,9	0,509		
Snape 2010	87	103	84,5	82	95	86,3	0,841		

Ryc. 30. Metaanaliza występowania jakichkolwiek uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7. Miara wyników: ryzyko względne.



4.2.7.4.2 Gorączka ≥ 38 C i \leq C

W Tab. 57

C w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała

brak istotnej różnicy pomiędzy

C po każdej dawce szczepionki (Ryc. 31).

**Tab. 57. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: go-
C. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.**

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
gorączka ≥ C – po 1. dawce									
Amdekar 2013	62	313	19,8	70	324	21,6	0,576	1,08 (0,99; 1,18) p=0,08	-
Bryant 2010	19	114	16,7	20	121	16,5	1,000		
Diez-Domingo 2013**	80	262	30,5	62	253	24,5	0,126		
Esposito 2010	126	302	41,7	117	302	38,7	0,455		
Grimpel 2011	33	244	13,5	25	250	10,0	0,264		
Huang 2012	44	80	55,0	39	78	50,0	0,633		
Kieninger 2010	117	269	43,5	103	266	38,7	0,262		
Kim 2013	11	69	15,9	9	72	12,5	0,633		
Martinón-Torres 2012	46	201	22,9	40	204	19,6	0,467		
NCT01200368	61	168	36,3	57	168	33,9	0,732		
Payton 2013	253	1043	24,3	45	173	26,0	0,619		
Snapo 2010	7	116	6,0	4	119	3,4	0,371		
Vanderkooi 2012	24	269	8,9	25	273	9,2	1,000		
Weckx 2012	28	154	18,2	31	154	20,1	0,772		
Yeh 2010	47	196	24,0	43	203	21,2	0,504		
C – po 2. dawce									
Amdekar 2013	27	263	10,3	38	249	15,3	0,111	0,96 (0,89; 1,03) p=0,23	-
Bryant 2010	22	102	21,6	28	114	24,6	0,631		
Diez-Domingo 2013**	86	213	40,4	93	223	41,7	0,778		
Esposito 2010	164	296	55,4	175	288	60,8	0,190		
Grimpel 2011	42	212	19,8	55	217	25,3	0,204		
Huang 2012	38	73	52,1	33	76	43,4	0,327		

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Kieninger 2010	116	248	46,8	121	250	48,4	0,716		
Kim 2013	6	55	10,9	8	61	13,1	0,781		
Martinón-Torres 2012	59	181	32,6	79	189	41,8	0,067		
NCT01200368	61	166	36,7	59	161	36,6	1,000		
Payton 2013	291	830	35,1	40	143	28,0	0,098		
Snape 2010	3	96	3,1	4	88	4,5	0,711		
Vanderkooi 2012	20	249	8,0	19	255	7,5	0,868		
Weckx 2012	35	145	24,1	36	157	22,9	0,892		
Yeh 2010	63	146	43,2	61	151	40,4	0,640		
C – po 3. dawce									
Amdekar 2013	14	181	7,7	24	172	14,0	0,085	1,01 (0,91; 1,11) p=0,89	
Bryant 2010	20	100	20,0	23	113	20,4	1,000		
Diez-Domingo 2013**	68	198	34,3	75	196	38,3	0,418		
Grimpel 2011	54	201	26,9	58	208	27,9	0,825		
Huang 2012	21	66	31,8	15	66	22,7	0,329		
Kieninger 2010	112	242	46,3	85	232	36,6	0,033		
Kim 2013	8	59	13,6	5	54	9,3	0,563		
Martinón-Torres 2012	36	172	20,9	51	176	29,0	0,107		
NCT01200368	56	162	34,6	49	161	30,4	0,476		
Payton 2013	218	764	28,5	43	132	32,6	0,345		
Vanderkooi 2012	21	237	8,9	14	244	5,7	0,220		
Weckx 2012	33	148	22,3	32	144	22,2	1,000		
Yeh 2010	49	123	39,8	40	106	37,7	0,787		
C – po 4. dawce (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	9	161	5,6	10	154	6,5	0,815		
Bryant 2010	11	78	14,1	12	94	12,8	0,825		

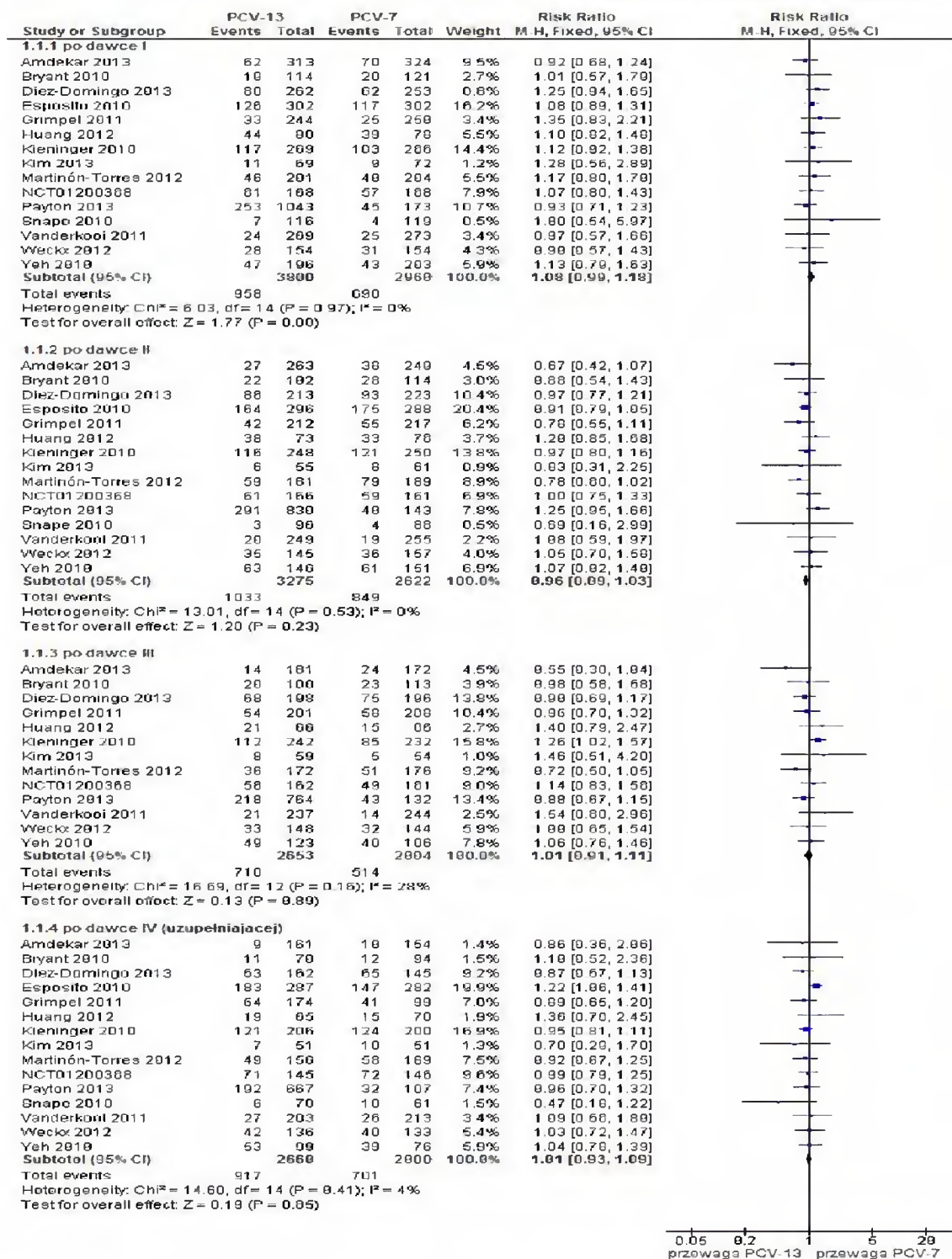
*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Diez-Domingo 2013**	63	162	38,9	65	145	44,8	0,292	1,01 (0,93; 1,09) p=0,85	
Esposito 2010	183	287	63,8	147	282	52,1	0,005		
Grimpel 2011	64	174	36,8	41	99	41,4	0,518		
Huang 2012	19	65	29,2	15	70	21,4	0,326		
Kieninger 2010	121	206	58,7	124	200	62,0	0,502		
Kim 2013	7	51	13,7	10	51	19,6	0,596		
Martinón-Torres 2012	49	156	31,4	58	169	34,3	0,637		
NCT01200368	71	145	49,0	72	146	49,3	0,952		
Payton 2013	192	667	28,8	32	107	29,9	0,819		
Snape 2010	6	78	7,7	10	61	16,4	0,179		
Vanderkooi 2012	27	203	13,3	26	213	12,2	0,770		
Weckx 2012	42	136	30,9	40	133	30,1	0,895		
Yeh 2010	53	99	53,5	39	76	51,3	0,879		

** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966

Ryc. 31. Metaanaliza występowania uogólnionych

C. Miara wyników: ryzyko względne.



4.2.7.4.3 Gorączka > 39 C

W Tab. 58

C w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnic C pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 po każdej dawce szczepionki (Ryc. 32).

Tab. 58. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: gorączka > 39 C. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
gorączka > 39 C - po 1. dawce									
Amdekar 2013	8	309	2,6	7	322	2,2	0,798	1,27 (0,86; 1,89) p=0,23	-
Bryant 2010	3	113	2,7	1	121	0,8	0,355		
Diez-Domingo 2013**	2	249	0,8	2	247	0,8	0,994		
Esposito 2010	11	302	3,6	14	302	4,6	0,684		
Grimpel 2011	2	238	0,8	1	245	0,4	0,619		
Huang 2012	1	74	1,4	1	74	1,4	1,000		
Kieninger 2010	11	260	4,2	4	256	1,6	0,113		
Martinón-Torres 2012	2	196	1	2	196	1	1,000		
NCT01200368	1	161	0,6	2	163	1,2	1,000		
Payton 2013	7	980	0,7	3	161	1,9	0,156		
Snape 2010	1	115	0,9	0	119	0	0,491		
Vanderkooi 2012	2	267	0,7	0	273	0	0,244		
Weckx 2012	0	154	0	1	154	0,6	1,000		
Yeh 2010	5	177	2,8	0	187	0	0,026		
gorączka > 39 C - po 2. dawce									
Amdekar 2013	2	259	0,8	2	247	0,8	1,000		
Bryant 2010	4	102	3,9	4	113	3,5	1,000		
Diez-Domingo 2013**	5	194	2,6	5	204	2,5	0,936		
Esposito 2010	20	296	6,8	20	288	6,9	1,000		
Grimpel 2011	2	201	1	5	205	2,4	0,449		

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Huang 2012	2	69	2,9	2	72	2,8	1,000	1,22 (0,88; 1,68) p=0,23	-
Kieninger 2010	21	238	8,8	10	225	4,4	0,065		
Martinón-Torres 2012	3	177	1,7	2	176	1,1	1,000		
NCT01200368	3	158	1,9	6	155	3,9	0,333		
Payton 2013	26	727	3,6	0	124	0	0,023		
Snape 2010	2	96	2,1	0	88	0	0,498		
Vanderkooi 2012	1	245	0,4	1	253	0,4	1,000		
Weckx 2012	5	145	3,4	1	157	0,6	0,108		
Yeh 2010	3	118	2,5	7	123	5,7	0,334		
gorączka > 39 C- po 3. dawce									
Amdekar 2013	0	179	0	1	171	0,6	0,489	1,04 (0,74; 1,46) p=0,84	-
Bryant 2010	2	101	2	1	113	0,9	0,603		
Diez-Domingo 2013**	10	177	5,6	9	174	5,2	0,843		
Grimpel 2011	2	184	1,1	3	190	1,6	1,000		
Huang 2012	3	65	4,6	7	66	10,6	0,324		
Kieninger 2010	10	216	4,6	3	210	1,4	0,088		
Kim 2013	0	58	0	1	51	2	0,468		
Martinón-Torres 2012	6	166	3,6	5	168	3	0,770		
NCT01200368	5	150	3,3	4	152	2,6	0,749		
Payton 2013	28	687	4,1	8	113	7,1	0,147		
Vanderkooi 2012	1	237	0,4	2	244	0,8	1,000		
Weckx 2012	7	148	4,7	6	144	4,2	1,000		
Yeh 2010	8	94	8,5	3	81	3,7	0,226		
gorączka > 39 C - po 4. dawce (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	1	160	0,6	0	152	0	1,000		
Bryant 2010	2	77	2,6	0	94	0	0,201		

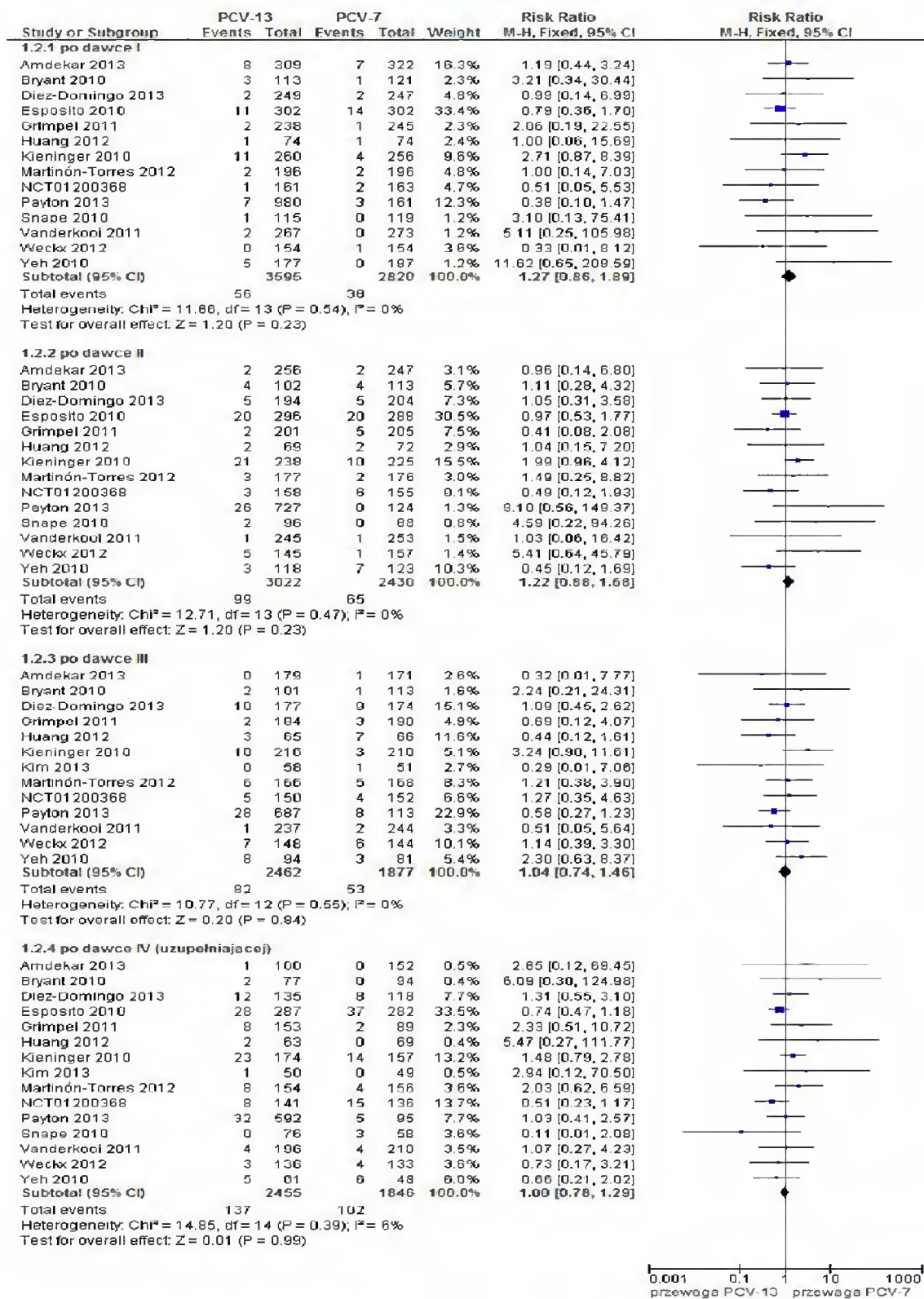
*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Diez-Domingo 2013**	12	135	8,9	8	118	6,8	0,535	1,00 (0,78; 1,29) p=0,99	-
Esposito 2010	28	287	9,8	37	282	13,1	0,236		
Grimpel 2011	8	153	5,2	2	89	2,2	0,332		
Huang 2012	2	63	3,2	0	69	0	0,226		
Kieninger 2010	23	174	13,2	14	157	8,9	0,227		
Kim 2013	1	50	2	0	49	0	1,000		
Martinón-Torres 2012	8	154	5,2	4	156	2,6	0,255		
NCT01200368	8	141	5,7	15	136	11	0,129		
Payton 2013	32	592	5,4	5	95	5,3	1,000		
Snape 2010	0	76	0	3	58	5,2	0,079		
Vanderkooi 2012	4	196	2	4	210	1,9	1,000		
Weckx 2012	3	136	2,2	4	133	3	0,720		
Yeh 2010	5	61	8,2	6	48	12,5	0,531		

** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966

Ryc. 32. Metaanaliza występowania uogólnionych

C. Miara wyników: ryzyko względne.



4.2.7.4.4 Utrata apetytu

W Tab. 59 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpiła utrata apetytu w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem ryzyka wystąpienia utraty apetytu po każdej dawce szczepionki (Ryc. 33).

Tab. 59. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: utrata apetytu. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
utrata apetytu – po 1. dawce									
Amdekar 2013	191	343	55,7	194	347	55,9	0,953	1,05 (0,99; 1,12) p=0,11	-
Bryant 2010	36	118	30,5	39	124	31,5	0,890		
Diez-Domingo 2013**	107	269	39,8	95	258	36,8	0,485		
Esposito 2010	107	302	35,4	104	302	34,4	0,798		
Grimpel 2011	60	243	24,7	58	251	23,1	0,680		
Huang 2012	39	78	50,0	45	81	55,6	0,527		
Kieninger 2010	89	269	33,1	81	267	30,3	0,494		
Kim 2013	23	71	32,4	22	76	28,9	0,721		
Martinón-Torres 2012	64	204	31,4	74	207	35,7	0,348		
NCT01200368	21	163	12,9	15	163	9,2	0,377		
Payton 2013	569	1164	48,9	98	200	49,0	0,976		
Snape 2010	47	120	39,2	44	129	34,1	0,432		
Vanderkooi 2012	119	279	42,7	102	283	36,0	0,109		
Weckx 2012	41	154	26,6	43	154	27,9	0,898		
Yeh 2010	125	228	54,8	108	238	45,4	0,041		
utrata apetytu – po 2. dawce									
Amdekar 2013	135	281	48,0	131	282	46,5	0,706	0,99 (0,93; 1,05) p=0,72	-
Bryant 2010	25	110	22,7	27	118	22,9	1,000		
Diez-Domingo 2013**	102	226	45,1	102	229	44,5	0,899		
Esposito 2010	140	296	47,3	131	288	45,5	0,661		

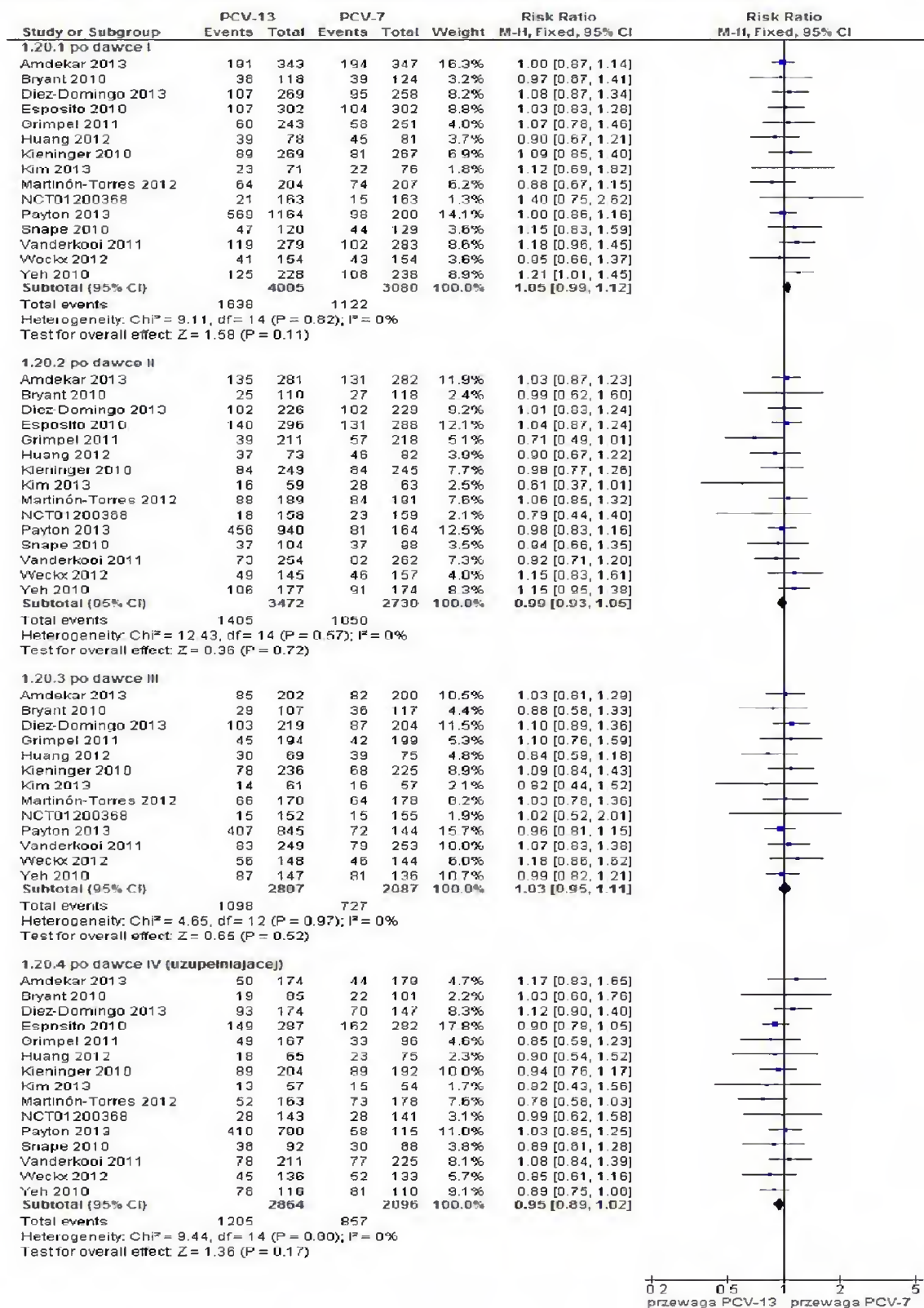
Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Grimpel 2011	39	211	18,5	57	218	26,1	0,064		
Huang 2012	37	73	50,7	46	82	56,1	0,522		
Kieninger 2010	84	249	33,7	84	245	34,3	0,897		
Kim 2013	16	59	27,1	28	63	44,4	0,060		
Martinón-Torres 2012	88	189	46,6	84	191	44,0	0,613		
NCT01200368	18	158	11,4	23	159	14,5	0,504		
Payton 2013	456	940	48,5	81	164	49,4	0,835		
Snape 2010	37	104	35,6	37	98	37,8	0,772		
Vanderkooi 2012	73	254	28,7	82	262	31,3	0,526		
Weckx 2012	49	145	33,8	46	157	29,3	0,457		
Yeh 2010	106	177	59,9	91	174	52,3	0,152		
utrata apetytu – po 3. dawce									
Amdekar 2013	85	202	42,1	82	200	41,0	0,826	1,03 (0,95; 1,11) p=0,52	-
Bryant 2010	29	107	27,1	36	117	30,8	0,559		
Diez-Domingo 2013**	103	219	47,0	87	204	42,6	0,365		
Grimpel 2011	45	194	23,2	42	199	21,1	0,629		
Huang 2012	30	69	43,5	39	75	52,0	0,322		
Kieninger 2010	78	236	33,1	68	225	30,2	0,514		
Kim 2013	14	61	23,0	16	57	28,1	0,535		
Martinón-Torres 2012	66	178	37,1	64	178	36,0	0,826		
NCT01200368	15	152	9,9	15	155	9,7	1,000		
Payton 2013	407	845	48,2	72	144	50,0	0,684		
Vanderkooi 2012	83	249	33,3	79	253	31,2	0,613		
Weckx 2012	56	148	37,8	46	144	31,9	0,327		
Yeh 2010	87	147	59,2	81	136	59,6	1,000		
utrata apetytu – po 4. dawce (uzupełniającej)									

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) P	RD (95%CI) P
	n	N	%	n	N	%			
Amdekar 2013	50	174	28,7	44	179	24,6	0,401	0,95 (0,89; 1,02) p=0,17	-
Bryant 2010	19	85	22,4	22	101	21,8	1,000		
Diez-Domingo 2013**	93	174	53,4	70	147	47,6	0,298		
Esposito 2010	149	287	51,9	162	282	57,4	0,185		
Grimpel 2011	49	167	29,3	33	96	34,4	0,410		
Huang 2012	18	65	27,7	23	75	30,7	0,714		
Kieninger 2010	89	204	43,6	89	192	46,4	0,586		
Kim 2013	13	57	22,8	15	54	27,8	0,663		
Martinón-Torres 2012	52	163	31,9	73	178	41,0	0,092		
NCT01200368	28	143	19,6	28	141	19,9	1,000		
Payton 2013	410	790	51,9	58	115	50,4	0,769		
Snape 2010	36	92	39,1	30	68	44,1	0,626		
Vanderkooi 2012	78	211	37,0	77	225	34,2	0,550		
Weckx 2012	45	136	33,1	52	133	39,1	0,313		
Yeh 2010	76	116	65,5	81	110	73,6	0,197		

** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966

Ryc. 33. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: utrata apetytu. Miara wyników: ryzyko względne.



4.2.7.4.5 Senność

W Tab. 60 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpiła senność w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia senności pomiędzy badanymi grupami po każdej dawce szczepionki (Ryc. 34).

Tab. 60. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: senność. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
senność – po 1. dawce									
Amdekar 2013	138	338	40,8	126	342	36,8	0,286	1,02 (0,98; 1,06) p=0,44	-
Bryant 2010	67	119	56,3	67	124	54,0	0,797		
Diez-Domingo 2013**	146	273	53,5	138	269	51,3	0,612		
Esposito 2010	199	302	65,9	195	302	64,6	0,733		
Grimpel 2011	87	256	34,0	107	259	41,3	0,086		
Huang 2012	41	77	53,2	41	81	50,6	0,753		
Kieninger 2010	175	284	61,6	160	272	58,8	0,501		
Kim 2013	37	75	49,3	30	77	39,0	0,253		
Martinón-Torres 2012	79	204	38,7	81	206	39,3	0,902		
NCT01200368	49	170	28,8	44	165	26,7	0,715		
Payton 2013	886	1244	71,2	154	212	72,6	0,672		
Snape 2010	90	129	69,8	86	129	66,7	0,688		
Vanderkooi 2012	180	286	62,9	189	292	64,7	0,654		
Weckx 2012	87	154	56,5	81	154	52,6	0,492		
Yeh 2010	213	268	79,5	212	270	78,5	0,833		
senność – po 2. dawce									
Amdekar 2013	96	285	33,7	74	275	26,9	0,081		
Bryant 2010	47	111	42,3	55	118	46,6	0,595		
Diez-Domingo 2013**	102	218	46,8	92	221	41,6	0,276		
Esposito 2010	169	296	57,1	163	288	56,6	0,903		

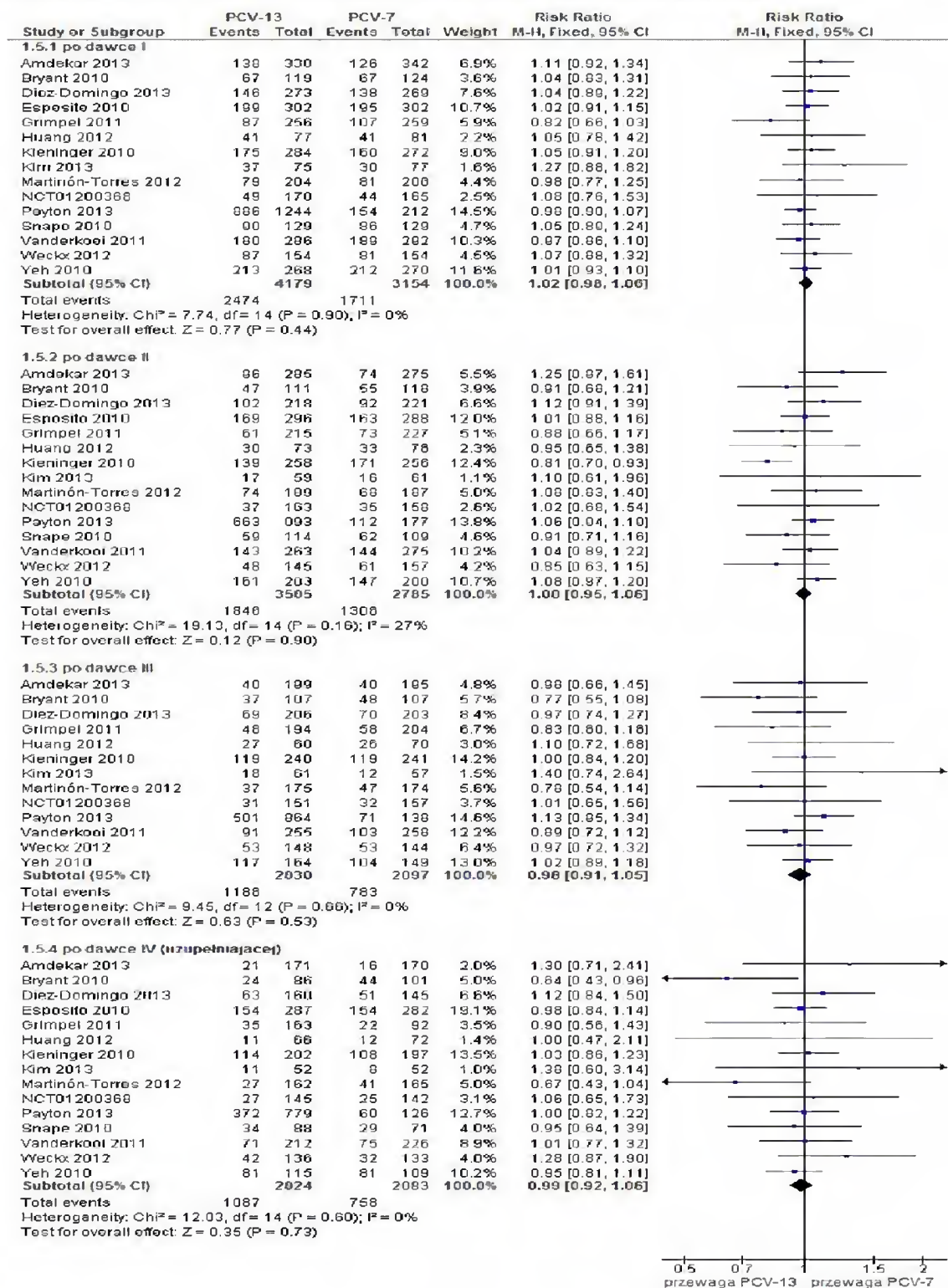
Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Grimpel 2011	61	215	28,4	73	227	32,2	0,387	1,00 (0,95; 1,06) p=0,90	-
Huang 2012	30	73	41,1	33	76	43,4	0,868		
Kieninger 2010	139	258	53,9	171	256	66,8	0,003		
Kim 2013	17	59	28,8	16	61	26,2	0,839		
Martinón-Torres 2012	74	189	39,2	68	187	36,4	0,577		
NCT01200368	37	163	22,7	35	158	22,2	1,000		
Payton 2013	663	993	66,8	112	177	63,3	0,366		
Snape 2010	59	114	51,8	62	109	56,9	0,502		
Vanderkooi 2012	143	263	54,4	144	275	52,4	0,641		
Weckx 2012	48	145	33,1	61	157	38,9	0,338		
Yeh 2010	161	203	79,3	147	200	73,5	0,197		
senność – po 3. dawce									
Amdekar 2013	40	199	20,1	40	195	20,5	1,000	0,98 (0,91; 1,05) p=0,53	-
Bryant 2010	37	107	34,6	48	107	44,9	0,162		
Diez-Domingo 2013**	69	206	33,5	70	203	34,5	0,833		
Grimpel 2011	46	194	23,7	58	204	28,4	0,306		
Huang 2012	27	66	40,9	26	70	37,1	0,726		
Kieninger 2010	119	240	49,6	119	241	49,4	0,964		
Kim 2013	18	61	29,5	12	57	21,1	0,398		
Martinón-Torres 2012	37	175	21,1	47	174	27,0	0,212		
NCT01200368	31	151	20,5	32	157	20,4	1,000		
Payton 2013	501	864	58,0	71	138	51,4	0,150		
Vanderkooi 2012	91	255	35,7	103	258	39,9	0,323		
Weckx 2012	53	148	35,8	53	144	36,8	0,903		
Yeh 2010	117	164	71,3	104	149	69,8	0,804		
senność – po 4. dawce (uzupełniającej)									

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Amdekar 2013	21	171	12,3	16	170	9,4	0,487	0,99 (0,92; 1,06) p=0,73	-
Bryant 2010	24	86	27,9	44	101	43,6	0,033		
Diez-Domingo 2013**	63	160	39,4	51	145	35,2	0,449		
Esposito 2010	154	287	53,7	154	282	54,6	0,820		
Grimpel 2011	35	163	21,5	22	92	23,9	0,643		
Huang 2012	11	66	16,7	12	72	16,7	1,000		
Kieninger 2010	114	202	56,4	108	197	54,8	0,746		
Kim 2013	11	52	21,2	8	52	15,4	0,613		
Martinón-Torres 2012	27	162	16,7	41	165	24,8	0,077		
NCT01200368	27	145	18,6	25	142	17,6	0,879		
Payton 2013	372	779	47,8	60	126	47,6	0,978		
Snape 2010	34	88	38,6	29	71	40,8	0,871		
Vanderkooi 2012	71	212	33,5	75	226	33,2	0,946		
Weckx 2012	42	136	30,9	32	133	24,1	0,222		
Yeh 2010	81	115	70,4	81	109	74,3	0,552		

** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966

Ryc. 34. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: senność. Miara wyników: ryzyko względne.



4.2.7.4.6 Bezsenność

W Tab. 61 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpiła bezsenność w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia bezsenności pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 po każdej dawce szczepionki (Ryc. 35).

Tab. 61. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: bezsenność. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
bezsenność – po 1. dawce									
Amdekar 2013	187	336	55,7	192	343	56,0	0,933	1,03 (0,97; 1,10) p=0,37	-
Bryant 2010	22	118	18,6	22	124	17,7	0,869		
Diez-Domingo 2013**	91	263	34,6	63	255	24,7	0,014		
Esposito 2010	119	302	39,4	110	302	36,4	0,450		
Grimpel 2011	69	246	28,0	52	253	20,6	0,051		
Huang 2012	35	79	44,3	32	78	41,0	0,748		
Kieninger 2010	67	266	25,2	69	264	26,1	0,803		
Kim 2013	28	74	37,8	38	76	50,0	0,143		
Martinón-Torres 2012	38	196	19,4	56	204	27,5	0,060		
NCT01200368	30	164	18,3	36	169	21,3	0,496		
Payton 2013	503	1133	44,4	90	194	46,4	0,605		
Snape 2010	39	119	32,8	42	124	33,9	0,892		
Vanderkooi 2012	82	276	29,7	78	276	28,3	0,707		
Weckx 2012	61	154	39,6	42	154	27,3	0,029		
Yeh 2010	101	221	45,7	113	236	47,9	0,641		
bezsenność – po 2. dawce									
Amdekar 2013	107	282	37,9	134	286	46,9	0,032		
Bryant 2010	27	110	24,5	23	118	19,5	0,424		
Diez-Domingo 2013**	79	218	36,2	66	223	29,6	0,138		
Esposito 2010	119	296	40,2	120	288	41,7	0,719		

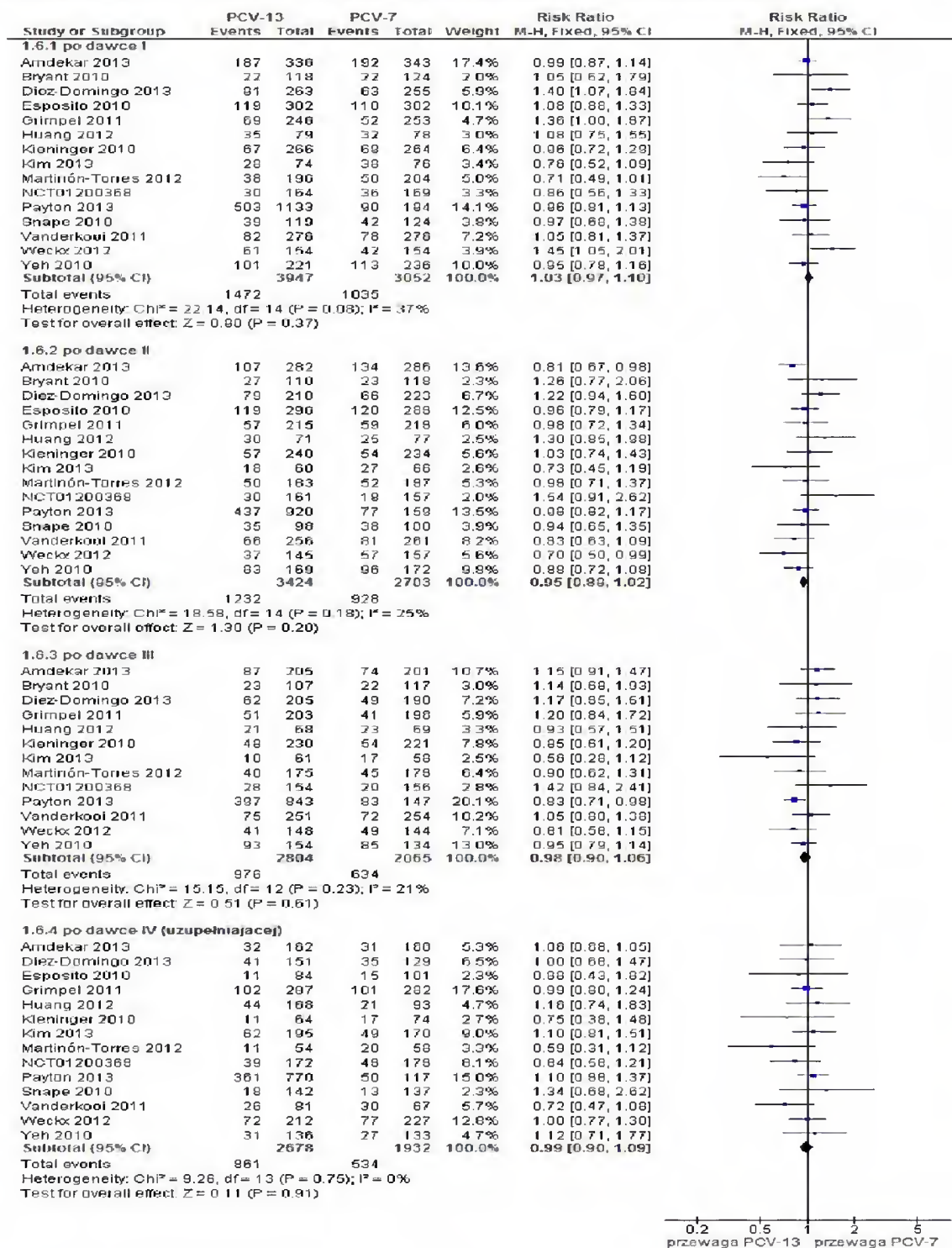
Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Grimpel 2011	57	215	26,5	59	218	27,1	0,914	0,95 (0,89; 1,02) p=0,20	-
Huang 2012	30	71	42,3	25	77	32,5	0,237		
Kieninger 2010	57	240	23,8	54	234	23,1	0,914		
Kim 2013	18	60	30,0	27	66	40,9	0,264		
Martinón-Torres 2012	50	183	27,3	52	187	27,8	1,000		
NCT01200368	30	161	18,6	19	157	12,1	0,121		
Payton 2013	437	920	47,5	77	159	48,4	0,829		
Snape 2010	35	98	35,7	38	100	38,0	0,770		
Vanderkooi 2012	66	256	25,8	81	261	31,0	0,186		
Weckx 2012	37	145	25,5	57	157	36,3	0,047		
Yeh 2010	83	169	49,1	96	172	55,8	0,215		
bezszenność – po 3. dawce									
Amdekar 2013	87	205	42,4	74	201	36,8	0,247	0,98 (0,90; 1,06) p=0,61	-
Bryant 2010	23	107	21,5	22	117	18,8	0,621		
Diez-Domingo 2013**	62	205	30,2	49	190	25,8	0,325		
Grimpel 2011	51	203	25,1	41	196	20,9	0,343		
Huang 2012	21	68	30,9	23	69	33,3	0,855		
Kieninger 2010	48	230	20,9	54	221	24,4	0,371		
Kim 2013	10	61	16,4	17	58	29,3	0,125		
Martinón-Torres 2012	40	175	22,9	45	178	25,3	0,620		
NCT01200368	28	154	18,2	20	156	12,8	0,211		
Payton 2013	397	843	47,1	83	147	56,5	0,036		
Vanderkooi 2012	75	251	29,9	72	254	28,3	0,704		
Weckx 2012	41	148	27,7	49	144	34,0	0,256		
Yeh 2010	93	154	60,4	85	134	63,4	0,628		
bezszenność – po 4. dawce (uzupełniającej)									

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Amdekar 2013	39	172	22,7	48	178	27,0	0,388	0,99 (0,90; 1,09) p=0,91	-
Bryant 2010	11	84	13,1	15	101	14,9	0,833		
Diez-Domingo 2013**	41	151	27,2	35	129	27,1	0,997		
Esposito 2010	102	287	35,5	101	282	35,8	0,945		
Grimpel 2011	44	168	26,2	21	93	22,6	0,553		
Huang 2012	11	64	17,2	17	74	23,0	0,525		
Kieninger 2010	62	195	31,8	49	170	28,8	0,570		
Kim 2013	11	54	20,4	20	58	34,5	0,138		
Martinón-Torres 2012	32	162	19,8	31	166	18,7	0,889		
NCT01200368	18	142	12,7	13	137	9,5	0,449		
Payton 2013	361	770	46,9	50	117	42,7	0,402		
Snape 2010	26	81	32,1	30	67	44,8	0,128		
Vanderkooi 2012	72	212	34,0	77	227	33,9	0,993		
Weckx 2012	31	136	22,8	27	133	20,3	0,658		
Yeh 2010	66	113	58,4	61	95	64,2	0,476		

** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966

Ryc. 35. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: bezsenność. Miara wyników: ryzyko względne.



4.2.7.4.7 Drażliwość

W Tab. 62 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpiła drażliwość w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia drażliwości pomiędzy badanymi grupami po każdej dawce szczepionki (Ryc. 36).

Tab. 62. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: drażliwość. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
drażliwość - po 1. dawce									
Amdekar 2013	287	345	83,2	277	347	79,8	0,255	1,02 (0,99; 1,05) p=0,26	-
Bryant 2010	79	118	66,9	88	124	71,0	0,578		
Diez-Domingo 2013**	142	276	51,4	114	267	42,7	0,041		
Esposito 2010	220	302	72,8	192	302	63,6	0,014		
Grimpel 2011	142	261	54,4	139	265	52,5	0,653		
Huang 2012	52	80	65,0	56	80	70,0	0,613		
Kieninger 2010	117	275	42,5	120	266	45,1	0,547		
Kim 2013	38	77	49,4	56	79	70,9	0,009		
Martinón-Torres 2012	94	202	46,5	105	211	49,8	0,512		
NCT01200368	31	165	18,8	27	164	16,5	0,665		
Payton 2013	1123	1300	86,4	198	226	87,6	0,618		
Snape 2010	98	128	76,6	100	135	74,1	0,670		
Vanderkooi 2012	235	291	80,8	239	288	83,0	0,518		
Weckx 2012	124	154	80,5	120	154	77,9	0,674		
Yeh 2010	259	289	89,6	249	290	85,9	0,205		
drażliwość - po 2. dawce									
Amdekar 2013	205	290	70,7	203	291	69,8	0,806		
Bryant 2010	69	110	62,7	67	118	56,8	0,418		
Diez-Domingo 2013**	151	234	64,5	150	244	61,5	0,489		
Esposito 2010	223	296	75,3	217	288	75,3	0,998		

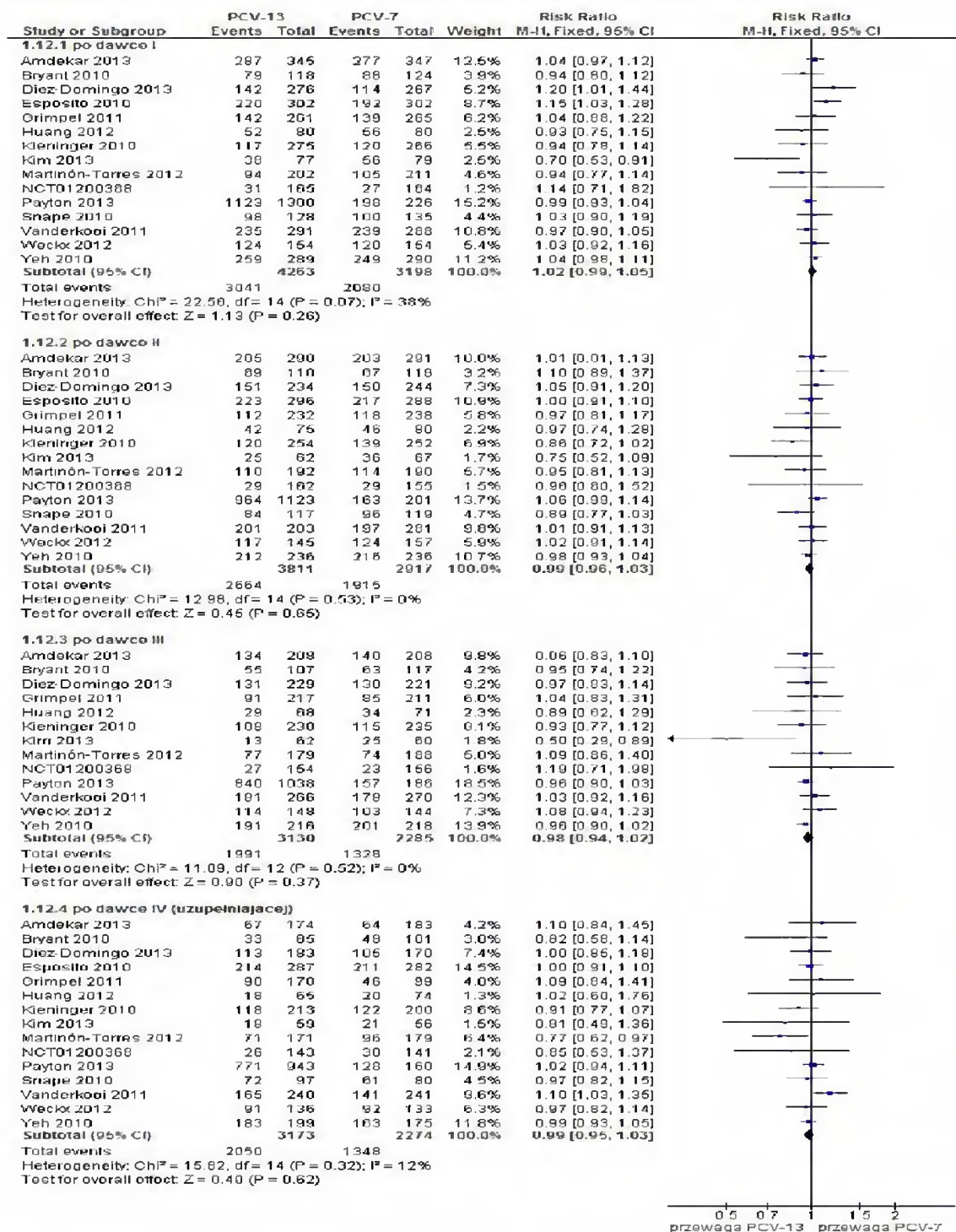
Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Grimpel 2011	112	232	48,3	118	238	49,6	0,777	0,99 (0,96; 1,03) p=0,65	-
Huang 2012	42	75	56,0	46	80	57,5	0,872		
Kieninger 2010	120	254	47,2	139	252	55,2	0,075		
Kim 2013	25	62	40,3	36	67	53,7	0,159		
Martinón-Torres 2012	110	192	57,3	114	190	60,0	0,591		
NCT01200368	29	162	17,9	29	155	18,7	0,885		
Payton 2013	964	1123	85,8	163	201	81,1	0,082		
Snape 2010	84	117	71,8	96	119	80,7	0,127		
Vanderkooi 2012	201	283	71,0	197	281	70,1	0,811		
Weckx 2012	117	145	80,7	124	157	79,0	0,775		
Yeh 2010	212	236	89,8	216	236	91,5	0,635		
drażliwość- po 3. dawce									
Amdekar 2013	134	208	64,4	140	208	67,3	0,535	0,98 (0,94; 1,02) p=0,37	-
Bryant 2010	55	107	51,4	63	117	53,8	0,789		
Diez-Domingo 2013**	131	229	57,2	130	221	58,8	0,728		
Grimpel 2011	91	217	41,9	85	211	40,3	0,729		
Huang 2012	29	68	42,6	34	71	47,9	0,610		
Kieninger 2010	108	238	45,4	115	235	48,9	0,438		
Kim 2013	13	62	21,0	25	60	41,7	0,019		
Martinón-Torres 2012	77	179	43,0	74	188	39,4	0,477		
NCT01200368	27	154	17,5	23	156	14,7	0,539		
Payton 2013	840	1038	80,9	157	186	84,4	0,260		
Vanderkooi 2012	181	266	68,0	178	270	65,9	0,602		
Weckx 2012	114	148	77,0	103	144	71,5	0,288		
Yeh 2010	191	216	88,4	201	218	92,2	0,197		
drażliwość - po 4. dawce (uzupełniającej)									

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Amdekar 2013	67	174	38,5	64	183	35,0	0,489	0,99 (0,95; 1,03) p=0,62	-
Bryant 2010	33	85	38,8	48	101	47,5	0,240		
Diez-Domingo 2013**	113	183	61,7	105	170	61,8	0,998		
Esposito 2010	214	287	74,6	211	282	74,8	0,944		
Grimpel 2011	90	178	50,6	46	99	46,5	0,533		
Huang 2012	18	65	27,7	20	74	27,0	1,000		
Kieninger 2010	118	213	55,4	122	200	61,0	0,249		
Kim 2013	18	59	30,5	21	56	37,5	0,439		
Martinón-Torres 2012	71	171	41,5	96	179	53,6	0,023		
NCT01200368	26	143	18,2	30	141	21,3	0,553		
Payton 2013	771	943	81,8	128	160	80,0	0,596		
Snape 2010	72	97	74,2	61	80	76,3	0,862		
Vanderkooi 2012	165	240	68,8	141	241	58,5	0,020		
Weckx 2012	91	136	66,9	92	133	69,2	0,697		
Yeh 2010	183	199	92,0	163	175	93,1	0,698		

** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966

Ryc. 36. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: drażliwość. Miara wyników: ryzyko względne.



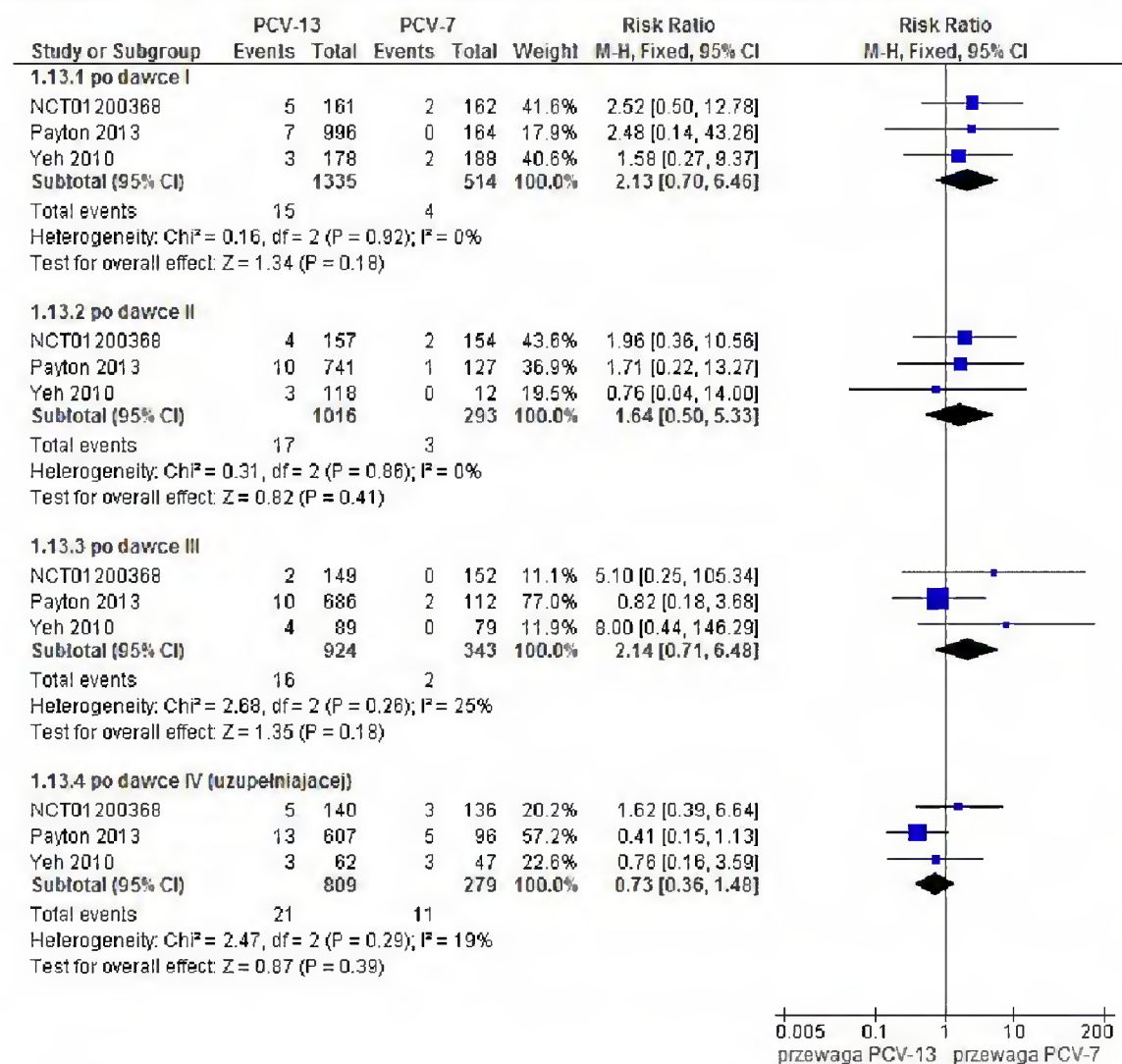
4.2.7.4.8 Pokrzywka

Dane dotyczące występowania pokrzywki raportowano w badaniach Payton 2013, NCT01200368 oraz Yeh 2010 (Tab. 63). Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia pokrzywki pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 po każdej dawce szczepionki (Ryc. 37).

Tab. 63. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: pokrzywka. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR	RD
	n	N	%	n	N	%		(95%CI) p	(95%CI) p
pokrzywka – po 1. dawce									
NCT01200368	5	161	3,1	2	162	1,2	0,283	2,13 (0,70; 6,46) p=0,18	-
Payton 2013	7	996	0,7	0	164	0,0	0,602		
Yeh 2010	3	178	1,7	2	188	1,1	0,678		
pokrzywka – po 2. dawce									
NCT01200368	4	157	2,5	2	154	1,3	0,685	1,64 (0,50; 5,33) p=0,41	-
Payton 2013	10	741	1,3	1	127	0,8	1,000		
Yeh 2010	3	118	2,5	0	12	0,0	1,000		
pokrzywka – po 3. dawce									
NCT01200368	2	149	1,3	0	152	0,0	0,244	2,14 (0,71; 6,48) p=0,18	-
Payton 2013	10	686	1,5	2	112	1,8	0,680		
Yeh 2010	4	89	4,5	0	79	0,0	0,123		
pokrzywka- po 4. dawce (uzupełniającej)									
NCT01200368	5	140	3,6	3	136	2,2	0,723	0,73 (0,36; 1,48) p=0,39	-
Payton 2013	13	607	2,1	5	96	5,2	0,085		
Yeh 2010	3	62	4,8	3	47	6,4	1,000		

Ryc. 37. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: pokrzywka. Miara wyników: ryzyko względne.



4.2.7.4.9 Stosowanie leków przeciwbólowych/przeciwgorączkowych

W Tab. 64 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których stosowano leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe w zapobieganiu lub leczeniu objawów w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy w ryzyku stosowania leków przeciwbólowych/przeciwgorączkowych w zapobieganiu objawom po każdej dawce szczepionki pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 (Ryc. 38). Metaanaliza wykazała, że leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe w leczeniu objawów stosowano istotnie rzadziej po dawce 3. w grupie PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-7 (Ryc. 39)

Tab. 64. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stosowanie leków przeciwbólowych/przeciwgorączkowych w zapobieganiu oraz leczeniu objawów. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) P	RD (95%CI) P
	n	N	%	n	N	%			
zapobieganie objawom – po 1. dawce									
Amdekar 2013	304	349	87,1	309	348	88,8	0,561	0,97 (0,93; 1,01) p=0,17	-
Bryant 2010	28	95	29,5	34	101	33,7	0,543		
Diez-Domingo 2013**	132	269	49,1	123	258	47,7	0,748		
Esposito 2010	38	302	12,6	55	302	18,2	0,071		
Grimpel 2011	72	248	29,0	85	259	32,8	0,357		
Kieninger 2010	23	261	8,8	25	262	9,5	0,880		
Kim 2013	5	69	7,2	7	70	10,0	0,764		
Martinón-Torres 2012	83	201	41,3	96	210	45,7	0,366		
Payton 2013	910	1276	71,3	157	214	73,4	0,539		
Snape 2010	60	122	49,2	50	124	40,3	0,200		
Weckx 2012	101	154	65,6	102	154	66,2	1,000		
Yeh 2010	204	272	75,0	205	274	74,8	0,961		
zapobieganie objawom – po 2. dawce									
Amdekar 2013	250	294	85,0	260	295	88,1	0,279	0,97 (0,93; 1,02) p=0,25	-
Bryant 2010	30	86	34,9	31	96	32,3	0,754		
Diez-Domingo 2013**	135	231	58,4	139	237	58,6	0,964		
Esposito 2010	60	296	20,3	71	288	24,7	0,204		
Grimpel 2011	86	224	38,4	101	227	44,5	0,189		
Kieninger 2010	24	237	10,1	36	234	15,4	0,098		
Kim 2013	2	55	3,6	8	61	13,1	0,099		
Martinón-Torres 2012	93	194	47,9	97	196	49,5	0,759		
Payton 2013	811	1080	75,1	139	185	75,1	0,990		
Snape 2010	57	117	48,7	52	103	50,5	0,893		
Weckx 2012	104	145	71,7	97	157	61,8	0,087		

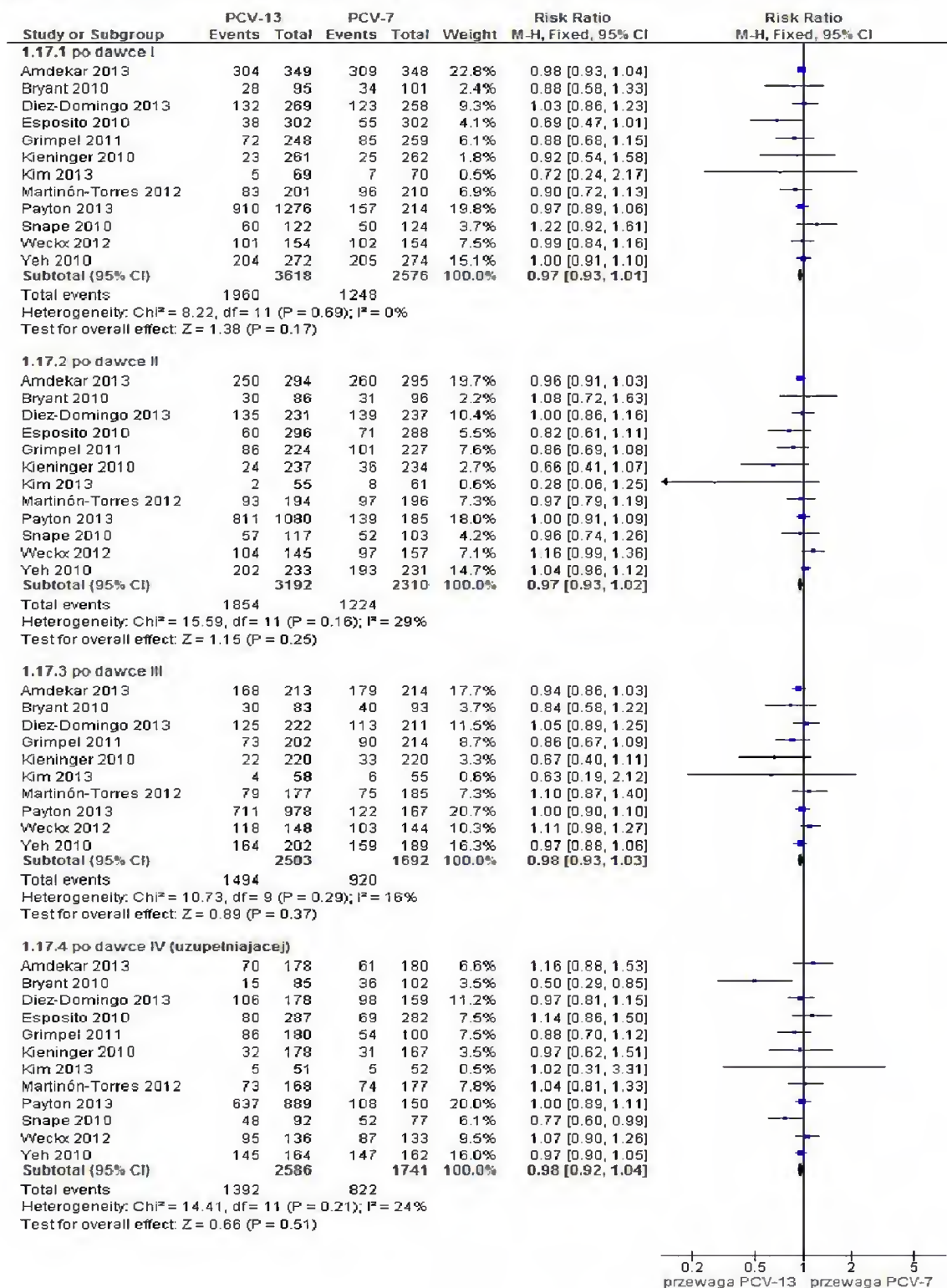
Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Yeh 2010	202	233	86,7	193	231	83,5	0,363		
zapobieganie objawom po 3. dawce									
Amdekar 2013	168	213	78,9	179	214	83,6	0,217	0,98 (0,93; 1,03) p=0,37	
Bryant 2010	30	83	36,1	40	93	43,0	0,360		
Diez-Domingo 2013**	125	222	56,3	113	211	53,6	0,565		
Grimpel 2011	73	202	36,1	90	214	42,1	0,217		
Kieninger 2010	22	220	10,0	33	220	15,0	0,149		
Kim 2013	4	58	6,9	6	55	10,9	0,521		
Martinón-Torres 2012	79	177	44,6	75	185	40,5	0,431		
Payton 2013	711	978	72,7	122	167	73,1	0,924		
Weckx 2012	118	148	79,7	103	144	71,5	0,133		
Yeh 2010	164	202	81,2	159	189	84,1	0,505		
zapobieganie objawom po 4. dawce (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	70	178	39,3	61	180	33,9	0,286	0,98 (0,92; 1,04) p=0,51	
Bryant 2010	15	85	17,6	36	102	35,3	0,008		
Diez-Domingo 2013**	106	178	59,6	98	159	61,6	0,696		
Esposito 2010	80	287	27,9	69	282	24,5	0,355		
Grimpel 2011	86	180	47,8	54	100	54,0	0,383		
Kieninger 2010	32	178	18,0	31	167	18,6	0,890		
Kim 2013	5	51	9,8	5	52	9,6	1,000		
Martinón-Torres 2012	73	168	43,5	74	177	41,8	0,758		
Payton 2013	637	889	71,7	108	150	72,0	0,931		
Snape 2010	48	92	52,2	52	77	67,5	0,059		
Weckx 2012	95	136	69,9	87	133	65,4	0,515		
Yeh 2010	145	164	88,4	147	162	90,7	0,588		
leczenie objawów – po 1. dawce									

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

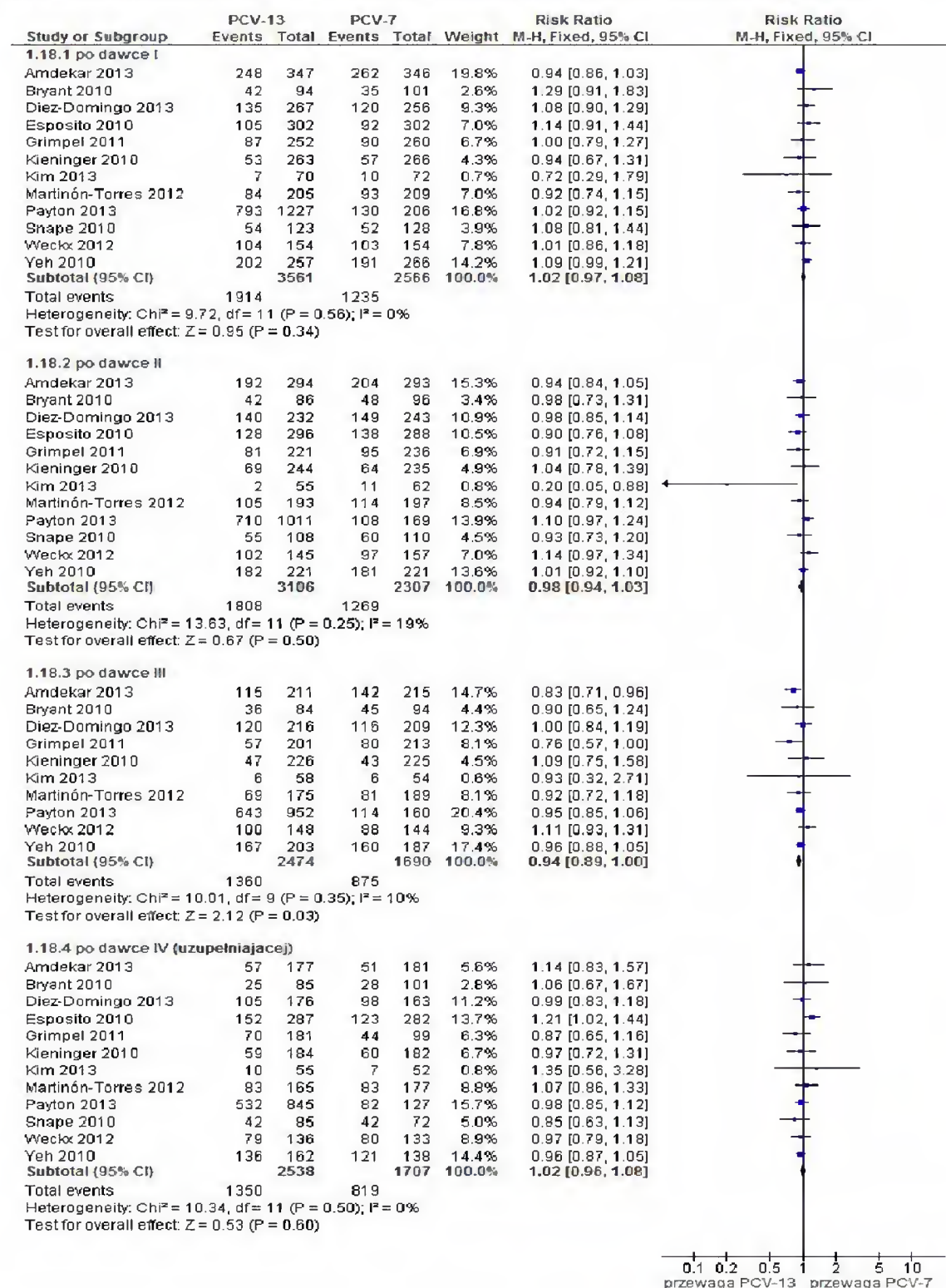
Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) P	RD (95%CI) P
	n	N	%	n	N	%			
Amdekar 2013	248	347	71,5	262	346	75,7	0,204	1,02 (0,97; 1,08) p=0,34	-
Bryant 2010	42	94	44,7	35	101	34,7	0,187		
Diez-Domingo 2013**	135	267	50,6	120	256	46,9	0,399		
Esposito 2010	105	302	34,8	92	302	30,5	0,259		
Grimpel 2011	87	252	34,5	90	260	34,6	0,983		
Kieninger 2010	53	263	20,2	57	266	21,4	0,749		
Kim 2013	7	70	10,0	10	72	13,9	0,607		
Martinón-Torres 2012	84	205	41,0	93	209	44,5	0,469		
Payton 2013	793	1227	64,6	130	206	63,1	0,673		
Snape 2010	54	123	43,9	52	128	40,6	0,612		
Weckx 2012	104	154	67,5	103	154	66,9	1,000		
Yeh 2010	202	257	78,6	191	266	71,8	0,072		
leczenie objawów – po 2. dawce									
Amdekar 2013	192	294	65,3	204	293	69,6	0,264	0,98 (0,94; 1,03) p=0,50	-
Bryant 2010	42	86	48,8	48	96	50,0	0,883		
Diez-Domingo 2013**	140	232	60,3	149	243	61,3	0,828		
Esposito 2010	128	296	43,2	138	288	47,9	0,257		
Grimpel 2011	81	221	36,7	95	236	40,3	0,429		
Kieninger 2010	69	244	28,3	64	235	27,2	0,799		
Kim 2013	2	55	3,6	11	62	17,7	0,018		
Martinón-Torres 2012	105	193	54,4	114	197	57,9	0,491		
Payton 2013	710	1011	70,2	108	169	63,9	0,099		
Snape 2010	55	108	50,9	60	110	54,5	0,684		
Weckx 2012	102	145	70,3	97	157	61,8	0,145		
Yeh 2010	182	221	82,4	181	221	81,9	1,000		
leczenie objawów – po 3. dawce									
Amdekar 2013	115	211	54,5	142	215	66,6	0,015	0,94	-0,03

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Bryant 2010	36	84	42,9	45	94	47,9	0,548	(0,89; 0,995) p=0,03	(-0,06; -0,00) p=0,03
Diez-Domingo 2013**	120	216	55,6	116	209	55,5	0,991		
Grimpel 2011	57	201	28,4	80	213	37,6	0,047		
Kieninger 2010	47	226	20,8	43	225	19,1	0,724		
Kim 2013	6	58	10,3	6	54	11,1	1,000		
Martinón-Torres 2012	69	175	39,4	81	189	42,9	0,507		
Payton 2013	643	952	67,5	114	160	71,3	0,352		
Weckx 2012	100	148	67,6	88	144	61,1	0,272		
Yeh 2010	167	203	82,3	160	187	85,6	0,410		
leczenie objawów – po 4. dawce (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	57	177	32,5	51	181	28,2	0,422	1,02 (0,96; 1,08) p=0,60	-
Bryant 2010	25	85	29,4	28	101	27,7	0,871		
Diez-Domingo 2013**	105	176	59,7	98	163	60,1	0,931		
Esposito 2010	152	287	53,0	123	282	43,6	0,026		
Grimpel 2011	70	181	38,7	44	99	44,4	0,375		
Kieninger 2010	59	184	32,1	60	182	33,0	0,911		
Kim 2013	10	55	18,2	7	52	13,5	0,601		
Martinón-Torres 2012	83	165	50,3	83	177	46,9	0,528		
Payton 2013	532	845	63,0	82	127	64,6	0,726		
Snape 2010	42	85	49,4	42	72	58,3	0,335		
Weckx 2012	79	136	58,1	80	133	60,2	0,804		
Yeh 2010	136	162	84,0	121	138	87,7	0,410		
** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966									

Ryc. 38. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stosowanie leczenia przeciwbólowego/przeciwgorączkowego w zapobieganiu objawom. Miara wyników: ryzyko względne.



Ryc. 39. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stosowanie leczenia przeciwbólowego/przeciwgorączkowego w leczeniu objawów. Miara wyników: ryzyko względne.



4.2.8 Bezpieczeństwo PCV-13 vs PHiD-CV (porównanie pośrednie)

Poniżej przedstawiono porównanie pośrednie bezpieczeństwa PCV-13 z PHiD-CV poprzez wspólny komparator – szczepionkę siedmiowalentną (PCV-7). Dostępne dane w publikacjach badań włączonych do przeglądu umożliwiły pośrednie porównanie obu szczepionek w zakresie większości punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

Bezpośrednie porównanie bezpieczeństwa PHiD-CV z PCV-7 przedstawiono w aneksie 8.17.

4.2.8.1 Zdarzenia niepożądane ogółem w okresie okołoszczepionkowym

Porównanie pośrednie bezpieczeństwa PCV-13 z PHiD-CV wykazało brak istotnych różnic pomiędzy szczepionkami pod względem ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia zarówno w trakcie podstawowego cyklu szczepienia jak i po dawce uzupełniającej. Ryzyko wycofania z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych było podobne zarówno w trakcie szczepienia PCV-13 jak i PHiD-CV (Tab. 65).

Tab. 65. Bezpieczeństwo szczepionki PCV-13 vs PHiD-CV (porównanie pośrednie): zdarzenia niepożądane ogółem w okresie okołoszczepionkowym. Miara wyników: ryzyko względne.

Zdarzenie niepożądane	PCV-13 vs PCV-7 (porównanie bezpośrednie)			PHiD-CV vs PCV-7 (porównanie bezpośrednie)			PCV-13 vs PHiD-CV (porównanie pośrednie)
	Populacja	Liczba badań	RR (95%CI)	Populacja	Liczba badań	RR (95%CI)	RR (95%CI)
SAE w trakcie podstawowego cyklu szczepień	7149	13	0,91 (0,71; 1,16)	5421	6	1,29 (0,98; 1,69)	0,71 (0,49; 1,02)
SAE po otrzymaniu dawki przypominającej (do 1 mies.)	6104	13	0,91 (0,54; 1,51)	3470	4	1,14 (0,55; 2,38)	0,80 (0,33; 1,95)
AE w trakcie podstawowego cyklu szczepień	7501	14	0,98 (0,95; 1,00)	5421	6	1,02 (0,96; 1,08)	0,96 (0,90; 1,02)
AE po otrzymaniu dawki przypominającej (do 1 mies.)	5366	12	1,02 (0,97; 1,08)	4244	5	0,92 (0,82; 1,03)	1,11 (0,98; 1,26)
niemowlęta wycofane z badania w trakcie podstawowego cyklu szczepień	6009	10	0,67 (0,31; 1,47)	4486	4	0,96 (0,38; 2,44)	0,70 (0,21; 2,35)

SAE - ciężkie zdarzenie niepożądane

AE - zdarzenie niepożądane

4.2.8.2 Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji

Poniżej zestawiono wyniki porównania pośredniego PCV-13 z PHiD-CV dla ryzyka wystąpienia miejscowych zdarzeń niepożądanych jakiegokolwiek stopnia oraz stopnia umiarkowanego i ciężkiego po każdej dawce szczepionki (Tab. 66).

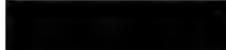
Porównanie pośrednie bezpieczeństwa wykazało, że stosowanie PCV-13 w porównaniu z PHiD-CV wiązało się z przejściowym, mniejszym ryzykiem wystąpienia tklivości jakiegokolwiek stopnia nasilenia po dawce 1. oraz po dawce 4. (odpowiednio $RR=0,86$; $95\%CI: 0,79; 0,94$; i $RR=0,88$; $95\%CI: 0,81; 0,97$). Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy szczepionkami pod względem ryzyka wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych występujących w miejscu iniekcji.

Tab. 66. Bezpieczeństwo szczepionki PCV-13 vs PHiD-CV (porównanie pośrednie); zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji. Miara wyników: ryzyko względne.

Zdarzenie niepożądane	Dawka szczepionki	PCV-13 vs PCV-7 (porównanie bezpośrednie)			PHiD-CV vs PCV-7 (porównanie bezpośrednie)			PCV-13 vs PHiD-CV (porównanie pośrednie)
		Populacja	Liczba badań	RR (95% CI)	Populacja	Liczba badań	RR (95% CI)	RR (95% CI)
Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia								
Zaczerwienienie	dawka 1.	6884	15	0,95 (0,88; 1,03)	5383	6	1,02 (0,96; 1,09)	0,93 (0,84; 1,03)
	dawka 2.	6050	15	0,96 (0,89; 1,03)	5346	6	1,00 (0,94; 1,06)	0,96 (0,87; 1,06)
	dawka 3.	4824	13	0,96 (0,89; 1,05)	5313	6	1,03 (0,96; 1,09)	0,93 (0,84; 1,03)
	dawka 4. (uzup.)	4856	15	0,99 (0,92; 1,06)	4214	5	0,97 (0,92; 1,04)	1,02 (0,93; 1,12)
Obrzęk	dawka 1.	5902	12	1,07 (0,97; 1,17)	5383	6	1,12 (1,03; 1,21)	0,96 (0,84; 1,08)
	dawka 2.	5050	12	1,00 (0,92; 1,09)	5346	6	1,09 (1,01; 1,18)	0,92 (0,82; 1,03)
	dawka 3.	3840	10	1,02 (0,93; 1,13)	5313	6	1,06 (0,98; 1,14)	0,96 (0,85; 1,09)
	dawka 4. (uzup.)	3952	12	1,97 (0,88; 1,06)	4214	5	1,05 (0,97; 1,14)	1,88 (1,66; 2,12)
Tkliwość/ból	dawka 1.	7366	15	1,01 (0,96; 1,06)	5383	6	1,17 (1,09; 1,25)	0,86 (0,79; 0,94)
	dawka 2.	6358	15	0,99 (0,94; 1,05)	5346	6	1,08 (1,00; 1,16)	0,92 (0,84; 1,01)
	dawka 3.	5034	13	1,01 (0,94; 1,08)	5313	6	1,07 (0,98; 1,17)	0,94 (0,84; 1,06)

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Zdarzenie nie-pożądane	Dawka szczepionki	PCV-13 vs PCV-7 (porównanie bezpośrednie)			PHiD-CV vs PCV-7 (porównanie bezpośrednie)			PCV-13 vs PHiD-CV (porównanie pośrednie)
		Populacja	Liczba badań	RR (95%CI)	Populacja	Liczba badań	RR (95%CI)	RR (95%CI)
	dawka 4. (uzup.)	5117	15	1,00 (0,94; 1,06)	4214	5	1,13 (1,06; 1,21)	0,88 (0,81; 0,97)
Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowego i ciężkiego								
Zaczerwienienie	dawka 1.	6020	14	1,34 (1,05; 1,72)	5383	6	1,03 (0,74; 1,44)	1,30 (0,86; 1,97)
	dawka 2.	4756	13	0,97 (0,76; 1,23)	5214	5	1,29 (0,78; 2,14)	0,75 (0,43; 1,32)
	dawka 3.	4382	13	0,89 (0,70; 1,12)	5181	5	0,85 (0,54; 1,35)	1,05 (0,63; 1,75)
	dawka 4. (uzup.)	3844	14	0,92 (0,77; 1,11)	4214	5	1,14 (0,89; 1,45)	0,81 (0,59; 1,09)
Obrzęk	dawka 1.	5260	12	1,32 (1,05; 1,66)	5383	6	1,35 (1,02; 1,80)	0,98 (0,68; 1,41)
	dawka 2.	4186	11	1,10 (0,87; 1,38)	5214	5	1,2 (0,85; 1,69)	0,92 (0,61; 1,39)
	dawka 3.	3687	11	0,99 (0,78; 1,27)	5181	5	0,81 (0,58; 1,14)	1,22 (0,81; 1,85)
	dawka 4. (uzup.)	3250	12	0,93 (0,76; 1,14)	3388	4	1,16 (0,88; 1,54)	0,8 (0,57; 1,13)
Tkliwość/ból	dawka 1.	6377	14	1,02 (0,89; 1,17)	5249	5	1,28 (1,02; 1,61)	0,8 (0,61; 1,04)
	dawka 2.	5673	15	0,84 (0,70; 1,01)	5214	5	0,97 (0,70; 1,34)	0,87 (0,60; 1,26)
	dawka 3.	4110	12	1,14 (0,90; 1,43)	5181	5	1,30 (0,82; 2,06)	0,88 (0,52; 1,47)



Zdarzenie nie- pożądane	Dawka szczepi- nki	PCV-13 vs PCV-7 (porównanie bezpośrednie)			PH1D-CV vs PCV-7 (porównanie bezpośrednie)			PCV-13 vs PH1D-CV (po- równanie pośrednie)
		Populacja	Liczba badań	RR (95%CI)	Populacja	Liczba ba- dań	RR (95%CI)	RR (95%CI)
	dawka 4. (uzup.)	4256	14	1,13 (0,90; 1,41)	4214	5	1,62 (0,90; 2,90)	0,70 (0,37; 1,31)

4.2.8.3 Uogólnione zdarzenia niepożądane

Poniżej zestawiono wyniki porównania pośredniego PCV-13 z PHiD-CV dla ryzyka wystąpienia uogólnionych zdarzeń niepożądanych po każdej dawce szczepionki (Tab. 67).


Porównanie pośrednie bezpieczeństwa wykazało, że stosowanie PCV-13 w porównaniu z PHiD-CV wiązało się z przejściowym, mniejszym ryzykiem wystąpienia senności po dawce 1. (RR=0,89; 95% CI: 0,81; 0,99) oraz drażliwości po dawce 1. i dawce 2. (odpowiednio RR=0,94; 95%CI: 0,90; 0,99) i RR=0,93; 95%CI: 0,88; 0,99). Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy szczepionkami pod względem ryzyka wystąpienia pozostałych uogólnionych zdarzeń niepożądanych.

Tab. 67. Bezpieczeństwo szczepionki PCV-13 vs PHiD-CV (porównanie pośrednie): uogólnione zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne.

Zdarzenie niepożądane	Dawka szczepionki	PCV-13 vs PCV-7 (porównanie bezpośrednie)			PHiD-CV vs PCV-7 (porównanie bezpośrednie)			PCV-13 vs PHiD-CV (porównanie pośrednie)
		Populacja	Liczba badań	RR (95% CI)	Populacja	Liczba badań	RR (95% CI)	RR (95% CI)
C	dawka 1.	6760	15	1,08 (0,99; 1,18)	5384	6	Wyników nie metaanalizowano (I ² =85%)	-
	dawka 2.	5937	15	0,96 (0,89; 1,03)	5346	6		1,03 (0,95; 1,12)
	dawka 3.	4657	13	1,01 (0,91; 1,11)	5312	6		0,96 (0,79; 1,17)
	dawka 4. (uzup.)	4668	15	1,01 (0,93; 1,09)	4213	5		0,98 (0,89; 1,08)
C	dawka 1.	6415	14	1,27 (0,86; 1,89)	3970	3	1,93 (1,14; 3,27)	0,66 (0,34; 1,27)
	dawka 2.	5452	14	1,22 (0,88; 1,68)	3941	3	1,00 (0,68; 1,46)	1,22 (0,74; 2,01)
	dawka 3.	4339	13	1,04 (0,74; 1,46)	3993	4	1,13 (0,76; 1,68)	0,92 (0,55; 1,55)
	dawka 4. (uzup.)	4301	15	1,00 (0,78; 1,29)	4213	5	0,92 (0,48; 1,78)	1,09 (0,54; 2,19)
Utrata apetytu	dawka 1.	7085	15	1,05 (0,99; 1,12)	5384	6	1,15 (1,05; 1,26)	0,91 (0,82; 1,02)
	dawka 2.	6202	15	0,99 (0,93; 1,05)	5346	6	1,01 (0,92; 1,12)	0,98 (0,87; 1,1)
	dawka 3.	4894	13	1,03 (0,95; 1,11)	5322	6	0,96 (0,77; 1,19)	1,07 (0,85; 1,35)

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Zdarzenie nie-pożądane	Dawka szczepionki	PCV-13 vs PCV-7 (porównanie bezpośrednie)			PHiD-CV vs PCV-7 (porównanie bezpośrednie)			PCV-13 vs PHiD-CV (porównanie pośrednie)
		Populacja	Liczba badań	RR (95%CI)	Populacja	Liczba badań	RR (95%CI)	RR (95%CI)
	dawka 4. (uzup.)	4960	15	0,95 (0,89; 1,02)	4213	5	0,96 (0,82; 1,13)	0,99 (0,83; 1,18)
Senność	dawka 1.	7333	15	1,02 (0,98; 1,06)	5346	6	1,14 (1,04; 1,26)	0,89 (0,81; 0,99)
	dawka 2.	6370	15	1,00 (0,95; 1,06)	5312	6	1,07 (1,00; 1,14)	0,93 (0,86; 1,02)
	dawka 3.	4927	13	0,98 (0,91; 1,05)	5384	6	1,04 (0,95; 1,13)	0,94 (0,84; 1,05)
	dawka 4. (uzup.)	4907	15	0,99 (0,92; 1,06)	4213	5	1,01 (0,85; 1,20)	0,98 (0,81; 1,18)
Drażliwość	dawka 1.	7461	15	1,02 (0,99; 1,05)	5384	6	1,08 (1,04; 1,13)	0,94 (0,90; 0,99)
	dawka 2.	6728	15	0,99 (0,96; 1,03)	5346	6	1,06 (1,01; 1,12)	0,93 (0,88; 0,99)
	dawka 3.	5415	13	0,98 (0,94; 1,02)	5312	6	1,05 (0,93; 1,18)	0,93 (0,82; 1,06)
	dawka 4. (uzup.)	5447	15	0,99 (0,95; 1,03)	4213	5	1,05 (0,99; 1,12)	0,94 (0,88; 1,02)



4.2.9 Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne,

W rozdziale 4.2.7 przedstawiono działania niepożądane PCV-13, raportowane podczas badań klinicznych opisane na podstawie ChPL Prevenar 13[®]. W dniu 12.11.2013 przeszukano strony internetowe URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa PCV-13, które zostały opublikowane po publikacji ChPL Prevenar 13[®] przez EMA oraz po aktualizacji ulotki Prevenar 13[®] przez FDA. Ponadto nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa Prevenar 13[®] na stronie internetowej URPL.

5 OGRANICZENIA ANALIZY

Ograniczeniem analizy jest przede wszystkim brak randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej trzynastowalentnej szczepionki przeciwko pneumokokom. Odnalezione doniesienia z badań nieeksperymentalnych dotyczą zbyt krótkiego okresu obserwacji po wprowadzeniu powszechnego szczepienia PCV-13 (zwykle od 0,5 roku do 1,5 roku), dlatego mogą nie odzwierciedlać jeszcze pełnych rzeczywistych efektów szczepienia (patrz rozdz. 6.4 i aneks 8.14). Zgodnie z wytycznymi WHO, rejestracja każdej nowej szczepionki przeciwko pneumokokom oparta jest na porównaniu odpowiedzi immunologicznej (immunogenności) nowej szczepionki i szczepionki PCV-7, której skuteczność kliniczną wcześniej niezbitnie potwierdzono.⁴¹ Szczepionka PCV-13 jest kontynuacją szczepionki PCV-7, która zawiera obecnie najczęściej występujące serotypy *S. pneumoniae*. Szczepionka PCV-13 zawiera siedem serotypów ujętych uprzednio w szczepionce PCV-7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F) oraz sześć nowych (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 19A). W obu szczepionkach wszystkie serotypy skoniugowane są z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇ i adsorbowane na fosforanie glinu.^{111,109} Biorąc pod uwagę dostępność skutecznej szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV-7), przeprowadzenie próby klinicznej z nową szczepionką i nieszczepioną grupą kontrolną nie może być wykonane. Ponadto ocena kliniczna efektywności szczepionki w zapobieganiu rzadkich punktów końcowych jakim jest IChP wymagałoby przeprowadzenia dużego badania klinicznego.⁴⁰ Według wytycznych WHO za pośrednie kryterium ochrony przed IChP uznano stężenie co najmniej 0,35 µg/ml przeciwciał IgG przeciwko poszczególnym serotypom zawartym w szczepionce, które określono na podstawie zbiorczej analizy danych z badań klinicznych skuteczności PCV-7 i PCV-9.¹⁰⁶ W przeglądzie przytoczono najważniejsze wyniki analizy immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-7 przeprowadzonej przez EMA i FDA.

Przegląd systematyczny poszerzono o przegląd skuteczności klinicznej szczepionki siedmiowalentnej, która potwierdza skuteczność wobec siedmiu serotypów zawartych w szczepionce PCV-7 i PCV-13. Ograniczenia związane z przeglądem skuteczności PCV-7 dotyczą lokalizacji badań klinicznych. Tylko jedno z trzech badań – badanie FinOM (Eskola 2001), zostało przeprowadzone w Europie. Lokalizacja geograficzna badań jest istotna ze względu na różny rozkład geograficzny serotypów *S. pneumoniae*. Skuteczność szczepionki jest w dużej mierze zależna od udziału serotypów szczepionkowych w lokalnym rozkładzie serotypów pneumokoka. Według Jeffersona i wsp. serotypy zawarte w szczepionce PCV-7 odpowiadają za około 75,4% infekcji pneumokokowych w krajach Europy Zachodniej.¹¹⁰ EMA szacuje, że w odniesieniu do inwazyjnej choroby pneumokokowej w Europie szacunkowe wartości skuteczności PCV-7 u dzieci poniżej 2 lat wahają się w granicach 51% - 79%.¹¹¹

Ponadto wśród dwóch badań skuteczności PCV-7 przeprowadzonych na terytorium Stanów Zjednoczonych, jedno – O'Brien 2003, dotyczy populacji Indian zamieszkujących rezerwy Navajo i White Mountain Apache.⁴⁹ Populacje te charakteryzują się jednymi z najwyższych na świecie wartości zapadalności na inwazyjne choroby pneumokokowe.¹¹² Podkreślając odmienną epidemiologiczną populacji w badaniu O'Brien 2003, należy zauważyć, że wyniki osiągnięte w tym badaniu były generalnie gorsze niż w pozostałych dwóch. Wykluczenie populacji Indian z metaanalizy prowadziło do poprawy jej wyników.

Trzecim aspektem wartym omówienia jest konstrukcja badania skuteczności O'Brien 2003, które zostało zaprojektowane jako badanie klasterowe (z randomizacją nie pojedynczych pacjentów, a całych grup, zamieszkujących dany obszar). Badania takie są szczególnie wymagające pod względem metodologicznym, m.in. sposobu osiągnięcia zbliżonej charakterystyki grup badanej i kontrolnej, metod zachowania zaślepienia. Wszystkie te aspekty zostały szczegółowo przeanalizowane w fazie projektowania badania O'Brien 2003 i przedstawione w publikacji Moulton 2001.

Wśród pozostałych ograniczeń dotyczących skuteczności klinicznej PCV-7 należy wymienić fakt, że wyniki dotyczące skuteczności w odniesieniu do zapalenia ucha środkowego w badaniu O'Brien 2003 zostały przeanalizowane tylko w formie analizy post-hoc (O'Brien 2008), w wybranej grupie ok. 10% pacjentów. Ze względu na formę analizy post-hoc, retrospektywny i wybiórczy charakter, wyniki te nie zostały włączone do przeglądu systematycznego.

Wreszcie, należy zwrócić uwagę na mało specyficzne definicje zapalenia płuc stosowane w badaniu NCKP (Black 2002a) oraz fakt oceny zdjęć radiologicznych przez ponad 300 lekarzy, nie operujących wspólnymi kryteriami oceny. Do ograniczeń tych odniesiono się w analizie Hansen 2006, opartej na ocenie zdjęć RTG przez dwóch wyszkolonych radiologów operujących kryteriami rozpoznania zalecanymi przez WHO.⁷⁴

Kolejnym ograniczeniem analizy jest brak badań klinicznych dotyczących skuteczności szczepionki dziesięciowalentnej (PHiD-CV) w porównaniu ze szczepionką trzynastowalentną lub siedmiowalentną. W trakcie systematycznego wyszukiwania baz danych odnaleziono jedynie randomizowane badania kliniczne skuteczności PHiD-CV w porównaniu ze szczepionką kontrolną (HBV lub HAV). Do przeglądu włączono wyniki skuteczności szczepionki jedenastowalentnej (11Pn-PD), która była szczepionką prototypową dla obecnie zarejestrowanej szczepionki Synflorix® (badanie POET). Szczepionka 11Pn-PD zawierała 10 serotypów ujętych obecnie w szczepionce Synflorix® oraz serotyp 3. Nośnikiem w szczepionce dla wszystkich serotypów 11Pn-PD było białko nośnikowe D. W szczepionce Synflorix® serotyp 19F koniugowany był z skoniugowany z toksoidem błoniczym a serotyp 18C z toksoidem tężcowym, a pozostałe serotypy z białkiem nośnikowym D (patrz aneks 8.20). Skuteczność szczepionki 11Pn-PD stanowiła dodatkowe dowody w momencie rejestracji szczepionki Synflorix®, potwierdzające skuteczność szczepionki wobec 10 wspólnych serotypów.¹⁰⁵ Ze względu na brak badań skuteczności

klinicznej PCV-13 i możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego, wyniki skuteczności klinicznej szczepionki PHiD-CV omówiono na tle wyników skuteczności klinicznej dla dostępnych danych klinicznych dla szczepionki PCV-7.

W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono badania PHiD-CV w porównaniu z PCV-7 dotyczące immunogenności i bezpieczeństwa. Pozwoliło to na wykonanie porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa PCV-13 z PHiD-CV przez wspólny komparator (PCV-7). Pomimo ograniczeń porównania pośredniego metodą Buchera stanowi ono najlepsze dostępne źródło informacji o względnej skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych leków i jest zgodne z wytycznymi AOTM.

6 DYSKUSJA

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa trzynastowalentnej skoniugowanej szczepionki przeciwko penumokokom (PCV-13, Prevenar 13®) w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją, spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych określono za pomocą skali Jadad. Przegląd systematyczny poszerzono o skuteczność kliniczną szczepionki siedmiowalentnej (PCV-7, Prevenar®), który umożliwia ocenę skuteczności klinicznej szczepionki zawierającej 7 serotypów wspólnych z PCV-13.

Do dnia 04.10.2013 nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej PCV-13. Do analizy bezpieczeństwa włączono 15 randomizowanych badań klinicznych w tym 1 badanie nieopublikowane. We wszystkich włączonych badaniach bezpieczeństwa, PCV-13 porównano z PCV-7. Średnia ocena badań włączonych do analizy skuteczności wyniosła 4,4 punktu wg Jadad. Obniżona ocena badań wynikała z braku opisu metody randomizacji (5 badań) lub braku opisu metody zaślepienia (4 badania).

Do dnia 04.10.2013 zidentyfikowano 13 randomizowanych badań klinicznych dotyczących szczepionki PCV-7, spełniających kryteria włączenia do przeglądu: w tym 3 badania dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa, podczas gdy pozostałe 10 badań – jedynie bezpieczeństwa szczepionki. Średnia ocena badań włączonych do analizy skuteczności PCV-7 wyniosła 4,6 punktu wg Jadad. Obniżona ocena jednego z badań wynikała z braku opisu przyczyn utraty pacjentów z badania.

Do dnia 16.10.2013 nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności szczepionki PCV-13 w porównaniu ze szczepionką PHiD-CV. Trzy odnalezione badania kliniczne dotyczące skuteczności PHiD-CV i jedenastowalentnej szczepionki prototypowej (11Pn-PD) dla obecnie zarejestrowanej szczepionki Synflorix® dotyczyły porównania ze szczepieniem przeciwko wirusowi HBV lub HAV. Wykonano analizę skuteczności klinicznej PHiD-CV/11Pn-PD w porównaniu ze szczepionką kontrolną i omówiono na tle wyników skuteczności PCV-7. Odnalezione badania kliniczne dotyczące bezpieczeństwa PHiD-CV i PCV-7 pozwoliły na wykonanie porównania pośredniego z PCV-13 przez wspólny komparator. Badania dotyczące skuteczności klinicznej szczepionki PHiD-CV charakteryzowały się dobrą jakością - średnia ocena w skali Jadad wyniosła 4 punkty. Badania dotyczące bezpieczeństwa PHiD-CV w porównaniu z PCV-7 charakteryzowały się umiarkowaną jakością - średnia ocena w skali Jadad wyniosła 2,5

punktu. Obniżona punktacja badań wynikała z braku zastosowania metody podwójnego zaślepienia oraz braku opisu sposobu randomizacji.

6.2 Wyniki przeglądu badań wtórnych

Opracowania wtórne dotyczące szczepionki 13-walentnej

Do dnia 04.10.2013 zidentyfikowano dwa opracowania wtórne – raport HTA Belgijskiej agencji HTA oraz przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący bezpieczeństwa i immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-7. Ponadto odnaleziono trzy rekomendacje praktyki klinicznej.

Wyniki analizy Belgijskiej agencji HTA wskazują, że odpowiedź immunologiczna oraz indukcja aktywnych biologicznie przeciwciał po szczepieniu PCV-13 jest nie gorsza niż po szczepieniu PCV-7 dla siedmiu wspólnych serotypów. Odpowiedź immunologiczna na dodatkowe serotypy, niezawarte w PCV-7, jest wystarczająca z wyjątkiem serotypu 3. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznanne. Autorzy publikacji wskazują, że słabsza odpowiedź immunologiczna na serotyp 3 nie musi oznaczać mniejszej skuteczności szczepionki w zapobieganiu zakażeniom ogólnoustrojowym jak IChP. Wyniki przeglądu systematycznego dotyczącego profilu bezpieczeństwa wykazały, że w trakcie podstawowego cyklu szczepienia, bez względu na dawkę, obie szczepionki były dobrze tolerowane. Reakcje w miejscu podania były łagodnego i umiarkowanego stopnia nasilenia. Najczęściej występującymi zaburzeniami w miejscu podania szczepionki była tkliwość, zaczerwienienie oraz opuchlizna. Najczęściej raportowanymi uogólnionymi zdarzeniami niepożądanymi była drażliwość i senność. Nie odnotowano przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych lub zgonów związanych z przyjmowaniem szczepionki.

Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej (WHO, ACIP oraz Polskich ekspertów w dziedzinie chorób zakaźnych) zalecają stosowanie szczepionki PHiD-CV i PCV-13 w immunoprofilaktyce zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae* u dzieci w wieku od 6 tyg. do 5. r.ż. Schematy szczepień 3+1 lub 2+1 uznane są za równie skuteczne, a ich wybór powinien być podyktowany lokalnymi warunkami jak epidemiologia choroby pneumokokowej oraz aspekty ekonomiczne.

Opracowania wtórne dotyczące szczepionki 7-walentnej

Do dnia 04.10.2013 zidentyfikowano siedem badań wtórnych – cztery przeglądy w tym trzy Cochrane Collaboration, pełny raport HTA Belgijskiej agencji HTA przegląd systematyczny *Prescrire International* oraz przegląd systematyczny bezpieczeństwa PCV-7 w badaniach przed- i porejestacyjnych zrealizowany przy współudziale WHO.

W opracowaniach wtórnych potwierdzono skuteczność PCV-7 w zapobieganiu m.in. IChP powodowanej przez serotypy szczepionkowe oraz przez wszystkie serotypy; zapaleniu ucha środkowego bez względu na przyczynę, powodowanego przez serotypy pneumokokowe i szczepionkowe; zapaleniu płuc według kryteriów rozpoznania radiologicznego WHO, zapalenia płuc rozpoznawanego klinicznie. Stosunek ryzyka do korzyści

(ang. *risk-benefit ratio*) stosowania PCV-7 jest bardzo korzystny u dzieci z grup ryzyka IChP oraz korzystny u pozostałych dzieci. Powszechne szczepienia PCV-7 powinny być dostępne dla wszystkich dzieci od 2 miesiąca życia.

Według ekspertów WHO, dane z niektórych badań randomizowanych mogą wskazywać, że PCV-7 może wiązać się z większą liczbą reakcji miejscowych i gorączek niż inne szczepionki komparatory, ale reakcje te są łagodne i o samoograniczającym charakterze. PCV-7 nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ciężkich reakcji miejscowych i wysokich gorączek.

6.3 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Immunogenność szczepionki PCV-13 (na podstawie raportów EMA i FDA)

Wykazano, że trzynastowalentna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom wywołuje odpowiedź immunologiczną wobec wszystkich 13 serotypów po trójdawkowym szczepieniu podstawowym (w 6., 10. i 14. tyg.ż.; 2., 3. i 4. m.ż. oraz 2., 4. i 6. m.ż.). Odsetek dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał ($\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$) i indukcja aktywnych biologicznie przeciwciał był wysoki wobec większości serotypów szczepionkowych (odpowiednio od 90,5% do 99,5% i od 84% do 100%). Po podaniu dawki przypominającej zarówno po dwudawkowym jak i trójdawkowym podstawowym cyklu szczepienia zaobserwowano wysoką odpowiedź immunologiczną wobec wszystkich serotypów z wyjątkiem serotypu 3.

Szczepionka PCV-13 jest nieznacznie mniej immunogenna niż PCV-7, w szczególności wobec serotypów 6B i 9V. Kliniczne znaczenie tej obserwacji jest obecnie nieznane, ale prawdopodobnie nie będzie to miało wpływu na efektywność szczepionki wobec 6 wspólnych serotypów. Mniejszą immunogenność zaobserwowano również dla 3 z 6 dodatkowych serotypów (1, 3 i 5). Skuteczność szczepionki jest w dużej mierze zależna od udziału serotypów szczepionkowych w lokalnym rozkładzie serotypów pneumokoka.

Oszacowane na podstawie danych Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) pokrycie szczepionkowe dla PCV-13 w 2010 w grupie dzieci poniżej 2. roku życia i poniżej 5. roku życia wyniosło odpowiednio 93,5% i 92,3%.¹¹³ W przypadku szczepionki dziesięciowalentnej (PHiD-CV) pokrycie serotypowe oszacowane zostało na 71% zarówno u dzieci w wieku poniżej 2. jak i 5. roku życia. Według najnowszych danych KOROUN pokrycie szczepionkowe dla PCV-13 w latach 2010-2012 w grupie dzieci poniżej 2. i 5. roku życia oszacowano na ponad 80%. W przypadku szczepionki dziesięciowalentnej (PHiD-CV) pokrycie serotypowe w tej samej populacji oszacowano na około 60%.¹¹⁴ Spodziewana efektywność PCV-13 w polskiej populacji jest więc wysoka.

Pokrycie serotypowe określonej szczepionki przeciwko pneumokokom w danym regionie może decydować o efektywności powszechnego szczepienia. Od momentu wprowadzenia programu szczepień powszechnych szczepień PCV-7 w 2005 roku a następnie

PHiD-CV w 2009 w regionie Ontario zaobserwowano istotne zmiany w epidemiologii IChP. Z jednej strony stwierdzono spadek zachorowań na IChP wywołanych serotypami szczepionkowymi, z drugiej jednak strony wskaźnik zachorowań na IChP wywołanych serotypami nieszczepionkowymi uległ podwyższeniu w grupie dzieci w 1. i 2. roku życia. Wzrost zachorowań dotyczył zwłaszcza serotypów 3, 6 i 19A. W związku z powyższym w 2010 roku kanadyjskie ministerstwo zdrowia zdecydowało o umieszczeniu w programie szczepionki 13-walentej, zawierającej w swoim składzie wyżej wymienione serotypy.¹¹⁵ Analogiczna sytuacja miała miejsce w Hong Kongu, gdzie powszechny program szczepień wprowadzono w 2009 dla szczepionki 7-walentnej, rozszerzony następnie w 2010 o szczepionkę 10-walentną. Przeprowadzone w 2011 roku badania epidemiologiczne wykazały, że najpowszechniej występującymi serotypami odpowiedzialne za występowanie IChP były: 3, 14 i 19A (odpowiednio 24%, 14% i 14% wszystkich izolatów). Wśród dzieci poniżej 5 roku życia z inwazyjną chorobą pneumokokową w 2010 roku 93% serotypów chorobowych odpowiadało serotypom szczepionki PCV-13 (dla pozostałych dwóch szczepionek pokrycie to wynosiło po 47%). Biorąc pod uwagę lokalne dane epidemiologiczne w 2011 roku wprowadzono do programu szczepionkę PCV-13, dla której pokrycie serotypowe w regionie było największe.¹¹⁶

Bezpieczeństwo PCV-13 w porównaniu z PCV-7 (15 RCT, N=7376)

Metaanaliza wszystkich dostępnych danych wykazała, że po podaniu szczepionki PCV-13 w porównaniu do szczepionki PCV-7:

- częściej (po 1. dawce) występowało zaczerwienienie umiarkowanego lub ciężkiego stopnia (RR=1,34; 95%CI: 1,05; 1,72),
- częściej (po 1. dawce) występował obrzęk umiarkowanego lub ciężkiego stopnia (RR=1,32; 95%CI: 1,05; 1,66),
- rzadziej (po 3. i 4. dawce) występowało stwardnienie umiarkowanego lub ciężkiego stopnia (odpowiednio RR=0,53; 95%CI: 0,03; 0,95 i RR=0,54; 95%CI: 0,36; 0,81),
- rzadziej występowało stosowanie leków przeciwbólowych/przeciwgorączkowych w leczeniu objawów ogólnych i w miejscu podania szczepionki (RR=0,94; 95%CI: 0,89; 0,995; p=0,03).

Ponadto nie wykazano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych w miejscu podania szczepionki oraz uogólnionych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7.

Bezpieczeństwo PCV-13 w porównaniu z PHiD-CV (porównanie pośrednie przez PCV-7; 15 RCT PCV-13 vs PCV-7, N=7376; 6 RCT PHiD-CV vs PCV-7, N=5376)

Porównanie pośrednie bezpieczeństwa wykazało, że szczepienie PCV-13 w porównaniu z PHiD-CV wiązało się z:

-
- przejściowym, mniejszym ryzykiem wystąpienia tkliwości jakiegokolwiek stopnia nasilenia po dawce 1. oraz po dawce 4. (odpowiednio RR=0,86; 95%CI: 0,79; 0,94; i RR=0,88; 95%CI: 0,81; 0,97),
 - przejściowym, mniejszym ryzykiem wystąpienia senności po dawce 1. (RR=0,89 (0,81; 0,99) oraz drażliwości po dawce 1. i 2. (odpowiednio RR=0,94; 95%CI: 0,90; 0,99; i RR=0,93; 95%CI: 0,88; 0,99).

Pod względem pozostałych analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa porównanie pośrednie nie wykazało istotnych różnic pomiędzy PCV-13 w porównaniu z PHiD-CV po jakiegokolwiek dawce szczepionki.

Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne PCV-7 (3 RCT, N=47822 w badaniach skuteczności i N=4147 w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa)

Metaanaliza wszystkich dostępnych badań potwierdziła skuteczność szczepionki PCV-7 u dzieci, u których szczepienia rozpoczęto w pierwszym półroczu życia, w odniesieniu do:

- inwazyjnej choroby pneumokokowej (zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, posocznicy, bakteriemii) spowodowanej przez serotypy szczepionkowe, w populacji ITT – 91% (95%CI: 79; 96; p<0,00001),
- inwazyjnej choroby pneumokokowej niezależnie od serotypu chorobotwórczego, w populacji ITT – 76% (95%CI: 22; 92; p=0,02),
- zapalenia płuc (rozpoznanie kliniczne, potwierdzone radiologiczne) – 20,5% (95%CI: 4,4; 34,0; p=0,02),
- epizodów ostrego zapalenia ucha środkowego spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* – 57% (95%CI: 44; 67; p<0,00001),
- epizodów ostrego zapalenia ucha środkowego niezależnie od patogenu chorobotwórczego – 6% (95%CI: 4; 7; p<0,0001).

Przegląd systematyczny bezpieczeństwa szczepionki PCV-7 w badaniach klinicznych wykazał, że działania niepożądane PCV-7 są podobne do obserwowanych po innych często stosowanych szczepionkach i obejmują: gorączkę, drażliwość, płaczliwość, reakcje w miejscu iniekcji.

Dane dotyczące efektywności praktycznej wskazały, że po wprowadzeniu powszechnych szczepień PCV-7 zaobserwowano zmniejszenie zapadalności na IChP (porównaj aneks 6.5). Zmniejszeniu zapadalności w grupie docelowej szczepionki, towarzyszyły nieco słabiej wyrażone zmiany w pozostałych, nieszczepionych grupach wiekowych, szczególnie u osób po 65 roku życia. Jest to związane z efektem odporności grupowej (ang. *herd immunity*): wskutek zmniejszenia się nosicielstwa drobnoustroju patogennego w populacji zaszczepionej dochodzi do zmniejszenia transmisji patogenu na osoby niezaszczepione. Odporność zbiorowiskową zaobserwowano również w Polsce po wprowadzeniu

powszechnego szczepienia PCV-7 w Kielcach. W okresie po wprowadzeniu szczepień PCV-7 (2007-2010) w porównaniu do okresu przedszczepionkowego (2005), odnotowano 83%-tą redukcję zachorowań na zapalenie płuc w grupie dzieci w wieku poniżej 2 lat. Spadek zachorowań na zapalenie płuc był odnotowany również w podgrupach wiekowych 30-49 lat, 50-64 lat i powyżej 65 lat odpowiednio o 17%, 40% i 44%.¹²⁸

Skuteczność kliniczna PHiD-CV (2 RCT PHiD-CV: N=71104 w tym 55248 dzieci, które otrzymały cały cykl szczepienia podstawowego; 1 RCT 11Pn-PD: N=4968)

Szczepionka dziesięciowalentna została zarejestrowana w oparciu o badania porównujące odpowiedź immunologiczną ze szczepionką PCV-7. W momencie rejestracji szczepionki jedynym dostępnym badaniem dotyczącym skuteczności klinicznej było badanie szczepionki jedenastowalentnej (11Pn-PD), stanowiącej prototyp obecnie zarejestrowanej szczepionki Synflorix® (badanie POET).¹⁰⁵ W toku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących skuteczności PCV-13 w porównaniu z PHiD-CV. Odnaleziono trzy randomizowane badania, w tym badanie POET, dotyczyły skuteczności szczepionki w porównaniu ze szczepionką kontrolną (HBV lub HAV).

Z uwagi na brak badań skuteczności klinicznej PCV-13 niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego PCV-13 z PHiD-CV. Analiza wyników badań klinicznych PHiD-CV w tym badania dotyczącego 11Pn-PD wykazała, że skuteczność szczepionki w porównaniu ze szczepionką kontrolną w zapobieganiu IChP spowodowanej zarówno przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* jak i bez względu na serotyp po cztero-dawkowym (3+1) schemacie szczepienia wyniosła 100% mierzonej od 1. dawki szczepionki. Skuteczność szczepionki PHiD-CV w zapobieganiu zapaleniu płuc, określona w warunkach badania klinicznego, wyniosła od 7% (95%CI: 1,57; 12,61, 1 RCT) w przypadku najmniej swoistego rozpoznania (podejrzenie zapalenia płuc) do 22% (95%CI: 5,71; 36,10, 1 RCT) w przypadku rozpoznania potwierdzonego zmianami w obrazie RTG. Szczepienie PHiD-CV zapobiegało wystąpieniu większości punktów końcowych dotyczących zapalenia ucha środkowego m.in.: pierwszego epizodu OZUŚ spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. Pneumoniae* (53%, 95%CI: 36,1; 64,9, 1 RCT); OZUŚ niezależnie od patogenu chorobotwórczego (10%, 95%CI: 1,6; 17,7, 1 RCT); spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* po pełnym cyklu szczepienia podstawowego (58%; 95%CI: 45; 69, 2 RCT).

6.4 Dane dotyczące efektywności praktycznej

Zgodnie z wytycznymi WHO, rejestracja 13-walentnej szczepionki przeciwko pneumokokom oparta była na porównaniu jej immunogenności i szczepionki PCV-7, której skuteczność kliniczną wcześniej potwierdzono.^{41,106} Poniżej podsumowano wyniki odnalezionych badań dotyczących efektywności praktycznej, w których opisano pierwsze doniesienia o wpływie masowych szczepień PCV-13 na zachorowalność na IChP, hospitalizacje z powodu zapalenia płuc lub nosicielstwo nosogardłowe (Hortal 2012,⁶⁵ Miller

2011,⁶⁶ Singleton 2012,⁶⁷ 2012 Cohen,⁶⁸ Kaplan 2013,¹¹⁷ Picazo 2013¹¹⁸). Omówiono również wyniki randomizowanego badania klinicznego dotyczącego wpływu szczepienia PCV-13 w porównaniu z PCV-7 na nosicielstwo nosogardłowe (Dagan 2013⁶⁹). Ponadto pierwsze efekty zaobserwowane po wprowadzeniu PCV-13 do powszechnego stosowania zostały opisane w licznych doniesieniach konferencyjnych (aneks 8.14). Większość prac wskazuje na skuteczność PCV-13 w zapobieganiu IChP. Ze względu na zbyt krótki okres obserwacji, jaki minął od wprowadzenia PCV-13 (od 0,5 do 1,5 roku) dane te mogą jeszcze nie odzwierciedlać pełnego rzeczywistego wpływu szczepienia na zapadalność na tę chorobę.

Hortal i wsp (2012)⁶⁵ opierając się na danych dotyczących przyjęć szpitalnych w północnej części Urugwaju z okresu od stycznia 2009 do czerwca 2011 roku oszacowali wpływ szczepienia PCV-7 i PCV-13 na częstość hospitalizacji z powodu zapalenia płuc. Szczepionki PCV-7 i PCV-13 zostały wprowadzona do powszechnego programu szczepień w Urugwaju odpowiednio w 2008 i marcu 2010 roku. Badaniem objęto populację około 230 000 mieszkańców, z czego 10% stanowiły dzieci w wieku < 5 lat. Po wprowadzeniu PCV-13 około 39% z kohorty urodzeniowej 2005-2008 otrzymało pojedyncze dawki PCV-13. W okresie po wprowadzeniu powszechnych szczepień PCV-7 i PCV-13, częstość hospitalizacji z powodu zapaleń płuc spadła istotnie u dzieci do lat 5 (redukcja o 30,5%; $p < 0,001$). Redukcja ta była najsilniej wyrażona w grupie dzieci w wieku 1-2 lat (redukcja o 44,9%; $p < 0,001$). W podgrupie dzieci w wieku powyżej 2 lat nie zaobserwowano różnicy w częstości hospitalizacji z powodu zapaleń płuc pomiędzy okresem przed i po wprowadzeniu szczepionek PCV. Należy zwrócić uwagę, że obserwacją objęto dzieci, które nie otrzymały jeszcze uzupełniającej dawki PCV-13.⁶⁵ Wobec powyższego wpływ szczepienia PCV-13 na częstość hospitalizacji nie może być w pełni oszacowany.

Miller i wsp. (2011)⁶⁶ oszacowali efektywność trójdawkowego szczepienia PCV-13 (schemat 2+1) w Anglii i Walii na podstawie analizy danych Health Protection Agency (HPA) zebranych od kwietnia 2008 do sierpnia 2011 roku. Powszechne szczepienie PCV-7 zastąpiono szczepieniem PCV-13 w kwietniu w 2010 roku. Efektywność PCV-13 w zapobieganiu IChP oszacowano stosując jako kontrolę przypadki IChP spowodowane przez serotypy nieszczepionkowe. Zidentyfikowana liczba przypadków IChP wśród dzieci zaszczepionych PCV-13 w wieku poniżej 1 roku oraz w wieku od 13 mies. do 2 lat wyniosła odpowiednio 73 i 93. Efektywność PCV-13 w grupie dzieci do 1 roku względem wszystkich 13 serotypów i serotypu nieszczepionkowego, reagującego krzyżowo z serotypami szczepionkowymi po dwóch dawkach cyklu podstawowego wyniosła 78% (95%CI: -18; 96). Efektywność jednej i dwóch dawek PCV-13 u dzieci w wieku powyżej 1 roku wyniosła odpowiednio 73% (95%CI: 29; 90) i 77% (95%CI: 38; 91). Istotną statystycznie efektywność PCV-13 po co najmniej jednej dawce wykazano względem serotypu 7F i 19A (odpowiednio 76%; 95%CI: 21; 93; i 70%; 95%CI: 10; 90). Względem serotypów 1 i 3 nie wykazano istotności statystycznej. Ogółem u dzieci w wieku do 2 lat zaobserwowano redukcję o 50% liczby zachorowań na IChP wywołaną przez serotypy

zawarte wyłącznie w PCV-13 i jeden serotyp reagujący krzyżowo w latach 2010-2011 w porównaniu do lat 2009-2010.⁶⁶

Singleton i wsp. (2012)⁶⁷ przeanalizowali wpływ szczepienia PCV-13 na IChP w regionie Alaski w porównaniu z okresem, gdy stosowana była PCV-7. Szczepionka PCV-13 dostępna była w regionie w ramach badania klinicznego od 2009 i powszechnie od marca 2010. Do sierpnia 2011 roku co najmniej jedną dawkę PCV-13 otrzymało 3714 dzieci w wieku poniżej 5 lat (91%) w tym 71% co najmniej dwie dawki. Nie odnotowano przypadków IChP wśród zaszczepionych dzieci w wieku poniżej 5 lat, w porównaniu do 7 przypadków wśród niezaszczepionych PCV-13 ($p=0,021$) w analizowanym okresie. Bezwzględna redukcja zapadalności na IChP spowodowaną przez serotypy szczepionkowe PCV-13 u dzieci w wieku do 5 lat wyniosła 155 przypadków/100 000 ($p=0,007$). Redukcja zapadalności na IChP spowodowaną przez serotypy inne niż szczepionkowe wyniosła 119/100 000 (Tab. 68).⁶⁷

Cohen i wsp. (2012)⁶⁸ przedstawili wyniki obserwacji wykonanych na potrzeby francuskiego programu obserwacyjnego nosicielstwa nosogardłowego, zapoczątkowanego w 2001 po wprowadzeniu do powszechnego stosowania PCV-7. Szczepionkę PCV-13 wprowadzono do powszechnego szczepienia we Francji w 2010 roku. Do badania włączono dzieci od 6 do 24 m.ż. z ostrym zapaleniem ucha środkowego. Spośród 936 dzieci w pełni zaszczepionych PCV-13 było 75%, a 25% otrzymało co najmniej jedną dawkę. W grupie dzieci w pełni zaszczepionych PCV-13 w porównaniu z grupą zaszczepionych PCV-7 istotnie zmniejszyło się nosicielstwo wszystkich dodatkowych 6 serotypów – z 21% do 10% ($P<0,001$), w tym dla serotypu 19A o 7% ($p=0,001$), a dla serotypu 7F o 2,5% ($p=0,005$). Dla serotypów 6A i 3 nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami, a serotypów 1 i 5 nie wyizolowano. Spośród serotypów szczepionkowych, stwierdzono istotnie mniejszy udział serotypu 6C w grupie PCV-13 w porównaniu z PCV-7 (redukcja bezwzględna o 5%; $p=0,003$).⁶⁸

Kaplan i wsp. (2013)¹¹⁷ przedstawili wyniki obserwacji prowadzonej w ośmiu dziecięcych szpitalach na terenie Stanów Zjednoczonych. Analizą objęto dane z lat 2007 – 2011. Szczepionkę PCV-13 wprowadzono do powszechnego programu szczepień od 2010 roku. Wykazano redukcję liczby przypadków IChP o 53% w populacji dzieci w wieku < 2 lat w 2011 roku w porównaniu z latami 2007-2009. Redukcja przypadków IChP powodowanych przez serotypy szczepionkowe PCV-13 wyniosła 57%. W analizowanym okresie, największą redukcję zaobserwowano dla przypadków IChP spowodowanych przez serotyp 19A (58%), 7F (54%) i 3 (68%).¹¹⁷

Picazo i wsp. (2013)¹¹⁸ przedstawili wyniki z aktywnego nadzoru nad przypadkami IChP, prowadzonego we wszystkich szpitalach z oddziałami pediatrycznymi w Madrycie. Analizą objęto okres od maja 2007 do kwietnia 2012 roku. Szczepionka PCV-13 zastąpiła szczepionkę PCV-7 w maju 2011 roku. Stosowano trójdawkowy (2+1) schemat szczepienia. Wykazano, że po wprowadzeniu szczepienia PCV-13 zapadalność na IChP istotnie spadła z 17,1 do 7,7/100 000 u dzieci w wieku < 5 lat ($p<0,0001$). Spadek zapadal-

ności był wynikiem głównie spadku liczby przypadków IChP wywołanej przez serotypy zawarte w PCV13 – 1, 5 i 19A. Zapadalność na IChP u dzieci w przedziale wiekowym < 12. m.ż. i 12.-24. m.ż. uległa względnej redukcji o odpowiednio 42% (p=0,026) i 63% (p=0,0014).¹¹⁸

Dagan i wsp. (2013)⁶⁹ przeprowadzili w Izraelu randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności szczepienia PCV-13 (N=932) w porównaniu z PCV-7 (N=934) na nosicielstwo nosogardłowe oraz odpowiedź immunologiczną. Do badania włączano zdrowe dzieci w wieku około 2 mies., które zaszczepiono wg czterodawkowego schematu (3+1). Analiza wyników w populacji per-protocol wykazała istotnie zmniejszenie odsetka nowych kolonizacji miesiąc po podstawowym cyklu szczepienia serotypami zawartymi wyłącznie w szczepionce trzynastowalentnej (różnica względna=0,57; 95%CI: 0,49; 0,66), serotypem 6A/C (0,52; 95%CI: 0,40; 0,67) oraz serotypem 19F (0,65; 95%CI: 0,48; 0,87) w grupie PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-7. Odsetek nowych kolonizacji nie różnił się istotnie dla serotypu 3 (0,99; 95%CI: 0,48; 2,06) oraz dla pozostałych serotypów zawartych w obu szczepionkach nie różnił się pomiędzy grupami (0,86; 95%CI: 0,73; 1,01). Ograniczenie nosicielstwa i nowej kolonizacji szczepionkowych serotypów pneumokoka, co w przyszłości może ograniczyć występowanie tych serotypów również w populacji nieszczepionych dzieci.⁶⁹

Tab. 68. Zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową w regionie Alaski w grupie dzieci w wieku < 5 lat w latach 2005 – 2007 i 2009 – 2011. Rok 2010 – rok wprowadzenia szczepionki PCV-13 (źródło: Singleton 2012⁶⁷).

Serotyp	lata 2005 – 2007		lata 2009 – 2011		p-value
	n	zapadalność/100 000 (95%CI)	n	zapadalność/100 000 (95%CI)	
populacja	3680		5007		
PCV-13	31	237,9 (162; 337)	7	83,0 (33,4; 171)	0,007
inny niż zawarte w PCV-13	17	130,5 (76,0; 209)	1	11,9 (0,3; 66,0)	0,002
nieokreślone	4	30,7 (8,4; 78,6)	1	11,9 (0,3; 66,0)	0,432
ogółem	52	399,0 (298; 523)	9	106,7 (48,8; 202)	<0,001

6.5 Odporność zbiorowiskowa (*herd immunity*) po wprowadzeniu PCV-7 i PCV-13


Odporność zbiorowiskowa po wprowadzeniu szczepienia PCV-7

Amerykańskie Centrum Kontroli Chorób Zakaźnych w Atlancie (Center for Disease Control and Prevention) prowadzi program aktywnego monitorowania bakteriologicznego (*Active Bacterial Core Surveillance, ABCs*) nakierowany na identyfikację inwazyjnych zakażeń bakteryjnych (w tym *Streptococcus* grupy A i grupy B, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, metycylinoopornym *Staphylococcus aureus*, *MRSA*) na wybranych terytoriach Stanów Zjednoczonych. W 2006 roku, aktywnym monitorowaniem objęta była populacja ponad 28 milionów obywateli, co odpowiada ok. 75% wielkości populacji Polski. W ramach wspomnianego programu zaobserwowano, że wprowadzenie powszechnych szczepień PCV-7, doprowadziło do zmniejszenia zapadalności na IChP. Największą redukcję zapadalności zaobserwowano u dzieci do lat 2, czyli grupy docelowej programu szczepień.^{119,120,121} Jednocześnie obserwowano redukcję zapadalności na IChP u starszych dzieci i osób dorosłych, co wiąże się z obecnością efektu odporności grupowej (inaczej stadnej lub zbiorowiskowej, ang. *herd immunity*).^{122,123}

W Stanach Zjednoczonych, od lat 1998-1999 do 2003, zapadalność na inwazyjną chorobę płuc, u dzieci do lat 5, zmniejszyła się z około 96,7/100 000 do około 23,9/100 000, co odpowiada redukcji o 75% (95%CI: 72; 78).¹²³ Zmniejszeniu zapadalności w grupie docelowej szczepionki, towarzyszyły nieco słabiej wyrażone zmiany w pozostałych grupach wiekowych.

Poehling i wsp. (2006),¹²⁴ opierając się na danych CDC z programu ABCs, oszacowali, że w grupie dzieci w wieku od 0 do 60 dni, w której stosowanie szczepionki nie jest rekomendowane, w okresie po wprowadzeniu powszechnych szczepień PCV-7 u starszych dzieci (2001 - 2004), w porównaniu do okresu przed powszechnymi szczepieniami PCV-7 (1998 - 2000), odnotowano 42%-tą redukcję zachorowań na inwazyjną chorobę płuc. Spadek zachorowań był obecny w różnych grupach wiekowych noworodków, odpowiednio: 39%, 45% i 32%, dla dzieci w wieku 0 - 30 dni, 31 - 60 dni i 61 - 90 dni. Redukcja nosicielstwa nosogardłowego *S. pneumoniae* u dzieci zaszczepionych wpłynęła na zmniejszoną transmisję patogennych bakterii z dzieci zaszczepionych, na nieszczepione, w tym noworodki i niemowlęta do 2 miesiąca życia. Efekt ten nosi nazwę odporności grupowej (ang. *herd immunity*).

Center for Disease Control w Atlancie przeprowadziło analizę efektu odporności zbiorowiskowej w starszych grupach wiekowych. Opierając się na danych z systemu aktywnego monitorowania bakteriologicznego, stwierdzono, że w porównaniu do okresu przed wprowadzeniem szczepionki (1998 - 1999) do końca 2003 roku, u dzieci powyżej 5 roku życia, młodzieży i dorosłych (czyli w grupach wiekowych, w których szczepienie PCV-7 nie jest zalecane), zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową spadła o 29% (95%CI: 25; 33).¹²³ Największą redukcję bezwzględną zapadalności odnotowano wśród



dorostych w wieku 65 lat i więcej – o 18,4 przypadki/100 000. Porównując odnotowaną liczbę przypadków, z oczekiwaną – oszacowaną na podstawie zapadalności z okresu przedszczepionkowego, stwierdzono, że odporność grupowa (*herd immunity*) zmniejszyła liczbę przypadków IChP o 69%.¹²³

Autorzy niniejszego przeglądu systematycznego dokonali własnego zesatwienia danych CDC z programu aktywnego monitorowania bakteryjnego (*CDC Active Bacterial Core Surveillance Report*¹²⁵). Dostępne dane, z publikowanych rokrocznie raportów, objęły okres od 1997 do 2011[§] roku i zostały zestawione osobno dla zapadalności na IChP (Tab. 69) oraz dla śmiertelności z powodu IChP (Tab. 70).

Redukcja zapadalności na IChP wyniosła średnio 8,6/100 000 (redukcja względna o 36%). Wśród szczepionych była najsilniej wyrażona w grupie wiekowej od 1. do 2. roku życia (o 160,8 przypadków/100 000; 82%; porównaj Ryc. 40), zaś wśród nieszczepionych u osób po 65 roku życia (redukcja bezwzględna o 17,2 przypadków/100 000; względna o 28%; Tab. 69 i Ryc. 40). W analizowanym okresie średnia śmiertelność z powodu IChP spadła o 0,69/100 000 (redukcja względna o 29%; Tab. 70).

Center for Disease Control w Atlancie, na podstawie danych z systemu aktywnego monitorowania bakteriologicznego (w 2011 roku objętych 30 mln mieszkańców), szacuje rokrocznie spodziewane koszty społeczne inwazyjnej choroby pneumokokowej dla całych Stanów Zjednoczonych (Tab. 71). Średnio dla lat 2004-2011, w porównaniu do lat 1997-1999, zapadalność na IChP w Stanach Zjednoczonych spadła o 34%, co odpowiada ok. 16 000 przypadków IChP rocznie mniej (Ryc. 41 A), zaś śmiertelność o około 26%, co odpowiada rocznej redukcji liczby zgonów o ok. 1 100 (Ryc. 41 B).

Grijalva i wsp. (2007), opierając się na danych największej bazy hospitalizacji w Stanach Zjednoczonych – *Nationwide Inpatient Sample* (1997 - 2004), stwierdzili że po wprowadzeniu szczepień PCV-7, częstość hospitalizacji z powodu zapaleń płuc i pneumokokowych zapaleń płuc spadła statystycznie znacząco u dzieci do lat 2 oraz u dorosłych w grupie wiekowej 18 – 39 lat, obejmującej rodziców dzieci do lat 2 (Ryc. 42).¹²⁶ Odnotowana redukcja 506 hospitalizacji z powodu zapaleń płuc na każde 100 000 dzieci do lat 2, odpowiadała ok. 41 000 zaoszczędzonych hospitalizacji w tej grupie wiekowej (redukcja o 39%). Z kolei szacowana liczba zaoszczędzonych hospitalizacji w grupie wiekowej 18 – 39 lat, wyniosła ok. 25 000 rocznie.

Poehling i wsp. (2004) opierając się na bazach administracyjnych Tennessee Medicaid oraz trzech ubezpieczycieli prywatnych ze stanu Nowy Jork, porównali częstość porad lekarskich z powodu pneumokokowego i nieokreślonego zapalenia płuc, IChP oraz zapalenia ucha środkowego, przed (1995 – 2000 w Tennessee; 1998 – 2000 w Nowym Jorku) i po wprowadzeniu (2001 - 2002) szczepień PCV-7. Dane z lat 2001 – 2002 obejmowały 67 380 i 9 485 osobo-lat obserwacji, odpowiednio dla Tennessee i Nowego Jorku. Czę-

[§] Pomięto dane za rok 2012 ponieważ dotyczyły wstępnej analizy danych za ten rok.

stość wizyt lekarskich lub ostrodyżurowych z powodu pneumokokowego zapalenia płuc lub IChP spadła o 20/100 000 w Tennessee i o 33/100 000 w Nowym Jorku. Częstość wizyt z powodu zapalenia ucha środkowego spadła, odpowiednio, o 118/100 000 i 430/100 000.¹²¹

W innej publikacji, Poehling i wsp. (2007) przedstawili wyniki analizy tego samego materiału pod kątem częstości nawracającego zapalenia ucha środkowego oraz konieczności implantacji dreniku tympanostomijnego.¹²⁷ Dla kohoty urodzeniowej 2000 – 2001, w porównaniu do kohorty 1998 – 1999, odnotowano redukcję częstości nawracającego zapalenia ucha środkowego o, odpowiednio 17% i 28% dla Tennessee i Nowego Jorku oraz redukcję częstości implantacji dreniku tympanostomijnego u dzieci do lat 2, o odpowiednio 16% i 23%.


Odporność zbiorowiskowa w Polsce

Patrzalek i wsp. (2012) opublikowali dane z badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Kielcach (200 tys. mieszkańców), gdzie wdrożono powszechne szczepienia PCV-7, w schemacie 2+1, finansowane przez lokalny samorząd.¹²⁸ W artykule dokonano analizy wpływu populacyjnych efektów szczepień pneumokokowych na częstość zapaleń płuc bez względu na przyczynę. W Kielcach, w okresie po wprowadzeniu szczepień PCV-7 (2007-2010), w porównaniu do okresu przed szczepieniami PCV-7 (2005), odnotowano 83%-tą redukcję zachorowań na zapalenie płuc w grupie dzieci w wieku poniżej 2 lat (Ryc. 43). Nieco mniejszy spadek zachorowań na zapalenie płuc był odnotowany w różnych grupach wiekowych, odpowiednio: 17%, 40% i 44%, w podgrupach w wieku 30-49 lat, 50-64 lat i powyżej 65 lat (Ryc. 44). Efekt ten autorzy publikacji przypisują odporności zbiorowiskowej powstałej po wprowadzeniu powszechnych szczepień w Kielcach.

Odporność zbiorowiskowa po wprowadzeniu szczepienia PCV-13

Ze względu na krótki okres od wprowadzenia szczepienia PCV-13 do powszechnych programów szczepień dostępne są jedynie wstępne dane dotyczące efektu *herd-immunity*.

Najnowsze doniesienia konferencyjne wskazują, że ze szczepieniem PCV-13, podobnie jak w przypadku PCV-7, może powodować efekt odporności grupowej. Cox (2013)¹²⁹ przeprowadził analizę danych dotyczących częstości przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej w różnych grupach wiekowych z terenu Stanów Zjednoczonych. Dane pochodziły z aktywnego nadzoru epidemiologicznego nad zakażeniami bakteryjnymi (ABCs). Zaobserwowano, że we wszystkich grupach wiekowych > 18 roku życia, częstość występowania IChP spowodowanej przez wszystkie serotypy i spowodowanej przez serotyp 19A była istotnie mniejsza w czwartym kwartale 2011 roku w porównaniu z latami 2006-2008. Częstość występowania IChP spowodowanej przez serotyp 7F była istotnie mniejsza u dorosłych w wieku 50-64 lata i > 65 lat w porównaniu z okresem kontrolnym.¹²⁹



Podobnie Kim i wsp. (2013)¹³⁰ przeprowadzili analizę danych z ABCs dotyczącą częstości występowania pneumokokowego zapalenia płuc u osób w wieku > 18 lat w okresie po wprowadzeniu szczepionki (lipiec 2011 – czerwiec 2012) w porównanie z okresem szczepień z zastosowaniem PCV-7 (czerwiec 2009 – lipiec 2010). Wyniki analizy wykazały, że po wprowadzeniu szczepień PCV-13 częstość występowania przypadków zapalenia płuc powodowanego przez 6 serotypów występujących wyłącznie w PCV-13 uległa istotnej redukcji ($p < 0,002$) we wszystkich grupach wiekowych populacji dorosłych osób i wyniosła od 36% w grupie ≥ 80 lat do 53% w grupie 18- 49 lat.¹³⁰

Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna

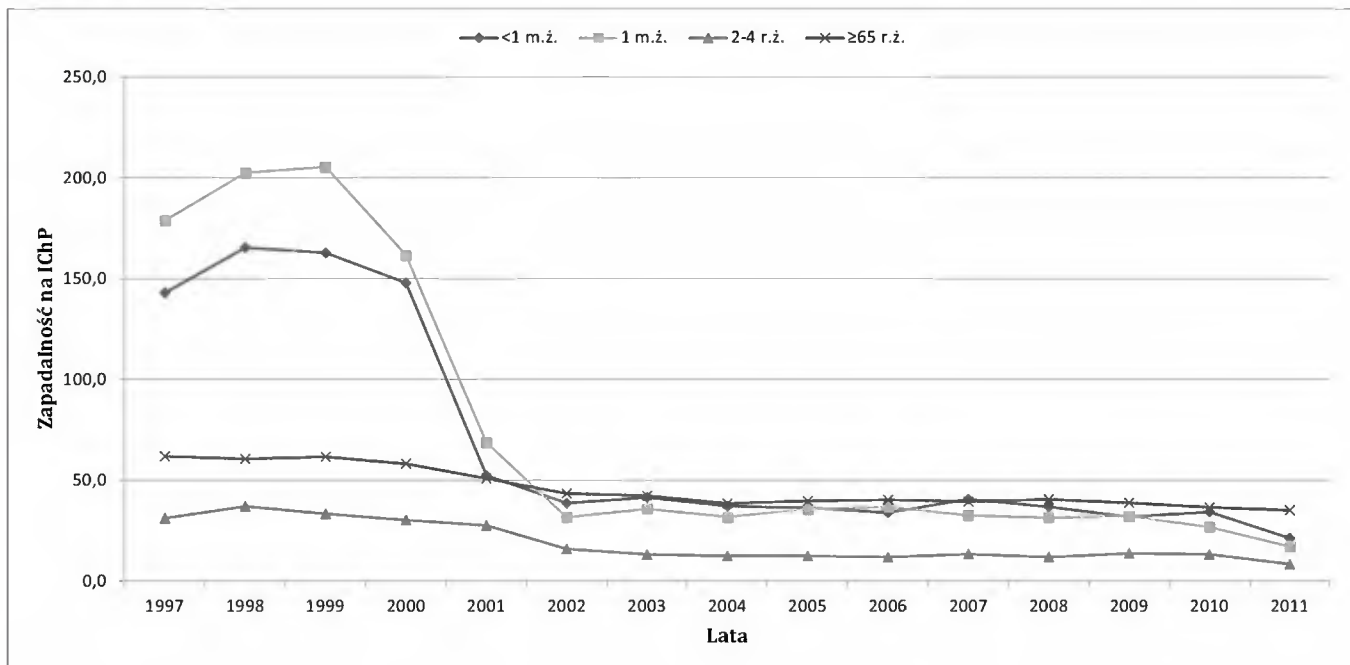
Tab. 69. Zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową na terenach Stanów Zjednoczonych objętych programem aktywnego monitorowania bakteriologicznego (*Active Bacterial Core Surveillance*), w latach 1997 – 2011. Rok 2000 – rok wprowadzenia szczepionki PCV-7. Współczynniki zapadalności na 100 000 populacji/rok (źródło: opracowanie własne na podstawie rocznych raportów CDC¹²⁵).

	Rok															Redukcja w latach 2004-2011 w stosunku do 1997-1999	
	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Bezwzględna	Względna
Obserwowana populacja (mln)	16,1	17,4	18,6	19,8	22,5	25,1	25,3	27,4	27,8	28,2	28,6	28,9	29,2	29,8	30,0		
Wiek (lata)																	
<1 m.ż.	142,9	165,3	162,7	147,8	52,3	38,5	41,3	37,0	36,2	33,8	40,5	36,7	31,7	34,2	21,1	118,2	75
1 m.ż.	178,7	202,5	205,4	161,6	68,6	31,5	35,7	31,7	35,6	36,7	32,4	31,3	32,1	26,6	16,9	160,8	82
2-4 r.ż.	31,0	36,9	33,2	30,1	27,5	15,8	13,1	12,3	12,3	11,7	13,3	11,8	13,6	13,1	8,3	19,9	59
5-17	4,8	4,0	4,4	3,8	3,8	3,2	3,0	2,5	3,0	3,3	2,9	2,8	3,5	2,2	2,0	1,2	27
18-34	9,3	8,1	7,6	6,0	5,2	4,1	4,2	3,9	4,1	4,1	4,2	4,3	4,2	3,8	3,2	3,8	46
35-49	18,9	17,9	19,0	17,1	16,0	13,3	13,1	10,9	12,9	12,0	11,9	13,0	11,8	10,5	9,1	5,4	29
50-64	23,5	24,2	24,2	23,2	20,2	18,7	18,3	18,3	20,5	20,0	20,6	21,0	21,2	18,8	18,7	1,2	5
≥65 r.ż.	61,7	60,5	61,5	58,1	50,8	43,3	42,2	38,4	39,6	40,2	39,3	40,4	38,7	36,4	35,0	17,2	28
Razem	23,8	24,1	24,4	21,6	17,4	14,2	14,0	12,8	14,1	13,9	14,0	14,5	14,3	12,8	11,8	8,6	36

Tab. 70. Śmiertelność na inwazyjną chorobę pneumokokową na terenach Stanów Zjednoczonych objętych programem aktywnego monitorowania bakteriologicznego (*Active Bacterial Core Surveillance*), w latach 1997 – 2011. Rok 2000 – rok wprowadzenia szczepionki PCV-7. Współczynniki śmiertelności na 100 000 populacji/rok (źródło: opracowanie własne na podstawie rocznych raportów CDC¹²⁵).

	Rok															Redukcja w latach 2004-2011 w stosunku do 1997-1999	
	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Bezwzględna	Względna
Obserwowana populacja (mln)	16,1	17,4	18,6	19,8	22,5	25,1	25,3	27,4	27,8	28,2	28,6	28,9	29,2	29,8	30,0		
Wiek (lata)																	
<1	4,02	2,07	0,77	3,40	0,60	0,80	1,10	0,97	0,97	0,71	0,90	0,90	0,90	0,24	0,96	1,35	59%
1	0,9	1,26	1,18	3,00	1,20	0,00	0,53	1,20	0,24	0,24	0,23	0,00	0,22	0,24	0,48	0,71	64%
2-4	0,15	0,00	0,52	0,50	0,50	0,30	0,18	0,17	0,33	0,39	0,08	0,15	0,07	0,08	0,23	0,01	4%
5-17	0,14	0,10	0,09	0,10	0,10	0,20	0,04	0,06	0,10	0,08	0,14	0,04	0,08	0,02	0,02	0,03	27%
18-34	0,52	0,35	0,51	0,20	0,30	0,20	0,23	0,26	0,17	0,23	0,22	0,11	0,20	0,26	0,16	0,23	50%
35-49	1,65	1,96	1,89	2,00	1,80	1,60	1,20	0,96	1,10	1,13	0,98	1,07	0,82	0,68	0,80	0,76	41%
50-64	2,72	3,11	3,37	3,10	3,10	2,80	2,50	2,80	2,70	2,38	2,33	2,21	2,59	1,84	1,76	0,41	13%
≥65	11,02	10,03	12,97	10,70	11,80	8,90	9,10	7,20	6,80	7,55	6,37	6,35	6,56	5,63	6,03	3,84	34%
Razem	2,26	2,21	2,64	2,30	2,30	1,90	1,80	1,60	1,60	1,62	1,46	1,43	1,50	1,24	1,31	0,69	29%

Ryc. 40. Zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową na terenach Stanów Zjednoczonych objętych programem aktywnego monitorowania bakteriologicznego (*Active Bacterial Core Surveillance*), w latach 1997 – 2011, w zależności od grupy wiekowej. Rok 2000 – rok wprowadzenia szczepionki PCV-7. Współczynniki zapadalności na 100 000 populacji/rok (źródło: opracowanie własne na podstawie rocznych raportów CDC¹²⁵)

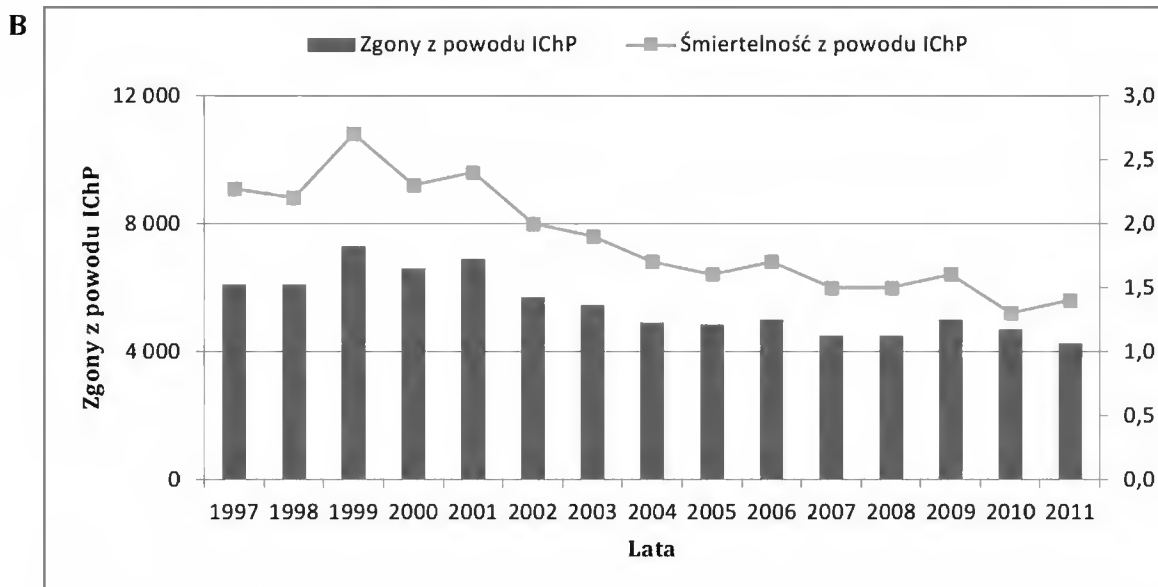
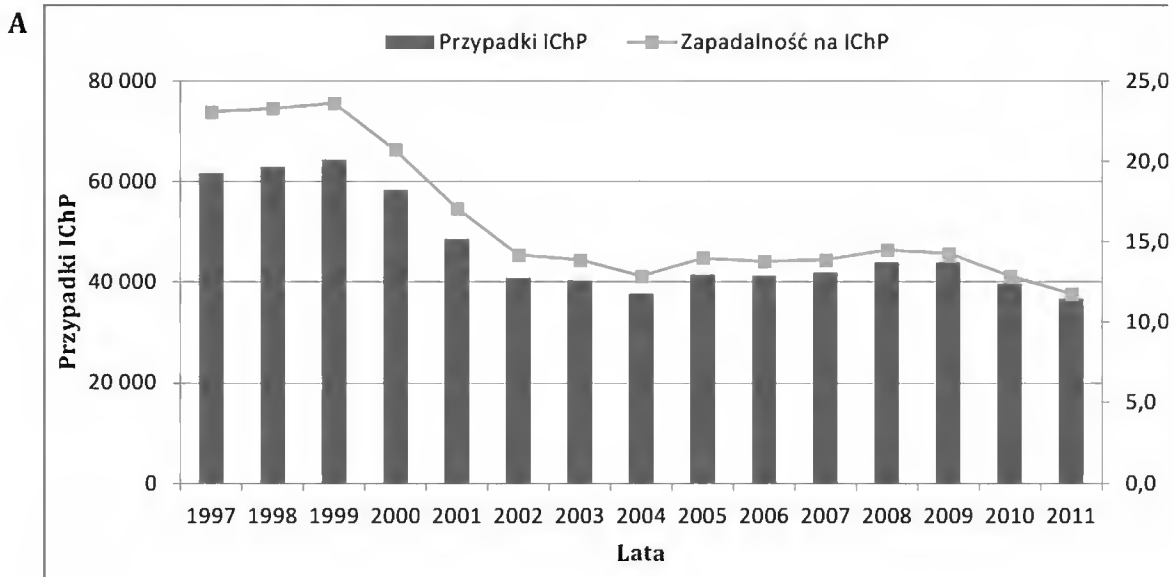




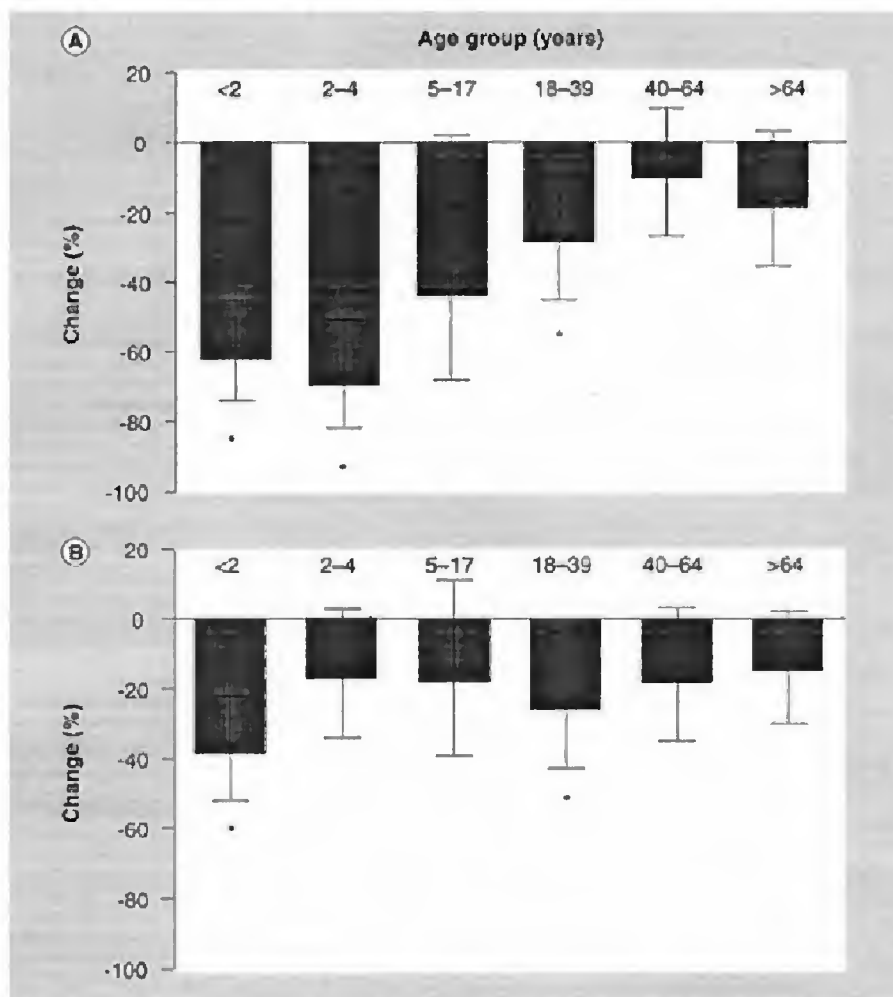
Tab. 71. Szacunki kosztów społecznych inwazyjnej choroby pneumokokowej dla całej populacji Stanów Zjednoczonych, w latach 1997 – 2011, na podstawie terenów objętych programem aktywnego monitorowania bakteriologicznego (*Active Bacterial Core Surveillance*; źródło: opracowanie własne na podstawie rocznych raportów CDC¹²⁵).

	Lata															Redukcja w latach 2004-2011 w stosunku do 1997-1999	
	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Bezwzględna	Względna
Przypadki IChP	61 800	63 000	64 400	58 400	48 650	40 900	40 400	37 775	41 550	41 400	42 000	44 000	44 000	39 750	36 850	16 306	26%
Zapadalność na IChP	23,1	23,3	23,6	20,7	17,1	14,2	13,9	12,9	14,0	13,8	13,9	14,5	14,3	12,9	11,8	7,9	34%
Zgony z powodu IChP	6 100	6 100	7 300	6 600	6 900	5 700	5 450	4 900	4 850	5 000	4 500	4 500	5 000	4 700	4 250	1 114	17%
Śmiertelność z powodu IChP	2,3	2,2	2,7	2,3	2,4	2,0	1,9	1,7	1,6	1,7	1,5	1,5	1,6	1,3	1,4	0,63	26%

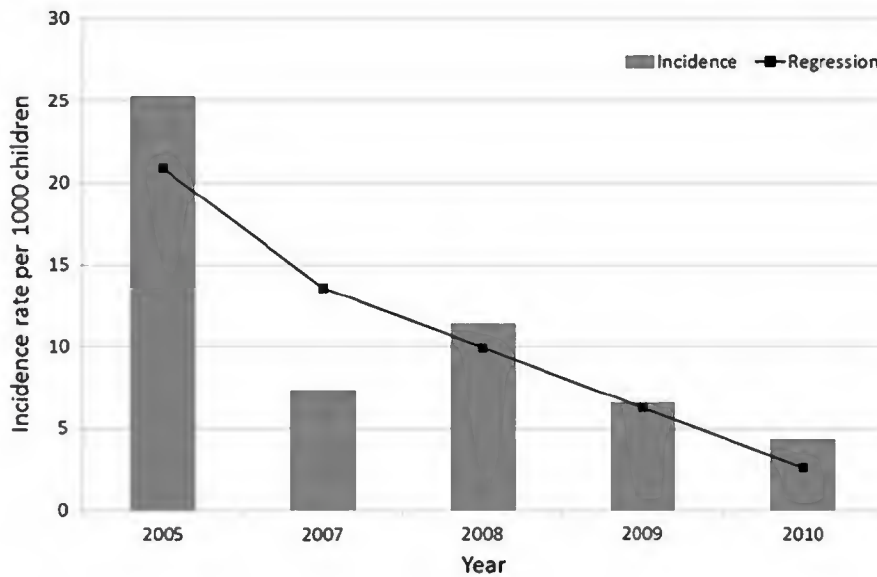
Ryc. 41. Oszacowanie (A) zapadalności i całkowitej liczby przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej oraz (B) śmiertelności i całkowitej liczby zgonów z powodu IChP, w Stanach Zjednoczonych, w latach 1997 - 2011 (Źródło: opracowanie własne na podstawie rocznych raportów CDC¹²⁵).



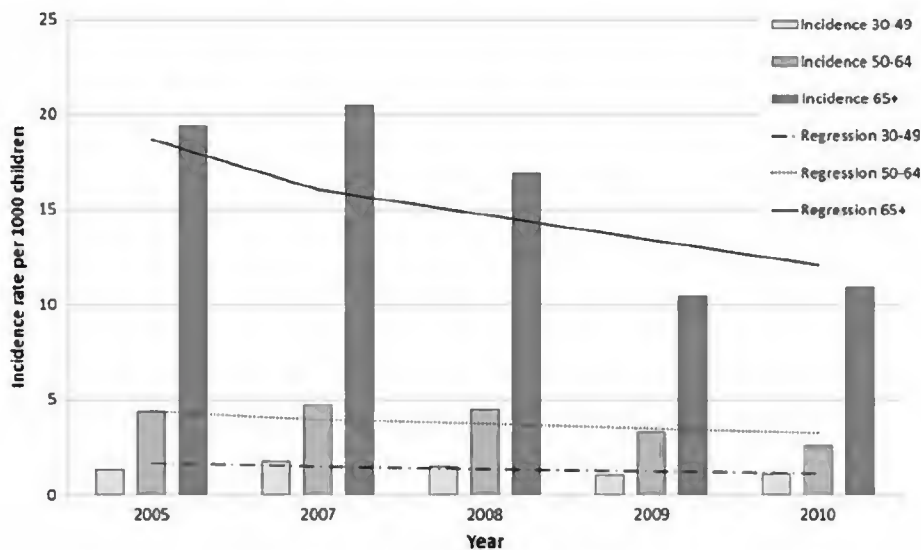
Ryc. 42. Zmiany w częstości hospitalizacji z powodu (A) pneumokokowego zapalenia płuc oraz (B) zapalenia płuc bez względu na przyczynę, w grudniu 2004 roku w porównaniu do okresu sprzed wprowadzenia szczepień PCV-7. Analiza danych z bazy Nationwide Inpatient Sample, dla populacji Stanów Zjednoczonych, z podziałem na grupy wiekowe. Zmiany istotne statystycznie oznaczono * (Źródło: Grijalva 2008¹²⁶).



Ryc. 43. Zmiany w częstości występowania zapalenia płuc bez względu na przyczynę u dzieci w wieku < 2 lata w Kielcach w latach 2005-2010 (źródło: Patrzalek 2012¹²⁸).



Ryc. 44. Zmiany w częstości występowania zapalenia płuc bez względu na przyczynę w poszczególnych grupach wiekowych (30-49 lat, 50-64 lata, powyżej 65 lat) w Kielcach w latach 2005-2010 (źródło: Patrzalek 2012¹²⁸).





7 WNIOSKI

Szczepionka PCV-13 w porównaniu z PCV-7 jest tak samo bezpieczna i immunogenna. Na podstawie badań klinicznych skuteczności PCV-7, można przewidywać, że PCV-13 będzie skuteczną formą profilaktyki zakażeń pneumokokowych powodowanych przez siedem serotypów zawartych zarówno w PCV-13 jak i PCV-7. W krótkim czasie od wprowadzenia powszechnych szczepień PCV-13 wykazano praktyczną efektywność szczepionki w zapobieganiu IChP, zapaleniu płuc oraz zapaleniu ucha środkowego, jak również efekt pośredni szczepionki wśród osób niezaszczepionych. Ze względu na wysokie pokrycie serotypowe PCV-13 w polskiej populacji dzieci do 2. i 5. roku życia, spodziewana jest wysoka efektywność szczepionki.

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*



Tab. 80. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa PHiD-CV w bazie Cochrane na dzień 16.10.2013.



[Redacted]

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

8.4 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ.

Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?

Control Clin Trials. 1996 Feb;17(1):1-12.



8.5 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

A redacted table with a grid structure, likely representing the data extraction form mentioned in the text. The table is completely obscured by a black box.

A second redacted table, similar in structure to the first one, also completely obscured by a black box.

8.6 Zestawienie badań wtórnych dotyczących PCV-13 zakwalifikowanych do przeglądu

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
Beutels 2011	Beutels P, Blommaert A, Hanquet G, et al. Cost-effectiveness of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in childhood. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2011. KCE reports 33C (D/2011/10.273/21).	I B
Ruiz-Aragón 2013	Ruiz-Aragón J, Peláez SM, Molina-Linde JM, Grande-Tejada AM. Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants: A meta-analysis. Vaccine. 2013 Sep 19. Pii: S0264-410X(13)01235-B.	I A

*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab. 2.

8.7 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych dotyczących PCV-13 wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Jackowska 2012	Jackowska T, Pluta J. Routine infant immunization with the 7- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines: current perspective on reduced-dosage regimens. Arch Med Sci. 2012 Jul 4;8(3):542-8.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Jansen 2009	Jansen AG, Hak E, Veenhoven RH, Damoiseaux RA, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD001480.	Nie dotyczy PCV-13.
Nunes 2011	Nunes MC, Madhi SA. Review on the immunogenicity and safety of PCV-13 in infants and toddlers. Expert Rev Vaccines. 2011 Jul;10(7):951-80.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Oosterhuis-Kafeja 2006	Oosterhuis-Kafeja F, Beutels P, Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998-2006). Vaccine. 2007 Mar 8;25(12):2194-212.	Brak cech przeglądu systematycznego (przegląd jednej bazy - MEDLINE).
Sucher 2011	Sucher AJ, Chahine EB, Nelson M, Sucher BJ. Prevnar 13, the new 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Ann Pharmacother. 2011 Dec;45(12):1516-24.	Brak cech przeglądu systematycznego (przegląd jednej bazy - MEDLINE).
Thompson 2013	Thompson A, Gurtman A, Patterson S, et al. Safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and children: Meta-analysis of 13 clinical trials in 9 countries. Vaccine. 2013 Aug 20. Pii: S0264-410X(13)01116-X.	Brak cech przeglądu systematycznego, autorzy opracowania nie przeprowadzili systematycznego wyszukiwania badań pierwotnych.

8.8 Zestawienie badań wtórnych dotyczących PCV-7 zakwalifikowanych do przeglądu

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
Beutels 2006	Beutels P, Van Damme P, Oosterhuis-Kafeja F. Effects and costs of pneumococcal conjugate vaccination of Belgian children. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2006. KCE reports 33C (D/2006/10.273/53)	I B
Chang 2009	Chang CC, Singleton RJ, Morris PS, Chang AB. Pneumococcal vaccines for children and adults with bronchiectasis. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD006316.	I A
DeStefano 2008	Destefano F, Pfeifer D, Nohynek H. Safety profile of pneumococcal conjugate vaccines: systematic review of pre- and post-licensure data. Bull World Health Organ. 2008;86:373-80.	I B
Jansen 2009	Jansen AG, Hak E, Veenhoven RH, Damoiseaux RA, Schilder AG, Sanders EA. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD001480	I B
Lucero 2009	Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD004977	I A
Pavia 2009	Pavia M, Bianco A, Nobile CG, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. Pediatrics. 2009 Jun;123(6):e1103-10.	I A
Prescrire 2006	[No authors listed] Infant immunisation with a pneumococcal conjugate vaccine: from the age of two months, for all infants. Prescrire Int. 2006;15:227-33.	I B
*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab. 2		

8.9 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych dotyczących PCV-7 wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Brown 2001	Brown A. PrevnarAL.: a pneumococcal conjugate vaccine for infants and young children. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment/Office Canadien de Coordination de l'Evaluation des Technologies de la Sante (CCOHTA). Issues in Emerging Health Technologies 2001; Issue 14.	Brak cech przeglądu systematycznego. Rapid review przygotowane przez jednego z pracowników CCOHTA.
Fitzwater 2012	Fitzwater SP, Chandran A, Santosham M, Johnson HL. The worldwide impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2012 May;31(5):501-8.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Fletcher 2007	Fletcher MA, Fritzell B. Brief review of the clinical effectiveness of PREVENAR against otitis media. <i>Vaccine.</i> 2007;25:2507-12.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Kayhty 2006	Kayhty H, Auranen K, Nohynek H, Dagan R, Makela H. Nasopharyngeal colonization: a target for pneumococcal vaccination. <i>Expert Rev Vaccines.</i> 2006;5(5):651-67.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Lexau 2008	Lexau CA. The changing epidemiology of pneumococcal pulmonary disease in the era of the heptavalent vaccine. <i>Curr Infect Dis Rep.</i> 2008 May;10(3):229-35.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Mackenzie 2005	Mackenzie GA, Carapetis JR, Morris PS, Leach AJ. Current issues regarding the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines in Australian children. <i>J Paediatr Child Health.</i> 2005;41(4):201-8.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Madhi 2012	Madhi SA, Cohen C, von Gottberg A. Introduction of pneumococcal conjugate vaccine into the public immunization program in South Africa: translating research into policy. <i>Vaccine.</i> 2012 Sep 7;30 Suppl 3:C21-7.	Brak cech przeglądu systematycznego.

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Pelton 2002	Pelton SI. Acute otitis media in an era of increasing antimicrobial resistance and universal administration of pneumococcal conjugate vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2002;21(6):599-604; discussion 613-4.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Taylor 2012	Taylor S, Marchisio P, Vergison A, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccination on otitis media: a systematic review. <i>Clin Infect Dis.</i> 2012 Jun;54(12):1765-73.	Brak cech przeglądu systematycznego (przeszukano tylko jedną bazę – PubMed).
Tin Tin Htar 2013a	Tin Tin Htar M, Madhava H, Balmer P, et al. A Review of the Impact of Pneumococcal Polysaccharide Conjugate Vaccine (7-valent) on Pneumococcal Meningitis. <i>Adv Ther.</i> 2013 Aug;30(8):748-62.	Brak cech przeglądu systematycznego (przeszukano tylko jedną bazę – PubMed).
Tin Tin Htar 2013b	Tin Tin Htar M, Madhava H, Balmer P, et al. The impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease: a literature review. <i>Adv Ther.</i> 2013 Feb;30(2):127-51.	Brak cech przeglądu systematycznego (przeszukano tylko jedną bazę – PubMed).
Wuorimaa 2002	Wuorimaa T, Kayhty H. Current state of pneumococcal vaccines. <i>Scand J Immunol.</i> 2002;56(2):111-29.	Brak cech przeglądu systematycznego.

8.10 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących przeglądu bezpieczeństwa PCV-13

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
Amdekar 2013	Amdekar YK, Lalwani SK, Bavdekar A, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine vaccines in India. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2013 May;32(5):509-16.	II A
Bryant 2010	Bryant KA, Block SL, Baker SA, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. <i>Pediatrics.</i> 2010 May;125(5):866-75.	II A
Diez-Domingo 2013	Diez-Domingo J, Gurtman A, Bernaola E, et al. Evaluation of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and concomitant meningococcal group C conjugate vaccine in healthy infants and toddlers in Spain. <i>Vaccine.</i> 2013 Sep 1. pii: S0264-410X(13)00841-4.	II A
Esposito 2010	Esposito S, Tansey S, Thompson A, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. <i>Clin Vaccine Immunol.</i> 2010 Jun;17(6):1017-26.	II A
Grimprel 2011	Grimprel E, Laudat F, Patterson S, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) when given as a toddler dose to children immunized with PCV7 as infants. <i>Vaccine.</i> 2011 Dec 6;29(52):9675-83.	II A
Huang 2012	Huang LM, Lin TY, Juergens C. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccines in Taiwan. <i>Vaccine.</i> 2012 Mar 9;30(12):2054-9.	II A
Kieninger 2010	Kieninger DM, Kueper K, Steul K, et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. <i>Vaccine.</i> 2010 Jun 7;28(25):4192-203.	II A
Kim 2013	Kim DS, Shin SH, Lee HJ, et al. Immunogenicity and Safety of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Given to Korean Children Receiving Routine Pediatric Vaccines. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2013 Mar;32(3):266-73.	II A

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
Martinón-Torres 2012	Martinón-Torres F, Gimenez-Sanchez F, Gurtman A, et al. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with meningococcal C-tetanus toxoid conjugate and other routine pediatric vaccinations: immunogenicity and safety. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2012 Apr;31(4):392-9.	II A
NCT01200368	A Phase 3, Randomized, Active-controlled, Double-blind Trial Evaluating the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Given With DTaP Compared to Open-label DTaP in Healthy Japanese Infants. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01200368 [dostęp: 16.11.2013]	II A
Payton 2013	Payton T, Girgenti D, Frenck RW, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of 3 lots of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in the United States. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2013 Aug;32(8):871-80.	II A
Snape 2010	Snape MD, Klinger CL, Daniels ED, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a 13-valent-pneumococcal conjugate vaccine administered at 2, 4, and 12 months of age: a double-blind randomized active-controlled trial. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2010 Dec;29(12):e80-90.	II A
Vanderkooi 2012	Vanderkooi OG, Scheifele DW, Girgenti D, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine pediatric vaccinations in Canada. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2012 Jan;31(1):72-7.	II A
Weckx 2012	Weckx LY, Thompson A, Berezin EN, et al. A phase 3, randomized, double-blind trial comparing the safety and immunogenicity of the 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines, given with routine pediatric vaccinations, in healthy infants in Brazil. <i>Vaccine.</i> 2012 Oct 22. Pii: S0264-410X(12)01486-7.	II A
Yeh 2010	Yeh SH, Gurtman A, Hurley DC, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. <i>Pediatrics.</i> 2010 Sep;126(3):e493-505.	II A
*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab. 2.		

8.11 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dotyczących PCV-13 wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Bryant 2012	Bryant KA, Gurtman A, Girgenti D, et al. Antibody Responses to Routine Pediatric Vaccines Administered with 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2012 Oct 30.	Dotyczy opisu metodyki i immunogenności z badań Yeh 2010 i Payton 2013
Cohen 2012	Cohen R, Levy C, Bingen E, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2012 Mar;31(3):297-301.	Dotyczy nosicielstwa nosogardłowego u dzieci z OZUŚ, zaszczepionych PCV.
Cooper 2011	Cooper D, Yu X, Sidhu M, et al. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) elicits cross-functional opsonophagocytic killing responses in humans to <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotypes 6C and 7A. <i>Vaccine.</i> 2011 Sep 22;29(41):7207-11.	Dotyczy tylko aspektów immunologicznych.
Dagan 2013	Dagan R, Patterson S, Juergens C, et al. Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. <i>Clin Infect Dis.</i> 2013 Oct;57(7):952-62.	Dotyczy skuteczności szczepionki PCV-13 w porównaniu z PCV-7 pod względem nosicielstwa nosogardłowego. Brak szczegółowych danych dotyczących bezpieczeństwa.
Esposito 2012	Esposito S, Marchese A, Tozzi AE, et al. Bacteremic pneumococcal community-acquired pneumonia in children less than 5 years of age in Italy. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2012 Jul;31(7):705-10.	Dotyczy przede wszystkim PCV-7 – zbyt krótki okres obserwacji po wprowadzeniu PCV-13, tylko 1% dzieci z włączonej populacji otrzymało 1. Dawkę szczepionki PCV-13.
Frenck 2011	Frenck R Jr, Thompson A, Yeh SH, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children previously immunized with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2011 Dec;30(12):1086-91.	Dotyczy tylko aspektów immunologicznych u dzieci doszczepianych PCV-13 po szczepieniu PCV-7.
Gadzinowski 2011	Gadzinowski J, Albrecht P, Hasiel B, et al. Phase 3 trial evaluating the immunogenicity, safety, and tolerability of manufacturing scale 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. <i>Vaccine.</i> 2011 Apr 5;29(16):2947-55.	Dotyczy porównania immunogenności dwóch serii szczepionki PCV-13.

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Gimenez-Sanchez 2011	Gimenez-Sanchez F, Kieninger DM, Kueper K, et al. Immunogenicity of a combination vaccine containing diphtheria toxoid, tetanus toxoid, three-component acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, and Haemophilus influenzae type b when given concomitantly with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. <i>Vaccine</i> . 2011 Aug 11;29(35):6042-8.	Dotyczy opisu metodyki i immunogenności z badań Kieninger 2010 i Diez-Domingo 2013
Gutiérrez Brito 2013	Gutiérrez Brito M, Thompson A, Girgenti D, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Mexico. <i>Rev Panam Salud Publica</i> . 2013 Jun;33(6):414-21.	Brak grupy kontrolnej.
Hortal 2012	Hortal M, Estevan M, Laurani H, et al. Hospitalized children with pneumonia in Uruguay: pre and post introduction of 7 and 13-valent pneumococcal conjugated vaccines into the National Immunization Program. <i>Vaccine</i> . 2012 Jul 13;30(33):4934-8.	Badanie obserwacyjne. Krótki okres obserwacji po wprowadzeniu PCV-13 (1 rok).
Kaplan 2013	Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, et al. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2013 Mar;32(3):203-7.	Badanie obserwacyjne przeprowadzone w 8 szpitalach dziecięcych na terenie Stanów Zjednoczonych.
Miller 2011	Miller E, Andrews NJ, Waight PACJENTÓW, et al. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. <i>Vaccine</i> . 2011 Nov 15;29(49):9127-31.	Badanie obserwacyjne. Krótki okres obserwacji po wprowadzeniu PCV-13 (1 rok).
Picazo 2013	Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, et al. Expansion of serotype coverage in the universal pediatric vaccination calendar: short-term effects on age- and serotype-dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations in Madrid, Spain. <i>Clin Vaccine Immunol</i> . 2013 Oct;20(10):1524-30.	Dotyczy wyników aktywnego nadzoru nad przypadkami IChP, przeprowadzonego w Madrycie.
Rodgers 2013	Rodgers GL, Esposito S, Principi N, et al. Immune response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine with a reduced dosing schedule. <i>Vaccine</i> . 2013 Oct 1;31(42):4765-74.	Skumulowane wyniki z kilku badań, dotyczące wyłącznie aspektów immunologicznych.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Silfverdal 2013	Silfverdal SA, Flodmark CE, Rombo L, et al. 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in children partially immunized with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7): a phase 3, open-label trial. <i>Vaccine</i> . 2013 Feb 18;31(9):1284-92.	Dotyczy dzieci do 2 lat szczepionych wcześniej jedną lub dwoma dawkami PCV-7.
Singleton 2012	Singleton R, Wenger J, Klejka JA, et al. The 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine for Invasive Pneumococcal Disease in Alaska Native Children: Results of a Clinical Trial. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2012 Sep 20.	Badanie obserwacyjne.
Tse 2012	Tse A, Tseng HF, Greene SK, et al. Signal identification and evaluation for risk of febrile seizures in children following trivalent inactivated influenza vaccine in the Vaccine Safety Datalink Project, 2010-2011. <i>Vaccine</i> . 2012 Mar 2;30(11):2024-31.	Dotyczy szczepionki przeciwko grypie, analiza wtórna ryzyka wystąpienia drgawek gorączkowych po jednoczesnym szczepieniu PCV-13 i szczepionką przeciwko grypie.
Van der Linden 2012	van der Linden M, Weiß S, Falkenhorst G, et al. Four years of universal pneumococcal conjugate infant vaccination in Germany: impact on incidence of invasive pneumococcal disease and serotype distribution in children. <i>Vaccine</i> . 2012 Aug 31;30(40):5880-5.	Badanie obserwacyjne. Krótki okres obserwacji po wprowadzeniu PCV-13 (1 rok); dotyczy przede wszystkim PCV-7.

8.12 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących PCV-7

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
Black 2000	Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. <i>Pediatr.Infect.Dis.J.</i> 2000;19(3):187-95.	II A
Black 2002	Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2002;21(9):810-5.	II A
Black 2006	Black SB, Cimino CO, Hansen J, Lewis E, et al. Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella, varicella and Haemophilus influenzae type b vaccines administered concurrently with a fourth dose of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine compared with the vaccines administered without heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2006;25(4):306-11.	II A
Choo 2000	Choo S, Seymour L, Morris R, Quataert S, Lockhart S, Cartwright K, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a pneumococcal conjugate vaccine administered combined with a haemophilus influenzae type B conjugate vaccine in United Kingdom infants. <i>Pediatr.Infect.Dis.J.</i> 2000;19(9):854-62.	II A
Eskola 2001	Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. <i>N Engl J Med</i> 2001;344(6):403-9.	II A
Knuf 2006	Knuf M, Habermehl P, Cimino C, Petersen G, Schmitt HJ. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-7) concurrently administered with a DTPa-HBV-IPV/Hib combination vaccine in healthy infants. <i>Vaccine.</i> 2006;24(22):4727-36.	II A
Li 2008	Li RC, Li FX, Li YP, Guo SY, et al. Safety and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine(Prevenar): primary dosing series in healthy Chinese infants. <i>Vaccine.</i> 2008;26(18):2260-9.	II A
Moulton 2001	Moulton LH, O'Brien KL, Kohberger R, Chang lh, et al. Design of a group-randomized streptococcus pneumoniae vaccine trial. <i>Control Clin Trials</i> 2001;22(4):438-52.	II A

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
O'Brien 2003	O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. <i>Lancet</i> 2003;362:355-61.	II A
Palmu 2004	Palmu AAI, Verho J, Jokinen J, Karma P, Kilpi TM. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2004;23(8):732-8.	II A
Reinert 2003	Reinert P, Guy M, Girier B, Szelechowski B, Baudoin B, Deberdt P, et al. [The safety and immunogenicity of an heptavalent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (Prevenar) administered in association with a whole-cell pertussis-based pediatric combination vaccine (DTP-IPV/PRP-T) to French infants with a two-, three-, and four-month schedule]. <i>Arch.Pediatr.</i> 2003;10(12):1048-55.	II A
Rennels 1998	Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, Reisinger KS, Hogerman DA, Madore DV, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. <i>Pediatrics</i> 1998; 101:604-11.	II A
Scheifele 2006	Scheifele DW, Halperin SA, Smith B, Ochnio J, Meloff K, Duarte-Monteiro D. Assessment of the compatibility of co-administered 7-valent pneumococcal conjugate, DTaP/IPV/PRP-T Hib and hepatitis B vaccines in infants 2-7 months of age. <i>Vaccine.</i> 2006;24(12):2057-64.	II A
Schmitt 2003	Schmitt HJ, Faber J, Lorenz I, Schmole-Thoma B, Ahlers N. The safety, reactogenicity and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7VPnC) concurrently administered with a combination DTaPIPv-Hib vaccine. <i>Vaccine.</i> 2003;21(25-26):3653-62.	II A
Shinefield 1999	Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang lh, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers. <i>Pediatr Infect Dis</i> 1999;18(9):757-63.	II A
Shinefield 2002	Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2002;21(3):182-6.	II A
Tichmann-Schumann 2005	Tichmann-Schumann I, Soemantri P, Behre U, Disselhoff J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of four doses of diphtheria-tetanus-three-component acellular pertussis-hepatitis B inactivated polio virus-Haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with 7-valent pneumococcal conjugate Vaccine. <i>Pediatr.Infect.Dis.J.</i> 2005;24(1):70-7.	II A

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
Wysocki 2010	Wysocki J, Tansey S, Brachet E, et al. Randomised, controlled trial of concomitant pneumococcal and meningococcal conjugate vaccines. <i>Vaccine</i> 28 (2010) 7779–7786.	II A
* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab. 2.		

8.13 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dotyczących PCV-7 wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Abdullahi 2008	Abdullahi O, Nyiro J, Lewa P, Slack M, Scott JA. The descriptive epidemiology of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae nasopharyngeal carriage in children and adults in Kilifi district, Kenya. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2008;27(1):59-64.	Nie dotyczy skuteczności szczepionki PCV-7.
Black 2002b	Black S, Shinefield H. Safety and efficacy of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine: evidence from Northern California. <i>Eur J Pediatr.</i> 2002 Dec;161 Suppl 2:S127-31.	Artykuł przeglądowy.
Bogaert 2005a	Bogaert D, Veenhoven RH, Ramdin R, Luijendijk IHT, et al. Pneumococcal conjugate vaccination does not induce a persisting mucosal IgA response in children with recurrent acute otitis media. <i>Vaccine</i> 2005;23(20):2607-13.	Dotyczy tylko aspektów immunologicznych.
Bogaert 2005b	Bogaert D, Veenhoven RH, Sluijter M, Wannet WJ, et al. Molecular epidemiology of pneumococcal colonization in response to pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media. <i>J.Clin.Microbiol.</i> 2005;43(1):74-83.	Dotyczy epidemiologii molekularnej nosicielstwa Streptococcus pneumoniae.
Brouwer 2005	Brouwer CN, Maille AR, Rovers MM, Veenhoven RH, Grobbee DE, Sanders EA, et al. Effect of pneumococcal vaccination on quality of life in children with recurrent acute otitis media: a randomized, controlled trial. <i>Pediatrics.</i> 2005;115(2):273-9.	Dotyczy dzieci w wieku 1-7 lat z nawracającym zapaleniem ucha środkowego. Interwencja: PCV-7, później PPV-23.
Eick 2008	Eick A, Karron R, Shaw J, Thumar B, et al. The role of neutralizing antibodies in protection of American Indian infants against respiratory syncytial virus disease. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2008;27(3):207-12.	Nie dotyczy skuteczności szczepionki PCV-7.
Ekström 2007	Ekström N, Väkeväinen M, Verho J, Kilpi T, Käyhty H. Functional antibodies elicited by two heptavalent pneumococcal conjugate vaccines in the Finnish Otitis Media Vaccine Trial. <i>Infect Immun.</i> 2007;75(4):1794-800.	Dotyczy tylko aspektów immunologicznych.

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Esposito 2005	Esposito S, Pugni L, Bosis S, Proto A, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and full-term infants. <i>Vaccine</i> . 2005;23(14):1703-8.	Badanie nierandomizowane, niekontrolowane.
Fireman 2003	Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. <i>Pediatr.Infect.Dis.J.</i> 2003;22(1):10-6.	Analiza post-hoc wyników z badania NCKP oparta na modelu Coxa.
Frazaao 2005	Frazaao N, Brito-Avo A, Simas C, Saldanha J, Mato R, Nunes S, et al. Effect of the seven-valent conjugate pneumococcal vaccine on carriage and drug resistance of <i>Streptococcus pneumoniae</i> in healthy children attending day-care centers in Lisbon. <i>Pediatr.Infect.Dis.J.</i> 2005;24(3):243-52.	Badanie nierandomizowane. Dotyczy skuteczności PCV-7 w odniesieniu do nosicielstwa nosogardłowego <i>S. pneumoniae</i> .
Givon-Lavi 2010	Givon-Lavi N, Greenberg D, Dagan R. Immunogenicity of alternative regimens of the conjugated 7-valent pneumococcal vaccine: a randomized controlled trial. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2010 Aug;29(8):756-6	Dotyczy tylko aspektów immunologicznych. Porównanie różnych schematów szczepienia PCV-7.
Goldblatt 2010	Goldblatt D, Southern J, Ashton L, et al. Immunogenicity of a reduced schedule of pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and correlates of protection for serotype 6B in the United Kingdom. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2010 May;29(5):401-5.	Dotyczy tylko aspektów immunologicznych. Porównanie różnych schematów szczepienia PCV-7.
Jansen 2008	Jansen AG, Sanders EA, Smulders S, et al. Adverse reactions to simultaneous influenza and pneumococcal conjugate vaccinations in children: randomized double-blind controlled trial. <i>Pediatr Allergy Immunol.</i> 2008 Sep;19(6):552-8	Bezpieczeństwo jednoczesnego szczepienia PCV-7 i szczepionką przeciwko grypie u dzieci w wieku 18-72 miesięcy ze zdiagnozowaną wcześniej infekcją górnych dróg oddechowych.
Jokinen 2012	Jokinen J, Palmu AA, Kilpi T. Acute otitis media replacement and recurrence in the Finnish otitis media vaccine trial. <i>Clin Infect Dis.</i> 2012 Dec;55(12):1673-6.	Dotyczy dodatkowej analizy wyników z badania FinOM
Kayhty 2005	Käyhty H, Ahman H, Eriksson K, Sörberg M, Nilsson L. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2005;24(2):108-14.	Badanie nierandomizowane.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Kilpi 2003	Kilpi T, Ahman H, Jokinen J, Lankinen KS, et al. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer 288embranę protein complex conjugate vaccine in 1666 children. <i>Clin.Infect.Dis.</i> 2003;37(9):1155-64.	Nie dotyczy PCV-7. Dotyczy PncOMPC (innej, eksperymentalnej, szczepionki przeciwko pneumokokom).
Lakshman 2003	Lakshman R, Murdoch C, Race G, Burkinshaw R, Shaw L, Finn A. Pneumococcal nasopharyngeal carriage in children following heptavalent pneumococcal conjugate vaccination in infancy. <i>Arch.Dis.Child.</i> 2003;88(3):211-4	Badanie nierandomizowane. Dotyczy skuteczności PCV-7 w odniesieniu do nosicielstwa nosogardłowego <i>S. pneumoniae</i> .
Leonardi 2011	Leonardi M, Bromberg K, Baxter R, et al. Immunogenicity and safety of MMRV and PCV-7 administered concomitantly in healthy children. <i>Pediatrics.</i> 2011 Dec;128(6):e1387-94	Porównanie różnych schematów szczepienia PCV-7 wraz z innymi szczepionkami.
Liakou 2011	Liakou CD, Askiti V, Mitsioni A, et al. Safety, immunogenicity and kinetics of immune response to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with idiopathic nephrotic syndrome. <i>Vaccine.</i> 2011 Sep 16;29(40):6834-7.	Dotyczy bezpieczeństwa PCV-7 u dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym.
Lipsitch 2007	Lipsitch M, O'Neill K, Cordy D, Bugalter B, et al. Strain characteristics of Streptococcus pneumoniae carriage and invasive disease isolates during a cluster-randomized clinical trial of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. <i>J Infect Dis.</i> 2007;196(8):1221-7.	Nie dotyczy skuteczności szczepionki PCV-7.
Millar 2006	Millar EV, O'Brien KL, Watt JP, Bronsdon MA, Dallas J, Whitney CG, Reid R, Santosham M. Effect of community-wide conjugate pneumococcal vaccine use in infancy on nasopharyngeal carriage through 3 years of age: a cross-sectional study in a high-risk population. <i>Clin Infect Dis.</i> 2006 Jul 1;43(1):8-15.	Badanie przekrojowe. Dotyczy skuteczności PCV-7 w odniesieniu do nosicielstwa nosogardłowego <i>S. pneumoniae</i> .

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Nolan 2007	Nolan T, Lambert S, Robertson D, Marshall H, et al. A novel combined Haemophilus influenzae type b-Neisseria meningitidis serogroups C and Y-tetanus-toxoid conjugate vaccine is immunogenic and induces immune memory when co-administered with DTPa-HBV-IPV and conjugate pneumococcal vaccines in infants. <i>Vaccine</i> . 2007;25(51):8487-99.	Nie dotyczy skuteczności szczepionki PCV-7.
O'Brien 2007	O'Brien KL, Moisi J, Moulton LH, Madore D, et al. Predictors of pneumococcal conjugate vaccine immunogenicity among infants and toddlers in an American Indian PnCRM7 efficacy trial. <i>J Infect Dis</i> . 2007;196(1):104-14.	Dotyczy tylko aspektów immunologicznych.
O'Brien 2008	O'Brien KL, David AB, Chandran A, Moulton LH, et al. Randomized, controlled trial efficacy of pneumococcal conjugate vaccine against otitis media among Navajo and White Mountain Apache infants. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2008 Jan;27(1):71-3.	Analiza post-hoc danych z badania O'Brien 2003 Dotyczy zapalenia ucha środkowego. Ocena wylosowanej podgrupy pacjentów.
Osendarp 2007	Osendarp SJ, Prabhakar H, Fuchs GJ, van Raaij JM, et al. Immunization with the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Bangladeshi infants and effects of zinc supplementation. <i>Vaccine</i> . 2007;25(17):3347-54.	Nie dotyczy skuteczności szczepionki PCV-7. Dotyczy efektu suplementacji cynkiem w trakcie szczepienia PCV-7.
Partidge 2007	Partridge S, Alvey J, Bernstein H, Blatter M, et al. Safety of a combination diphtheria, tetanus toxoid, acellular pertussis, hepatitis B, and inactivated polio vaccine coadministered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. <i>Vaccine</i> . 2007;25(10):1806-13.	Nie dotyczy skuteczności szczepionki PCV-7.
Sarasoja 2013	Sarasoja I, Jokinen J, Lahdenkari M, Kilpi T, Palmu AA. Long-term effect of pneumococcal conjugate vaccines on tympanostomy tube placements. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2013 May;32(5):517-20.	Dotyczy efektywności szczepionki PCV-7 u dzieci w wieku 2-13 lat uczestniczących w badaniu FinOM, określonej na podstawie danych rejestrowych.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Scheifele 2007	Scheifele DW, Halperin SA, Ochnio JJ, Mozel M, Duarte-Monteiro D, Wortzman D. Immunologic considerations for the timing of the booster dose of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in young children. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2007;26(5):387-92.	Dotyczy tylko aspektów immunologicznych.
Smets 2007	Smets F, Bourgois A, Vermynen C, Brichard B, et al. Randomised revaccination with pneumococcal polysaccharide or conjugate vaccine in asplenic children previously vaccinated with polysaccharide vaccine. <i>Vaccine.</i> 2007;25(29):5278-82.	Nie dotyczy dzieci z populacji ogólnej – dotyczy dzieci z asplenią. Dotyczy rewakcytacji PCV-7 w trzy lata lub więcej po PPV.
Straetemans 2003	Straetemans M, Palmu A, Auranen K, Zielhuis GA, Kilpi T. The effect of a pneumococcal conjugate vaccine on the risk of otitis media with effusion at 7 and 24 months of age. <i>Int.J.Pediatr.Otorhinolaryngol.</i> 2003;67(11):1235-42.	Analiza post-hoc danych z badania FinOM (Eskola 2003) oparta na modelu Coxa.
Szynczewska 2011	Szynczewska E, Chlebna-Sokół D. Immunogenicity and safety of heptavalent conjugate vaccine against <i>Streptococcus pneumoniae</i> in pre-term Polish infants. <i>Vaccine.</i> 2011 Sep 16;29(40):7107-13	Dotyczy skuteczności PCV-7 u wcześniaków urodzonych przed 30 tyg. w porównaniu do urodzonych między 30 a 34 tyg. ciąży.
Van den Biggelaar 2009	van den Biggelaar A, Richmond P, Pomat W, et al. Neonatal pneumococcal conjugate vaccine immunization primes T cells for preferential Th2 cytokine expression: A randomized controlled trial in Papua New Guinea. <i>Vaccine</i> 27 (2009) 1340–1347	Dotyczy tylko aspektów immunologicznych.
Van den Biggelaar 2011	van den Biggelaar AH, Pomat W, Bosco A, et al. Pneumococcal conjugate vaccination at birth in a high-risk setting: no evidence for neonatal T-cell tolerance. <i>Vaccine.</i> 2011 Jul 26;29(33):5414-20	Dotyczy tylko aspektów immunologicznych. Skumulowana analiza dot. zdarzeń niepożądanych w miejscu podania szczepionki i uogólnionych zdarzeń niepożądanych bez wyróżnienia na rodzaj i nasilenie zaburzenia.

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Van Heerbeek 2006	van Heerbeek N, Straetemans M, Wiertsema SP, Ingels KJ, Rijkers GT, Schilder AG. Effect of combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination on recurrent otitis media with effusion. <i>Pediatrics</i> 2006;117(3):603-8.	Dotyczy dzieci w wieku 2-8 lat z nawracającym zapaleniem ucha środkowego, z wysiękiem. Interwencja: PCV-7, później PPV-23.
van Kempen 2006	van Kempen MJ, Vermeiren JS, Vanechoutte M, Claeys G, Veenhoven RH, Rijkers GT, et al. Pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media: a therapeutic alternative? <i>Int.J.Pediatr.Otorhinolaryngol.</i> 2006;70(2):275-85.	Dotyczy dzieci w wieku 1-7 lat z nawracającym zapaleniem ucha środkowego. Interwencja: PCV-7, później PPV-23.
Veenhoven 2003	Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. <i>Lancet.</i> 2003;361(9376):2189-95.	Dotyczy dzieci w wieku 1-7 lat z nawracającym zapaleniem ucha środkowego. Interwencja: PCV-7, później PPV-23.
Veenhoven 2004	Veenhoven RH, Bogaert D, Schilder AG, Rijkers GT, Uiterwaal CS, Kiezebrink HH, et al. Nasopharyngeal pneumococcal carriage after combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination in children with a history of recurrent acute otitis media. <i>Clin.Infect.Dis.</i> 2004;39(7):911-9.	Dotyczy dzieci w wieku 1-7 lat z nawracającym zapaleniem ucha środkowego. Interwencja: PCV-7, później PPV-23.

8.14 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących PHiD-CV

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
Bermal 2009	<p>Bermal N, 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. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2009 Apr;28(4 Suppl):S89-96.</p> <p>Bermal N, Szenborn L, Edison A, et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2011 Jan;30(1):69-72.</p> <p>Study No.: 107007 (10PN-PD-DiT-012). A 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. źródło: http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/738e7828-8cd0-4295-8c3b-9701cb2f0c3c [dostęp: 16.10.2013]</p> <p>Study No.: 109509 (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). Źródło: http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/0ab14d10-397a-435c-8cd2-194b39b98a68 [dostęp: 16.10.2013]</p>	II A
COMPAS	<p>Study No.: 109563 (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 GSK1024850A – Synflorix™ (10Pn): GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine.</p>	II A

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
FinIP	<p>Palmu AA, Jokinen J, Borys D, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PhiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. <i>Lancet</i>. 2013 Jan 19;381(9862):214-22.</p> <p>Study No.: 111442. (10PN-PD-DIT-043) Evaluation of effectiveness of GSK Biologicals' pneumococcal conjugate vaccine 1024850A against invasive disease. Źródło: http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/ac878b2a-cab8-4235-865a-393b4a221a76 [dostęp: 16.10.2013]</p> <p>Study Number: 112595 (10PN-PD-DIT-053). Impact on nasopharyngeal carriage, acute otitis media, immunogenicity and safety of GSK Biologicals' pneumococcal conjugate vaccine 1024850A. źródło: http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/fb865441-1f20-4d20-9f89-fca7a3d5143e [dostęp:16.10.2013]</p>	II A
Kim 2011	<p>Kim CH, Kim JS, Cha SH, et al. Response to primary and booster vaccination with 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine in Korean infants. <i>Pediatr Infect Dis J</i>. 2011 Dec;30(12):e235-43.</p> <p>Study No.: 110808 (10PN-PD-DIT-036). Primary vaccination course in children receiving the pneumococcal vaccine GSK 1024850A or Prevenar™ coadministered with Hiberix™. Źródło: http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/d69f179c-7408-4932-8cbf-f5dbbadcbea2 [dostęp: 16.10.2013]</p> <p>Study No: 112933 (10PN-PD-DIT-063 BST:036). Booster vaccination with pneumococcal vaccine GSK1024850A or Prevenar™ coadministered with Hiberix™ in children primed with the same vaccines. Źródło: http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/099a8c78-507c-4159-aa19-d745ff82085a [dostęp: 16.10.2013]</p>	II A
Knuf 2012	<p>Knuf M, Pankow-Culot H, Grunert D, et al. Induction of immunologic memory following primary vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine in infants. <i>Pediatr Infect Dis J</i>. 2012 Jan;31(1):e31-6.</p> <p>Study No.: 105554 (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. Źródło: http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/7998d8b9-d432-4667-9b10-8db50fb1a50b [dostęp: 16.10.2013]</p>	II A

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
POET	<p>Prymula R, Peeters P, Chrobok V, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both Streptococcus pneumoniae and non-typable Haemophilus influenzae: a randomised double-blind efficacy study. Lancet. 2006 Mar 4;367(9512):740-8.</p> <p>Prymula R, Chlibek R, Splino M, et al. Safety of the 11-valent pneumococcal vaccine conjugated to non-typeable Haemophilus influenzae-derived protein D in the first 2 years of life and immunogenicity of the co-administered hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, Haemophilus influenzae type b and control hepatitis A vaccines. Vaccine. 2008 Aug 18;26(35):4563-70.</p>	II A
van den Bergh 2011	<p>van den Bergh MR, Spijkerman J, François 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 Sep;30(9):e170-8.</p> <p>van den Bergh MR, Spijkerman J, Swinnen KM, 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 Feb;56(3):e30-9.</p> <p>Study No.: 110142 & 111053 (10PN-PD-DIT-027 PRI & BST). Non-inferiority of co-administration of GSK Biologicals' pneumococcal conjugate vaccine GSK1024850A with DTPa-IPV-Hib versus co-administration with DTPa-HBV-IPV/Hib. Źródło: http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/d9c3a702-c636-4100-a26f-3a93c96fe3a4 [dostęp: 16.10.2013]</p>	II A

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
Vesikari 2009	<p>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. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2009 Apr;28(4 Suppl):S66-76.</p> <p>Study No.: 105553 (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. Źródło: http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/7807b63e-60b8-4a0a-9ce3-b2af84263b31 [dostęp: 16.10.2013]</p> <p>Study No.: 107046 (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. Źródło: http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/a7ac1083-e3e4-4c4d-98c5-af90aa4ae872 [dostęp: 16.10.2013]</p>	II A
Wysocki 2009	<p>Wysocki J, Tejedor JC, 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. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2009 Apr;28(4 Suppl):S77-88.</p> <p>Study No.: 107005 (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. Źródło: http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/acb9e8fb-6bef-4be1-b32c-3185de113ff2 [dostęp: 16.10.2013]</p> <p>Study No: 109507 (10PN-PD-DIT-017 BST: 011). Booster vaccination with pneumococcal vaccine GSK 1024850A, a DTPa-combined and MenC or Hib-MenC vaccines. Źródło: http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/467b4210-5418-4a77-b181-0f385f9c94f9 [dostęp: 16.10.2013]</p>	II A

8.15 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dotyczących PHiD-CV wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Chevallier 2009	Chevallier B, Vesikari T, Brzostek J, et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2009 Apr;28(4 Suppl):S109-18.	Skumulowane wyniki bezpieczeństwa z 5 badań klinicznych PHiD-CV.
Knuf 2009	Knuf M, Szenborn L, Moro M, et al. Immunogenicity of routinely used childhood vaccines when coadministered with the 10-valent pneumococcal non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2009 Apr;28(4 Suppl):S97-S108.	Dotyczy tylko aspektów immunologicznych z pięciu randomizowanych badań klinicznych
Lagos 2011	Lagos RE, Muñoz AE, Levine MM, et al. Safety and immunogenicity of the 10-valent pneumococcal nontypeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Chilean children. <i>Hum Vaccin.</i> 2011 May;7(5):511-22.	Dotyczy bezpieczeństwa i immunogenności szczepionki Synflorix® w porównaniu ze szczepionką kontrolną, którą była szczepionka przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A (HAV)
Lucero 2009	Lucero MG, Nohynek H, Williams G, et al. Efficacy of an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine against radiologically confirmed pneumonia among children less than 2 years of age in the Philippines: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2009 Jun;28(6):455-62.	Dotyczy jedenastowalentnej szczepionki eksperymentalnej Sanofi Pasteur, zawierającej serotypy: 1, 4, 5, 7F, 9V, 19F i 23F skoniugowane z toksoidem tężcowym, oraz serotypy 3, 14, 18C i 6B skoniugowane z toksoidem błonicznym.
Nurkka 2011	Nurkka A, Joensuu J, Henckaerts I, et al. Immunogenicity and safety of the eleven valent pneumococcal polysaccharide-protein D conjugate vaccine in infants. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2004 Nov;23(11):1008-14.	Dotyczy bezpieczeństwa i immunogenności szczepionki jedensatowalentnej skoniugowanej z białkiem nośnikowym D <i>Haemophilus influenzae</i> w porównaniu ze szczepionką kontrolną, którą była szczepionka przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Ugpo 2009	Ugpo J, Lucero M, Williams G, et al. Reactogenicity and tolerability of a non-adjuvanted 11-valent diphtheria-tetanus toxoid pneumococcal conjugate vaccine in Filipino children. <i>Vaccine</i> . 2009 May 5;27(20):2723-9.	Dotyczy jedenastowalentnej szczepionki eksperymentalnej Sanofi Pasteur, zawierającej serotypy: 1, 4, 5, 7F, 9V, 19F i 23F skoniugowane z toksoidem tężcowym, oraz serotypy 3, 14, 18C i 6B skoniugowane z toksoidem błonicznym.

8.16 Dane z doniesień konferencyjnych

8.16.1 Przegląd doniesień konferencyjnych dotyczących skuteczności PCV-13

Ze względu na brak badań klinicznych dotyczących skuteczności PCV-13 spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu wykonano przegląd systematyczny doniesień konferencyjnych zaprezentowanych w latach 2011-2013 na europejskich, amerykańskich oraz międzynarodowych konferencjach (na dzień 12.11.2013):

- ESPID - European Society for Paediatric Infectious Disease**,^{131,132}
- IDSA - Infectious Diseases Society of America,^{133,134}
- ISPPD - International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases,¹³⁵
- ICAAC - Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy,^{136,137,138}

Poszukiwano doniesień dotyczących skuteczności PCV-13. Abstrakty wyszukiwano wg słów kluczowych: „pneumococcal vaccine”, „13-valent”, „PCV-13”, „Prevenar 13”, „Prevnar 13”.

8.16.2 Wyniki wyszukiwania

W wyniku systematycznego przeglądu baz abstraktów prezentowanych na ww. konferencjach odnaleziono 64 doniesienia, dotyczące skuteczności PCV-13 po jej wprowadzeniu w Europie oraz innych krajach (Tab. 82). Szczepionkę PCV-13 wprowadzono do masowego stosowania w kilku krajach europejskich (Niemcy, Hiszpania, Dania i Wielka Brytania), Stanach Zjednoczonych, Kanadzie oraz Urugwaju i Izraelu. Powszechne szczepienie PCV-13 w Niemczech wprowadzono pod koniec 2009 roku w pozostałych krajach w 2010.

Doniesienia konferencyjne najczęściej dotyczą populacyjnych efektów po wprowadzeniu masowego szczepienia przeciwko pneumokokom oszacowanego na podstawie m.in. danych z programów monitorowania IChP, nosicielstwa nosogardłowego, lub analizy szpitalnych baz danych. We wszystkich pracach okres obserwacji po wprowadzeniu PCV-13 wynosi od 6 miesięcy do 1,5 roku.

Wyniki odnalezionych doniesień konferencyjnych wskazują, że wprowadzenie szczepienia PCV-13 spowodowało zmniejszenie nosicielstwa nosogardłowego serotypów szczepionkowych u zdrowych dzieci (Desai 2011, Cohen 2012a) oraz u dzieci z ostrym zapa-

** Abstrakty z konferencji ESPID z 2013 roku na dzień wyszukiwania (12.11.2013) nie były dostępne.

leniem ucha środkowego (Cohen 2011, Dagan 2013a). Wprowadzenie w 2010 roku szczepień PCV-13 spowodowało zmniejszenie zapadalności na IChP spowodowaną przez wszystkie serotypy i serotypy szczepionkowe w grupie dzieci poniżej 2 lat (Andrews 2012, Picazo 2012b, Moore 2012b, van der Linden 2013 i in.), hospitalizacji z powodu zapalenia płuc (Hortal 2012, Gentile 2013) zapalenia ucha środkowego spowodowanego przez serotypy zawarte PCV-7 i jeden serotyp zawarty w PCV-13 (Dagan 2012b). Wyniki wybranych prac przedstawiono w Tab. 81.

8.16.3 Podsumowanie

Odnalezione doniesienia konferencyjne dotyczą pierwszych efektów zaobserwowanych po wprowadzeniu PCV-13 do powszechnego stosowania. W krótkim czasie od wprowadzenia powszechnych szczepień PCV-13 wykazano praktyczną efektywność szczepionki w zapobieganiu IChP, zapaleniu płuc oraz zapaleniu ucha środkowego. Chociaż większość prac wskazuje na skuteczność PCV-13 w zapobieganiu IChP to ze względu na zbyt krótki okres obserwacji (od 0,5 do 1,5 roku) dane te mogą jeszcze nie odzwierciedlać pełnego rzeczywistego wpływu szczepienia na zapadalność na tę chorobę.



Tab. 81. Wyniki wybranych doniesień konferencyjnych dotyczących skuteczności PCV-13.

Kod abstraktu	Konferencja	Kraj	Schemat szczepienia	Rok wprowadzenia powszechnego szczepienia PCV-13	Wyniki
Andrews 2012 ¹³⁹	ISPPD 2012	Wielka Brytania	2+1	kwiecień 2010	<p>Efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotypy zawarte tylko w PCV-13 i jeden serotyp reagujący krzyżowo z serotypami szczepionkowymi wyniosła:</p> <ul style="list-style-type: none">- u dzieci w wieku do 1 roku - po 1 dawce 55% (95%CI: -11; 72),- u dzieci w wieku do 1 roku - po 2 dawkach 80% (95%CI: 38; 84),- u dzieci w wieku powyżej 1 roku - po 1 dawce 73% (95%CI: 37; 88). <p>Istotną efektywność, po co najmniej jednej dawce PCV-13, w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotypy szczepionkowe stwierdzono wobec:</p> <ul style="list-style-type: none">- serotypu 7F 84% (95%CI: 56; 94),- serotypu 19A 75% (95%CI: 42; 89). <p>Efektywność pełnego schematu szczepienia 2+1 nie mogła być oszacowana, ze względu na zbyt krótki okres obserwacji.</p>

*Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Kod abstraktu	Konferencja	Kraj	Schemat szczepienia	Rok wprowadzenia powszechnego szczepienia PCV-13	Wyniki
Ben-Shimol 2013 ¹⁴⁰	IDSA 2013	Izrael	2+1	październik 2010	Na podstawie danych z ogólnonarodowego, prospektywnego, populacyjnego, aktywnego badania zainicjowane w 1989 roku oceniono wpływ szczepionek PCV-7 i PCV-13 na zapadalność na IChP u dzieci w wieku < 5 lat w latach 2003 – 2013. Zapadalność na IChP spadła o 38% i 71% odpowiednio w okresie stosowania szczepionki PCV-7 (2009-2010) i PCV-13 (2012-2013) względem lat 2003-2008. Redukcja zapadalności na IChP spowodowanej przez siedem serotypów zawartych w PCV-7 i PCV-13 oraz serotyp 6A, wyniosła 90% w roku 2012 względem średniej zapadalności w latach 2003-2008. Redukcja zapadalności na IChP spowodowanej przez serotypy 1, 3, 5, 7F i 19A łącznie oraz przez serotypy nieszczepionkowe wyniosła odpowiednio 57% i 84% w roku 2012 względem średniej zapadalności w latach 2003-2008.
Bruce 2012 ¹⁴¹	ISPPD 2012	Stany Zjednoczone (Alaska)	3+1	marzec 2010	Wpływ na zapadalność na IChP oceniono w populacji dzieci w wieku <5 lat, 18 miesięcy po wprowadzeniu powszechnego szczepienia PCV-13. Odsetek przypadków IChP spowodowanych przez serotypy szczepionkowe zmniejszył się o 22% w porównaniu do okresu przed wprowadzeniem PCV-13. Zapadalność na IChP spowodowaną przez wszystkie serotypy i serotypy szczepionkowe u dzieci w wieku poniżej 5 lat spadła o odpowiednio 70,8% (p<0,001) i 81,9% (p<0,001). Wśród dzieci będących rdzennymi mieszkańcami Alaski zapadalności te zmniejszyły się o odpowiednio 71,4% (p<0,001) i 76,1% (p<0,001).

Kod abstraktu	Konferencja	Kraj	Schemat szczepienia	Rok wprowadzenia powszechnego szczepienia PCV-13	Wyniki
Dagan 2012a ¹⁴²	ICAAC 2012	Izrael	2+1	październik 2010	Na podstawie danych pochodzących z jednego ośrodka medycznego w Izraelu, oszacowano wpływ szczepienia PCV na częstość występowania nawracającego lub nie poddającego się leczeniu, zapalenia ucha środkowego, spowodowanego przez serotypy <i>S. pneumoniae</i> odporne na leczenie (6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F). Analizowano dane dotyczące przypadków ZUS u dzieci w wieku < 2 lat od lipca 2004 do czerwca 2012 roku. Po wprowadzeniu PCV-7 w 2009 a następnie PCV-13 w 2010 roku do narodowego programu szczepień przeciwko pneumokokom zaobserwowano stałą redukcję przypadków ZUS spowodowanych przez serotypy odporne na leczenie. W latach 2009-2012 w porównaniu z latami 2004-2007 zaobserwowano zmniejszenie przypadków ZUS spowodowanych przez <i>S. pneumoniae</i> odporne na leczenie penicyliną, erytromycyną oraz penicyliną i erytromycyną łącznie o odpowiednio 61%, 53% i 48% ($p < 0,001$ dla każdego z porównań).
Dagan 2012b ¹⁴³	IDSA 2012	Izrael	2+1	październik 2010	Wskaźnik współczynników zapadalności na zapalenie ucha środkowego był istotnie mniejszy u dzieci w wieku poniżej 2 lat w okresie po wprowadzeniu szczepionek PCV-7 i PCV-13 (lipiec 2009 – czerwiec 2012) w stosunku do okresu przedszczepionkowego (lipiec 2004 – czerwiec 2008) i wyniósł IRR=0,69/1000 (95%CI: 0,45; 0,93). Wprowadzenie szczepionki PCV-7 a następnie PCV-13 spowodowało zmniejszenie zapadalności na zapalenie ucha środkowego bez względu na przyczynę oraz spowodowanego przez serotypy zawarte w PCV-7 + jeden serotyp PCV-13 (6A) o odpowiednio 31% i 75%. Ograniczenie zapadalności na zapalenie ucha środkowego mogło być związane z wprowadzeniem powszechnego szczepienia PCV-13. Ze względu na krótki okres od wprowadzenia szczepionki konieczna jest dalsza obserwacja.

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Kod abstraktu	Konferencja	Kraj	Schemat szczepienia	Rok wprowadzenia powszechnego szczepienia PCV-13	Wyniki
Dagan 2013a ¹⁴⁴	IDSa 2013	Izrael	2+1	październik 2010	Nosicielstwo nosowogardłowe serotypów zawartych w PCV-7 oraz serotypu 6A uległo zmniejszeniu o 75% u dzieci w wieku < 2 lat po 3 latach od wprowadzenia szczepienia PCV-7. Nosicielstwo serotypów 1, 3, 5, 7F, 19A uległo redukcji o 65% 2 lata po wprowadzaniu szczepienia PCV-13. Redukcja nosicielstwa w latach 2009-2013 korelowała ze zmniejszeniem zapadalności na OZUŚ powodowanej przez serotypy zawarte w PCV-7 oraz serotyp 6A, serotyp 19A, przez serotypy 1, 3, 5 i 7F.
Gentile 2013 ¹⁴⁵	ICAAC 2013	Argentyna	2+1	styczeń 2012	Autorzy opisali wyniki prospektywnego badania populacyjnego, do którego włączono dzieci w wieku < 5 lat, po wprowadzeniu szczepionki PCV-13 do krajowego programu szczepień z danymi z lat 2003-2005. Po roku od wprowadzenia szczepionki PCV-13 zaobserwowano istotną redukcję przypadków potwierdzonego zapalenia płuc, głównie u niemowląt w wieku < 1 roku (33,9%) w porównaniu z wcześniejszymi latami. Oszacowana efektywność szczepionki PCV-13 w zapobieganiu zapaleniu płuc u dzieci w wieku < 5 lat wyniosła 26,9% (95%CI: 10,4; 40,4).
Hortal 2012 ¹⁴⁶	ISPPD 2012	Urugwaj	2+1	kwiecień 2010	Współczynnik hospitalizacji z powodu zapalenia płuc u dzieci w wieku poniżej 2 lat zmniejszył się o 69% w okresie od wprowadzeniu PCV-13 do czerwca 2011 w porównaniu z okresem przed wprowadzeniem szczepionki.

Kod abstraktu	Konferencja	Kraj	Schemat szczepienia	Rok wprowadzenia powszechnego szczepienia PCV-13	Wyniki
Lambertsen 2012 ¹⁴⁷	ISPPD 2012	Dania	2+1	maj 2010	Odsetek przypadków IChP spowodowanej przez serotypy zawarte tylko w PCV-13 u dzieci w wieku poniżej 5 lat wzrósł o 63% w roku 2011 w stosunku do lat 2000-2007. Jednocześnie zaobserwowano spadek ogólnej liczby przypadków IChP o 67%. W roku 2011 (po wprowadzeniu PCV-13) odsetek IChP spowodowanej przez serotyp 1 (zawarty w PCV-13) był największy spośród wszystkich serotypów i wyniósł 41%. Żadne z dzieci z IChP spowodowanym przez ten serotyp nie było zaszczepione PCV-13.
Moore 2012b ¹⁴⁸	ISPPD 2012	Stany Zjednoczone	3+1	marzec 2010	Na podstawie danych aktywnego monitorowania bakteriologicznego (<i>Active Bacterial Core Surveillance, ABCs</i>) u dzieci w wieku poniżej 2 lat stwierdzono istotne zmniejszenie zapadalności na IChP bez względu na przyczynę i IChP spowodowaną przez serotypy szczepionkowe po 6 miesiącach od wprowadzenia PCV-13. Zapadalność na IChP spowodowaną przez serotypy szczepionkowe spadła w czwartym kwartale 2010 i pierwszym kwartale 2011 względem lat 2006-2008 o odpowiednio 64,7% i 50,0% ($p < 0,0025$). Efekt ten był spowodowany głównie zmniejszeniem zapadalności na IChP spowodowaną przez serotypy 7F i 19A, dla których redukcja wyniosła odpowiednio 86% i 87%.
Picazo 2012a ¹⁴⁹	ISPPD 2012	Hiszpania	2+1	czerwiec 2010	Zapadalność na IChP spowodowaną przez serotypy szczepionkowe zawarte wyłącznie w PCV-13, u dzieci w wieku poniżej 15 lat, spadła o 34,9% ($p < 0,001$) w okresie do kwietnia 2011 roku, w porównaniu do okresu przed wprowadzeniem PCV-13 (2007- kwiecień 2010). Największy spadek zapadalności zaobserwowano wobec IChP spowodowanej przez serotyp 1 i serotyp 19A - odpowiednio o 37% i 28%.

*Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Kod abstraktu	Konferencja	Kraj	Schemat szczepienia	Rok wprowadzenia powszechnego szczepienia PCV-13	Wyniki
Picazo 2012b ¹⁵⁰	ISPPD 2012	Hiszpania	2+1	czerwiec 2010	Zapadalność na IChP u dzieci w wieku poniżej 2 lat oraz poniżej 15 lat spadła o odpowiednio 43,3% ($p<0,01$) i 33,6% ($p<0,001$) w ciągu około roku od wprowadzenia PCV-13 w porównaniu do okresu 2007-kwiecień 2010. W grupach wiekowych od 2 do 5 lat oraz od 5 do 15 nie zaobserwowano istotnego zmniejszenia zapadalności na IChP.
Van Der Linden 2012b ¹⁵¹	ESPID 2012	Niemcy	3+1	grudzień 2009	W okresie od lipca do grudnia 2011 odnotowano 6 przypadków IChP spowodowanej przez serotypy zawarte tylko w PCV-13 w porównaniu do 28 przypadków w okresie od lipca do grudnia 2010, co odpowiadało 78% redukcji. Największą redukcję zaobserwowano dla przypadków IChP spowodowanej przez serotyp 19A.
Van der Linden 2013 ¹⁵²	ICAAC 2013	Niemcy	3+1	grudzień 2009	Dane dotyczące przypadków IChP u dzieci i dorosłych, zebrane w okresie 7 lat od rozpoczęcia szczepień szczepionkami PCV wskazują, że od lipca 2012 roku do marca 2013 roku odnotowano jedynie 14 przypadków IChP spowodowanej przez serotypy zawarte w PCV-13 w porównaniu do okresu z lat 2009-2010. Redukcja przypadków IChP spowodowanych przez serotypy 1 3 7F i 19A wyniosła odpowiednio: 15%, 57%, 85% i 60%.



Tab. 82. Zestawienie doniesień konferencyjnych dotyczących skuteczności PCV-13.

Kod abstraktu	Konferencja	Autorzy i tytuł	Kraj
Gentile 2013	ICAAC 2013	Gentile A, Bakir J, Bialorus L, et al. Introduction of the PCV13 in Argentina: Assessment of effectiveness to prevent Consolidated Pneumonia In Children. Presentation B-497	Argentyna
Kury 2012	ISPPD 2012	Kury CM, Silva RM, Daneluz L, et al. Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines 7 and 13-Valent in the Municipality of Campos-Rj, Correlating with no Occurrence of Pneumococcal Meningitidis.	Brazylia
Lambertsen 2012	ISPPD 2012	Lambertsen L, Ingels H, Valentiner-Branth P, et al. Nationwide Surveillance of Invasive Pneumococcal Disease in Denmark Four Years After Introduction of Pneumococcal Conjugate-Vaccine in the Childhood Immunisation Programme.	Dania
Cohen 2011	ICAAC 2011	Cohen R, Levy C, Bingen E, et al. Impact of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) on Nasopharyngeal (NP) Flora in Children with Acute Otitis Media (AOM).	Francja
Cohen 2012a	ICAAC 2012	Cohen R, Levy C, Bingen E, et al. Nasopharyngeal Carriage in Healthy Children before and after 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine implementation.	Francja
Cohen 2012b	ISPPD 2012	Cohen R, Levy C, Bingen E, et al. 10 Years Of Pneumococcal Carriage Surveillance In Children: Trends Before And After 7 Then 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines.	Francja

*Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Kod abstraktu	Konferencja	Autorzy i tytuł	Kraj
Levy 2012	ICAAC 2012	Levy C, Varon E, Bingen E, et al. Effect of 7-valent and 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal Meningitis in French Children under 2 years.	Francja
Kafalidis 2012	ESPID 2012	Kafalidis G, Agrogianni X, Karakaidos D, et al. Incidence Of Childhood Pneumococcal Pneumonia In Hellenic Population In The Post Vaccination Era.	Grecja
Michailidou 2012	ISPPD 2012	Michailidou E, Kontaxi E, Papadimitriou E, et al. Invasive Pneumococcal Disease In Children Before And After The Introduction Of Pneumococcal Conjugate Vaccine In Northern Greece: A Hospital Experience.	Grecja
Syriopoulou 2012	ESPID 2012	Syriopoulou V, Syrogiannopoulos GA, Georgakopoulou T, et al. Serotype Distribution And Antimicrobial Susceptibility Of Streptococcus Pneumoniae Following Introduction Of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) In Greece.	Grecja
García Cenoz 2012	ESPID 2012	García Cenoz M, Guevara M, Castilla J, Barricarte A. Impact of Conjugate Vaccines on Invasive Pneumococcal Disease In Children < 2 Years In Navarra, Spain (2007-2011).	Hiszpania
Gutiérrez Rodríguez 2012	ESPID 2012	Gutiérrez Rodríguez MA, Ordobás Gavín M, Arce Arnáez A, et al. Decrease of Invasive Pneumococcal Disease in Children Younger than 2 Years in the Region of Madrid (Spain), 2008-2010.	Hiszpania



Kod abstraktu	Konferencja	Autorzy i tytuł	Kraj
Pardo-Sanchez 2012	ESPID 2012	Pardo-Sanchez F, Garcia-Magan C, Martinon-Torres N, et al. Early Impact of a Universal Immunization Program with the 13-Valent Conjugate Pneumococcal Vaccine in Santiago De Compostela Area (Spain).	Hiszpania
Picazo 2012a	ISPPD 2012	Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, et al. Serotype Distribution of Invasive Pneumococcal Disease Cases After the Introduction of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (Pcv13) in Children in Madrid.	Hiszpania
Picazo 2012b	ISPPD 2012	Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, et al. First Impact Data of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) on Invasive Pneumococcal Disease in Children in Madrid, 2010-2011 (Heracles Study).	Hiszpania
Ben-Shimol 2013	IDSA 2013	Ben-Shimol S, Greenberg D, et al. Invasive Pneumococcal Disease (IPD) in Young Children in Israel shortly after Sequential Introduction of PCV7 followed by PCV13. Poster Abstract Session. Poster 442.	Izrael
Dagan 2012a	ICAAC 2012	Dagan R, Givon-Lavi N, Leibovitz E, et al. Rapid Reduction in the Incidence of Culture-Positive Nonsusceptible Streptococcus pneumoniae (NSSP) Otitis Media (ADM) Following Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines (PCVs) in Southern Israel.	Izrael
Dagan 2012b	IDSA 2012	Dagan R, Givon-Lavi N, Leibovitz E, et al. Incidence Dynamics of Culture-Proven Otitis Media 4 Years before and 3 Years after Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines (PCVs) in Southern Israel.	Izrael

*Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

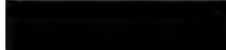
Kod abstraktu	Konferencja	Autorzy i tytuł	Kraj
Dagan 2013a	IDSA 2013	Dagan R, Greenberg D, et al. Trends in Serotype-Specific Pneumococcal Carriage in Children Visiting Emergency Room (PER) Post PCV7 and PCV13 Introduction Correlate with Trends in Serotype-Specific Otitis Media Incidence (OM). Poster Abstract Session: 445.	Izrael
Dagan 2013b	ICAAC 2013	Dagan R, Ben-Shimol S, Greenberg D, et al. PCV13 Has an Additional Impact Beyond that of PCV7 on Incidence and Antibiotic-Resistance in Otitis Media (OM) in Children <2 Years. Presentation G-1451.	Izrael
Green 2013	IDSA 2013	Green K, Rudnick W, Shigayeva A. Impact of a 13-valent Conjugant Pneumococcal Vaccine Program on Rates of Invasive Pneumococcal Disease, Toronto, Canada. Poster Abstract Session: 447.	Kanada
McGeer 2011	ICAAC 2011	McGeer A, Rudnick W, Wong K, et al. Early Impact Of PCV10/PCV13 Vaccine Program on Invasive Pneumococcal Disease (IPD) in Toronto, Canada.	Kanada
McGeer 2012	IDSA 2012	McGeer A, Rudnick W, Wong K, et al. Evolution of Pediatric Invasive Pneumococcal Disease (IPD) after Implementation of a Routine Infant 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccination Program.	Kanada
Vanderkooi 2012	ISPPD 2012	Vanderkooi OG, Ricketson LJ, Scheifele DW, et al. Serotype-Specific Trends in Pneumococcal Nasopharyngeal (Np) Colonization Before And After PCV7 And PCV13 Vaccine Programs In Calgary, Canada.	Kanada
Albert 2012	ESPID 2012	Albert JM, Aleyadi N. Impact Of The Pneumococcal Conjugate Vaccines Pcv-7 And Pcv-13 One Burden Of Invasive Pneumococcal Disease In Kuwait: B-Year Overview	Kuwejt



Kod abstraktu	Konferencja	Autorzy i tytuł	Kraj
Van Der Linden 2011	ICAAC 2011	Van Der Linden M, Von Kries R, Rückinger S, et al. First Effects of Immunization with Higher Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in German Children on Numbers of Reported Invasive Pneumococcal Disease (IPD) Cases.	Niemcy
Van Der Linden 2012a	ISPPD 2012	Van Der Linden M, Imöhl M. Effects Of Immunization With Higher Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines In German Children On Numbers Of Reported Ipd Cases.	Niemcy
Van Der Linden 2012b	ESPID 2012	Van Der Linden M, Von Kries R, Imöhl M. Effects of Immunization With Higher Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in German Children on Numbers of Reported IPD Cases (1997-2012).	Niemcy
Van Der Linden 2012c	ICAAC 2012	Van Der Linden M, von Kries R, Imöhl M, et al. Effects of three Years of Immunization with Higher Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Serotype Distributions among Reported IPD Cases in German Children and Adults.	Niemcy
van der Linden 2013	ICAAC 2013	van der Linden M, Perniciaro SR, Imöhl M. Effects of 4 Years of Immunization with Higher Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in German Children and Adults. Presentation G-1452.	Niemcy
Weiß 2012	ESPID 2012	Weiß S, Van Der Linden M, Falkenhorst G, et al. Four Years Pneumococcal Conjugate Infant Vaccination in Germany: Impact on Incidence of Invasive Infections and Serotype Distribution in Children.	Niemcy
Becker-Dreps 2013	IDSA 2013	Becker-Dreps S, Amaya E, et al. Impact of a pediatric PCV-13 immunization program on hospitalizations and outpatient visits for pneumonia in Nicaragua. Poster Abstract Session. Poster 448.	Nikaragua

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

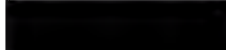
Kod abstraktu	Konferencja	Autorzy i tytuł	Kraj
Aguiar 2012	ICAAC 2012	Aguiar S, Horacio A, Diamantino-Miranda J, et al. Impact of Two years of Non-Universal Pediatric Use of the 13-Valent Conjugate Vaccine (PCV13) in Portugal.	Portugalia
Cavaco 2012	ESPID 2012	Cavaco H, Barros A, Leitão H, et al. Impact Of Immunization With Pneumococcal Conjugate Vaccines In Madeira.	Portugalia
Bruce 2011	IDSA 2011	Bruce M, Wenger J, Zulz T, et al. Invasive Pneumococcal Disease in Alaska: Impact of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine.	Stany Zjednoczone
Bruce 2012	ISPPD 2012	Bruce M, Wenger J, Zulz T, et al. Invasive Pneumococcal Disease (IPD) in Alaska Children: Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13).	Stany Zjednoczone
Desai 2011	IDSA 2011	Ankita P. Desai, MD ^{1,4} , Dolly Sharma, MD ⁶ , Emily Crispel, et al. Pneumococcal (Sp) Nasopharyngeal Carriage In Children In Atlanta, Georgia In The Post-PCV13 Era.	Stany Zjednoczone
Farnham 2013	IDSA 2013	Farnham A, Zimmerman C, et al. Invasive Pneumococcal Disease after the Introduction of 13-Valent Conjugate Vaccine in Children, New York City, 2007-2012. Poster Abstract Session: 444.	Stany Zjednoczone
Hulten 2012	IDSA 2012	Hulten KG, Kaplan SL, Lamberth LB, et al. Analysis of pediatric invasive <i>S. pneumoniae</i> serotype 19A isolates pre and post PCV-13.	Stany Zjednoczone
Jacobs 2011	ICAAC 2011	Jacobs MR, Bajaksouzian S, Good CE, et al. Evolution of Streptococcus pneumoniae Serotypes Following Introduction of the 13-valent Conjugate Pneumococcal Vaccine.	Stany Zjednoczone



Kod abstraktu	Konferencja	Autorzy i tytuł	Kraj
Jordan-Villegas 2012	IDSA 2012	Jordan-Villegas A, Gaviria-Agudelo C, Garcia CG, et al. The Effect of the Thirteen valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV-13) on the Incidence of Invasive Pneumococcal Disease (IPD) at Children's Medical Center Dallas (CMCD).	Stany Zjednoczone
Kaplan 2011	IDSA 2011	Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Romero JR, et al. Early Trends for Invasive Pneumococcal Infections in Children Following the Introduction of the 13-Valent Pneumococcal Vaccine	Stany Zjednoczone
Kaplan 2013	IDSA 2013	Kaplan SL, Barson WJ, et al. Multicenter Surveillance of Streptococcus pneumoniae isolates from middle ear cultures in the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Era. Oral Abstract Session: 676.	Stany Zjednoczone
Mclaughlin 2013	IDSA 2013	Mclaughlin JM, Kaplan SL, et al. Age-specific Reductions in the Proportion of Pediatric Invasive Pneumococcal Disease Caused by Serotype 19A and Other PCV13 Serotypes, 2008-2011. Poster Abstract Session. Poster 443.	Stany Zjednoczone
Moore 2012a	IDSA 2012	Moore M, Link-Gelles R, Farley MM, et al. Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Invasive Pneumococcal Disease, U.S, 2010-11.	Stany Zjednoczone
Moore 2012b	ISPPD 2012	Moore M, Link-Gelles R, Farley M, et al. Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (Pcv13) on Invasive Pneumococcal Disease (IPD), U.S, 2010-11.	Stany Zjednoczone
Pelton 2012	ICAAC 2012	Pelton SI, Yildirim I, Hsu K, et al. Incidence of Invasive Pneumococcal Disease in Children Declines Further Following PCV13 Introduction.	Stany Zjednoczone

*Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Kod abstraktu	Konferencja	Autorzy i tytuł	Kraj
Pichichero 2012	ISPPD 2012	Pichichero M, Casey JR, et al. Efficacy Of Pcv13 In Prevention Of Aom And Np Colonization In Children: First Year Of Data From The Us.	Stany Zjednoczone
Simonsen 2013	IDSA 2013	Simonsen L, Klugman K, et al. Reductions in Invasive and non-invasive pneumo-related US Hospital Admissions only Two Years after PCV13 Introduction: Evidence of Substantial Direct and Indirect (Herd) Benefits. Oral Abstract Session: LB-3.	Stany Zjednoczone
Swanson 2012	IDSA 2012	Swanson DS and Harrison CJ. Temporal Trends in Pediatric Invasive Pneumococcal Disease.	Stany Zjednoczone
Weatherholtz 2012	ISPPD 2012	Weatherholtz RC, Grant LR, Kassa HT, et al. Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on a Population at High Risk for Pneumococcal Disease.	Stany Zjednoczone
Yildirim 2011	IDSA 2011	Yildirim I, Hsu K, Stevenson A, et al. Invasive pneumococcal disease in Massachusetts children following introduction of PCV-13.	Stany Zjednoczone
Yildirim 2012	ISPPD 2012	Yildirim I, Silverio A, Hsu K, Pelton S. Invasive Pneumococcal Disease (IPD) Surveillance In Massachusetts: Evolving Impact Of Pcv13 In Children < 2 Years Of Age	Stany Zjednoczone
Algorta 2012	ESPID 2012	Algorta G, Cedres A, Sobrero H, et al. Pneumococcal Meningitis Before And After Pneumococcal Conjugate Vaccine, 7 And 13 Valent Universal Vaccination. 2001-2011 Montevideo, Uruguay.	Urugwaj
Amorin 2012	ESPID 2012	Amorin B, Algorta G, Sobrero H, et al. Invasive Pneumococcal Diseases in Neonates Before and After Universal Vaccination With Pneumococcal Conjugated Vaccine 7 and 13 Valent, Uruguay.	Urugwaj



Kod abstraktu	Konferencja	Autorzy i tytuł	Kraj
García Gabarrot 2012	ISPPD 2012	García Gabarrot G, Pérez Giffoni G, López Vega M, et al. Invasive Pneumococcal Disease Following the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines in Uruguay.	Urugwaj
Hortal 2012	ISPPD 2012	Hortal M, Estevan M, Laurani H, et al. Decline in Pediatric Pneumonia Hospitalizations Following PCV7 And PCV13 Introduction in Uruguay.	Urugwaj
Machado 2012	ISPPD 2012	Machado M, Kouyoumdjian G, Marquez S, et al. Complicated Pneumonia In Children 0-14 Years Of Age After The Introduction Of Pneumococcal Conjugated Vaccines (Pcv7/13). Hospital Pereira Rossell-Uruguay 1/1/2010-31/9/2011.	Urugwaj
Pirez 2012	ESPID 2012	Pirez MC, Algorta G, Chamorro F, et al. Community Acquired Pneumonia Etiology in the Era of H.Influenzae and S.Pneumoniae Conjugated Vaccines. Centro Hospitalario Pereira Rossell, Uruguay 2003-2011.	Urugwaj
Pirez 2012	ISPPD 2012	Pirez MC, Algorta G, Cedrés A, et al. Impact of Universal Pneumococcal Vaccination (PCV7v/PCV13v) on Hospitalizations for Pneumonia and Meningitis in Children Hospital Pediátrico-Centro Hospitalario Pereira Rossell, Uruguay.	Urugwaj
Sánchez Varela 2012	ISPPD 2012	Sánchez Varela M, Chiarella M, Helios M, et al. Impact Of Children Universal Pneumococcal Vaccination (PCV7v/PCV13v) On Hospitalizations For Pneumonia And Peumococcal Invasive Disease In The British Hospital, Uruguay.	Urugwaj

*Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Kod abstraktu	Konferencja	Autorzy i tytuł	Kraj
Andrews 2012	ISPPD 2012	Andrews N, Kaye P, Slack M, George R, Miller E. Effectiveness of the 13 Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against IPD in England and Wales.	Wielka Brytania
Spencer 2011	ESPID 2011	Spencer DA, Close AJ, Simmister C et al. Impact Of The 13-Valent Pneumococcal Vaccine On The Incidence Of Paediatric Empyema In The North Of England.	Wielka Brytania
Trück 2012	ESPID 2012	Trück J, Tatangeli F, Snape MD, et al. Reactogenicity Of A 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) Booster At Preschool Age Following Infant Immunisation With Pcv-7 Or Pcv-13.	Wielka Brytania



8.17 Skuteczność kliniczna PHiD-CV

Poniżej zestawiono wyniki skuteczności klinicznej szczepionki PHiD-CV oraz szczepionki jedenastowalentnej (11Pn-PD) w porównaniu ze szczepieniem kontrolnym z trzech randomizowanych badań klinicznych: FinIP, COMPAS i POET. Ograniczono się do najważniejszych punktów końcowych, które oceniano również w badaniach skuteczności klinicznej PCV-7. W przypadku badania FinIP ekstrahowano wyniki dotyczące populacji dzieci, które zostały włączone do badania przed 7. miesiącem życia i otrzymały czterodawkowy schemat szczepienia (3+1).

8.17.1 Inwazyjna choroba pneumokokowa

Skuteczność szczepionki PHiD-CV w porównaniu ze szczepieniem kontrolnym w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej oceniano w dwóch badaniach: FinIP i COMPAS. Dane dotyczące skuteczności szczepionki w zapobieganiu IChP powodowanej przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* oraz bez względu na serotyp *S. pneumoniae* przedstawiono odpowiednio w Tab. 83 i Tab. 84.

Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna

Tab. 83. Skuteczność szczepionki PHiD-CV w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae*; dane z pierwotnych badań klinicznych.

Badanie	PHiD-CV			Przypadków/ 100000 osobolat	Osobolat	Kontrola			Przypadków/ 100000 osobolat	Osobolat	Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p*
	n	N	%			n	N	%				
FinIP (Palmu 2013, schemat 3+1, populacja ITT ^{††})	0	10273**	0	0	21502	12	10201**	0,12%	56,4	21292	100% (83; 100)	<0,0001 **
COMPAS (schemat 3+1, populacja per-protocol [‡])	0	10211	0	0	25255	16	10140	0,16%	157,8	25045	100% (74,29; 100)	bd

* Podano za artykułem źródłowym
bd – brak danych w artykule źródłowym, nie wyliczono ze względu na odmienność metod statystycznych stosowanych w artykule źródłowym i programie RevMan.
**na podstawie opublikowanych wyników badania na stronie producenta szczepionki – badanie 111442²⁵
†† okres obserwacji w populacji ITT rozpoczął się od momentu podania 1. dawki szczepionki i dotyczył dzieci włączonych do badania w wieku < 7 mies.
‡ okres obserwacji rozpoczął się od 2. tyg. po otrzymaniu ostatniej dawki cyklu podstawowego



Tab. 84. Skuteczność szczepionki PHiD-CV w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez jakiegokolwiek serotypy *S. pneumoniae*; dane z pierwotnych badań klinicznych.

Badanie	PHiD-CV			Przypadków/ 100000 osobolat	Osobolata	Kontrola			Przypadków/ 100000 osobolat	Osobolata	Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p*
	n	N	%			n	N	%				
FinIP (111442, schemat 3+1, populacja ITT ^{††})	0	10273	0	0,0	21502	14	10201	0,14%	65,7	21294	100% (85,6; 100)	bd
COMPAS (schemat 3+1, populacja per-protocol [‡])	6	10211	0,06%	58,8	25244	17	10140	0,17%	167,7	25043	64,95% (11,1; 86,2)	bd

* Podano za artykułem źródłowym
bd – brak danych w artykule źródłowym, nie wyliczono ze względu na odmienność metod statystycznych stosowanych w artykule źródłowym i programie RevMan.
^{††} okres obserwacji w populacji ITT rozpoczynał się od momentu podania 1. dawki szczepionki i dotyczył dzieci włączonych do badania w wieku < 7 mies.
[‡] okres obserwacji rozpoczynał się od 2. tyg. po otrzymaniu ostatniej dawki cyklu podstawowego

8.17.2 Zapalenie płuc

Skuteczność szczepionki PHiD-CV w porównaniu ze szczepieniem kontrolnym w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc oceniano w badaniu COMPAS. Dane dotyczące skuteczności szczepionki w zapobieganiu zapaleniu płuc w zależności od swoistości rozpoznania przedstawiono w Tab. 85.



Tab. 85. Skuteczność szczepionki PHiD-CV w zapobieganiu zapaleniu płuc; dane z badania klinicznego COMPAS (populacja per-protocol).

Punkt końcowy	PHiD-CV			Przypadków/ 1000 osobolat	Osobu- lata	Kontrola			Przypad- ków/ 1000 oso- bolat	Osobu- lata	Skuteczność ochronna (95%CI)*	War- tość p*
	n	N	%			n	N	%				
Bakteryjne zapalenie płuc (potwierdzo- ne radiologicznie lub z stężeniem we krwi białka C-reaktywnego ≥ 40 mg/l i bez widocznych zmian w obrazie radio- logicznym)	240	10295	2,3%	23,3	19513	304	10201	3,0%	29,8	19260	22,03% (7,66; 34,17)	0,002
Podobjrzenie zapalenia płuc	2108	10211	20,6%	206,4	21690	2237	10140	22,1%	220,6	21270	7,25% (1,57; 12,61)	bd
Zapalenie płuc z widocznym zagęszcze- niem pęcherzykowym/płynem wysię- kowym w obrazie RTG	181	10211	1,8%	17,7	24972	231	10140	2,3%	22,8	24711	22,38% (5,71; 36,10)	bd
Zapalenie płuc z jakimikółwiek zmiana- mi w obrazie RTG	681	10211	6,7%	66,7	24132	764	10140	7,5%	75,3	23803	11,89% (2,30; 20,53)	bd
Bakteryjne zapalenie płuc związane z pozytywnym testem na obecność wiru- ów	35	10211	0,3%	3,4	25204	39	10140	0,4%	3,8	25006	10,97% (-40,52; 43,59)	bd

*Szczepianka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Punkt końcowy	PHID-CV			Przypadków/ 1000 osobolat	Osobolata	Kontrola			Przypadków/ 1000 osobolat	Osobolata	Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p*
	n	N	%			n	N	%				
Zapalenie płuc ze stężeniem białka C-reaktywnego ≥ 40 mg/l bez względu na zmiany w obrazie RTG	425	10211	4,2%	41,6	24574	499	10140	4,9%	49,2	24287	15,74% (4,11; 25,97)	bd

8.17.3 Zapalenie ucha środkowego

Skuteczność szczepionki PHiD-CV w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego oceniono w dwóch badaniach: FinIP i COMPAS. Ponadto w badaniu POET oceniono skuteczność szczepionki jedenastowalentnej (11Pn-PD) będąca szczepionką prototypową dla szczepionki PHiD-CV w zapobieganiu epizodom ZUŚ. Szczepionka 11Pn-PD zawierała 10 serotypów ujętych obecnie w szczepionce Synflorix® oraz serotyp 3. Nośnikiem w szczepionce dla wszystkich serotypów 11Pn-PD było białko nośnikowe D. W szczepionce Synflorix® serotyp 19F koniugowany był z skoniugowany z toksoidem błoniczym a serotyp 18C z toksoidem tężcowym, a pozostałe serotypy z białkiem nośnikowym D (patrz aneks 8.20).

Dane dotyczące skuteczności szczepionki 11Pn-PD w porównaniu ze szczepieniem kontrolnym w zapobieganiu wystąpieniu pierwszego epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego, spowodowanego przez serotypy szczepionkowe zestawiono w Tab. 86. Dane dotyczące skuteczności klinicznej PHiD-CV i 11Pn-PD odnoszące się do innych punktów końcowych dotyczących zapobiegania zapalenia ucha środkowego przedstawiono w Tab. 87. Metaanalizy wyników badań dotyczących skuteczności szczepienia PHiD-CV i 11Pn-PD w zapobieganiu OZUŚ potwierdzonego klinicznie (bez względu na patogen), powodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae*, serotypy reagujące krzyżowo z serotypami szczepionkowymi, serotypy inne niż szczepionkowe i reagujące krzyżowo oraz OZUŚ powodowane przez *H. influenzae* przedstawiono odpowiednio na Ryc. 45, Ryc. 46, Ryc. 47, Ryc. 48, Ryc. 49.

Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna

Tab. 86. Skuteczność szczepionki PHiD-CV w zapobieganiu wystąpienia pierwszego epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego; dane z badań pierwotnych.

Punkt końcowy	Badanie	PHiD-CV			Przypad- ków/1000 osobolat	Osobolata	Kontrola			Przypad- ków/1000 osobolat	Osobolata	Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p*
		n	N	%			n	N	%				
Populacja ITT													
pierwszy epizod OZUŚ spowodowany przez serotypy szczepionkowe <i>S. Pneumoniae</i>	POET*	64	2489	2,6%	14,2	4507†	132	2479	5,3%	29,8	4430†	52,6% (36,1; 64,9)	0,0104††
Populacja per-protocol													
pierwszy epizod OZUŚ spowodowany przez serotypy szczepionkowe <i>S. Pneumoniae</i>	POET*	57	2455	3958	14,4	3958†	118	2452	4,8%	30,4	3882†	52,6% (35,0; 65,5)	0,0156††
<p>* jedenastowalentna szczepionka prototypowa dla Synflorix®, zawierająca serotypy 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F skoniugowane z białkiem nośnikowym D pochodzącym z bezotczkowych szczepów <i>Haemophilus influenzae</i>^{82,105}</p> <p>† oszacowano na podstawie informacji zawartych w publikacji źródłowej</p> <p>†† wartość p₃₀</p>													



Tab. 87. Skuteczność szczepionki PHiD-CV w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego – pozostałe punkty końcowe; dane z badań pierwotnych.

Punkt końcowy	Badanie	PHiD-CV			Przypad- ków/ 1000 osobolat	Osobolata	Kontrola			Przypad- ków/ 1000 osobolat	Osobolata	Skuteczność ochronna (95 %CI)*	Wartość p*
		n	N	%			n	N	%				
OZUŚ potwierdzone klinicznie (bez względu na patogen)	POET*	333	2455	13,6%	bd	bd	499	2452	20,4%	bd	bd	33,6 % (20,8; 44,3)	< 0,001‡
	COMPAS	204	3010	6,8%	67,8	6720	239	2979	8,0%	80,2	6605	16,1% (-1,1; 30,4)	bd
	FinIP (112529) Schemat 3+1 (populacja ITT)	1163	1846	63,0%	263,9	4407	892	1329	67,1%	289,3	3084	10,0% (1,6; 17,7)	bd
Epizody nawracają- cego OZUŚ (bez względu na patogen)	FinIP (112529) Schemat 3+1 (populacja ITT)	278	1846	15,1%	63,1	4407	191	1329	14,4%	61,9	3084	-0,8% (-21,8; 16,4)	bd

Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna

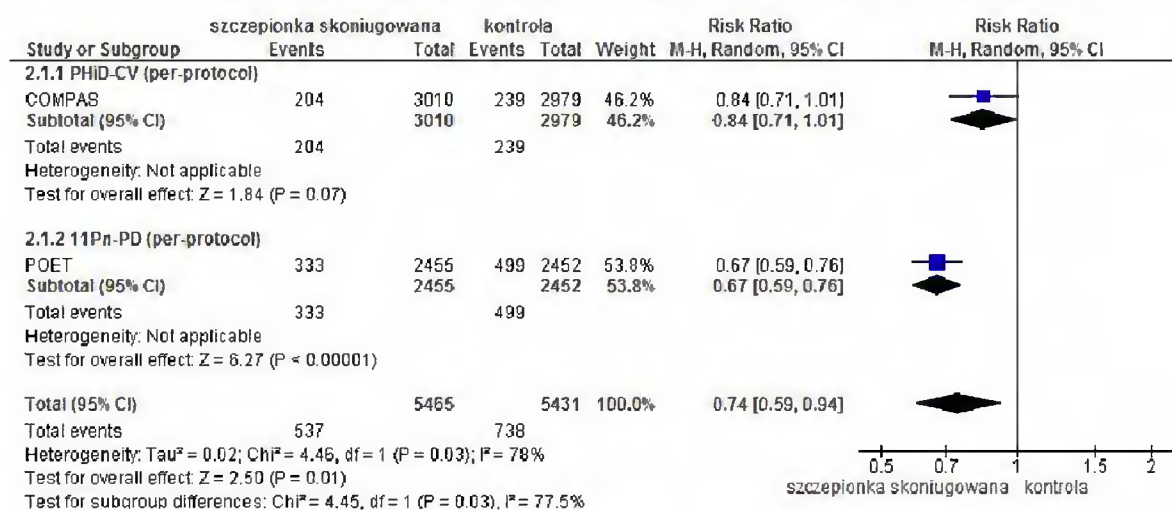
Punkt końcowy	Badanie	PHiD-CV			Przypad- ków/ 1000 osobolat	Osobolata	Kontrola			Przypad- ków/ 1000 osobolat	Osobolata	Skuteczność ochronna (95 %CI)*	Wartość p*
		n	N	%			n	N	%				
Epizody OZUŚ spowodowane serotypami szczepionkowymi <i>S. pneumoniae</i>	POET*	60	2455	2,4%	bd	bd	141	2452	5,8%	bd	bd	57,6% (41,4; 69,3)	< 0,001‡
	COMPAS	6	3010	0,2%	2,0	7049	18	2979	0,6%	6,0	6969	67,1% (17,0; 86,9)	bd
Epizody OZUŚ spowodowane serotypami reagującymi krzyżowo z serotypami szczepionkowymi	POET*	8	2455	0,3%	bd	bd	23	2452	0,9%	bd	bd	65,5% (22,4; 84,7)	0,010‡
	COMPAS	3	3010	0,1%	1,0	7052	4	2979	0,1%	1,3	7000	25,7% (-232,2; 83,4)	bd
Epizody OZUŚ spowodowane <i>S. pneumoniae</i>	POET*	92	2455	3,8%	bd	bd	189	2452	7,7%	bd	bd	51,5% (36,8; 62,9)	<0,001‡
	COMPAS	12	3010	0,4%	4,0	7038	27	2979	0,9%	9,1	6953	56,1% (13,4; 77,8)	bd
Epizody OZUŚ spowodowane seroty-	POET*	23	2455	0,9%	bd	bd	25	2452	1,0%	bd	bd	8,5% (-64,2; 49,0)	0,766‡

Funkcje	Badanie	PHID-CV			Przypad- ków/ 1000 os./rolat	Osoba- data	Kontrola			Przypad- ków/ 1000 os./rolat	Osoba- data	Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość P*
		n	N	%			n	N	%				
pami innymi niż szczepionkowe, czy reagujące krzyżowo ze szczepionkowymi	COMPAS	3	3010	0,1%	1,0	7050	4	2979	0,1%	1,3	7001	25,7% (-231,9; 83,4)	bd
Epizody OZUŚ spo- wodowane przez <i>H. influenzae</i>	POET*	44	2455	1,8%	bd	bd	68	2452	2,8%	bd	bd	35,6% (3,8; 57,0)	0,032†
	COMPAS	12	3010	0,4%	4,0	7043	14	2979	0,5%	4,7	6990	14,99% (-83,78; 60,68)	bd

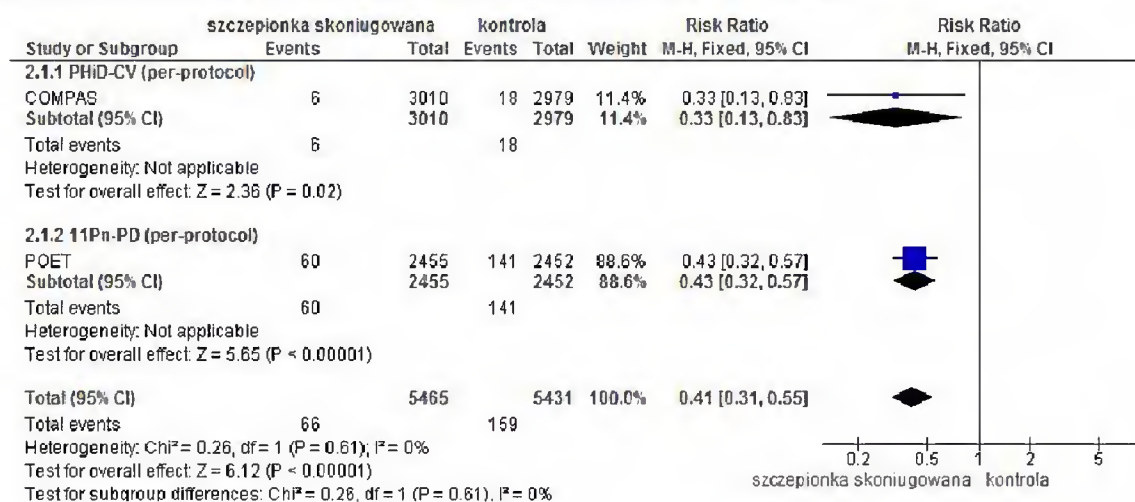
* jedenastowalenna szczepionka prototypowa dla Synflorix®, zawierająca serotypy 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F skoniugowane z białkiem nośnikowym D pochodzącym z bezotczkowych szczepów *Haemophilus influenzae*^{82,105}

† model Cox'a

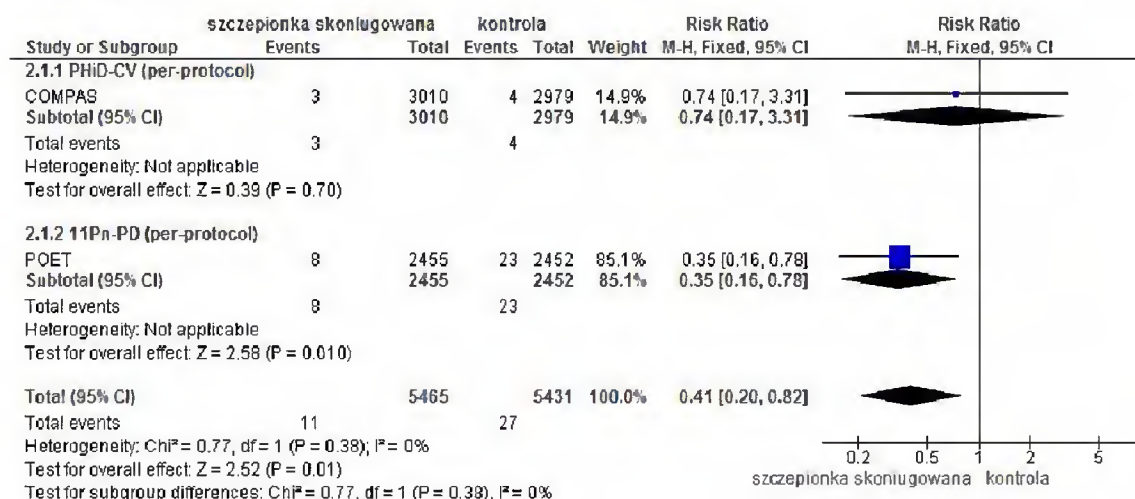
Ryc. 45. Metaanaliza skuteczności szczepionki PHiD-CV i 11Pn-PD w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego potwierdzonego klinicznie, bez względu na patogen cho-robotwórczy w populacji per-protocol; analizowany parametr – ryzyko względne (RR).



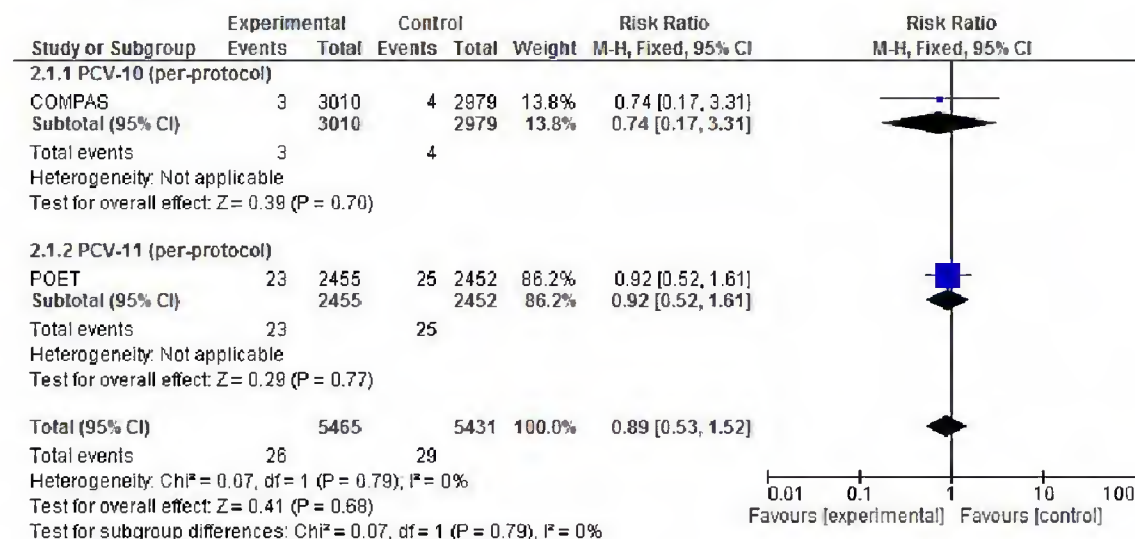
Ryc. 46. Metaanaliza skuteczności szczepionki PHiD-CV i 11Pn-PD w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego powodowanego przez serotypy szczepionkowe, w populacji per-protocol; analizowany parametr – ryzyko względne (RR).



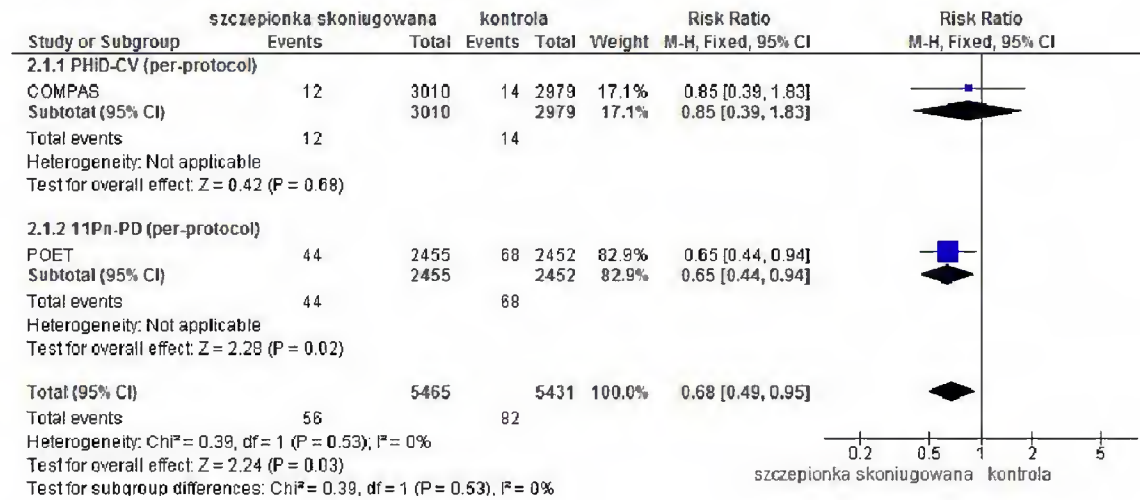
Ryc. 47. Metaanaliza skuteczności szczepionki PHiD-CV i 11Pn-PD w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego powodowanego przez serotypy reagujące krzyżowo z serotypami szczepionkowymi w populacji per-protocol; analizowany parametr - ryzyko względne (RR).



Ryc. 48. Metaanaliza skuteczności szczepionki PHiD-CV i 11Pn-PD w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego powodowanego przez serotypy inne niż reagujące krzyżowo lub szczepionkowe w populacji per-protocol; analizowany parametr - ryzyko względne (RR).



Ryc. 49. Metaanaliza skuteczności szczepionki PHiD-CV i 11Pn-PD w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego powodowanego *H. influenzae* w populacji per-protocol; analizowany parametr – ryzyko względne (RR).



8.18 Bezpieczeństwo szczepionki PHiD-CV

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa PHiD-CV w porównaniu z PCV-7 na podstawie danych zawartych w publikacji badań pierwotnych. Opisano wyniki tylko dla tych punktów końcowych, dla których możliwe było wykonanie porównania pośredniego bezpieczeństwa z PCV-13.

8.18.1 Zdarzenia niepożądane ogółem w okresie okołoszczepionkowym

Poniżej przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego bezpieczeństwa PHiD-CV z PCV-7 dotyczące ryzyka wystąpienia:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych (Tab. 88, Ryc. 50),
- zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia (Tab. 89, Ryc. 51),
- wycofania z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (Tab. 90, Ryc. 52).

Mataanalizy wyników badań wykazały, że ryzyko wystąpienia analizowanych zdarzeń niepożądanych nie różniło się istotnie pomiędzy grupą PHiD-CV w porównaniu z grupą PCV-7 po każdej dawce szczepionki.

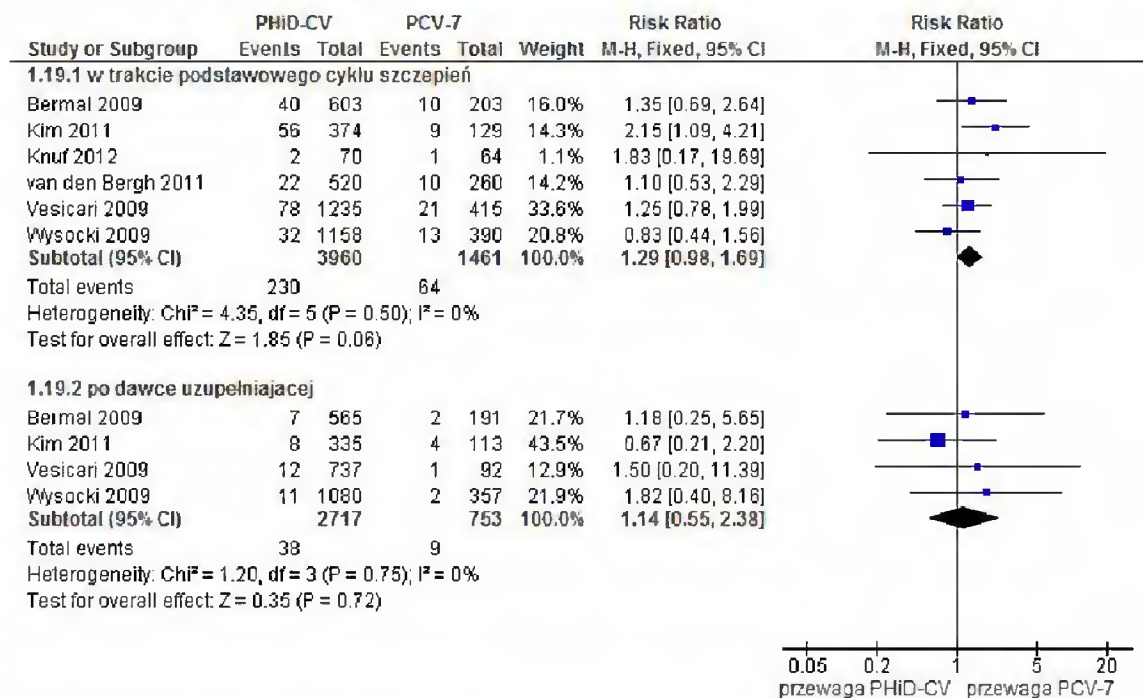
Tab. 88. Bezpieczeństwo PHiD-CV vs PCV-7: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
w trakcie podstawowego cyklu szczepień									
Bermal 2009	40	603	6,6	10	203	4,9	0,501	1,29 (0,98; 1,69) p=0,06	-
Kim 2011	56	374	15,0	9	129	7,0	0,022		
Knuf 2012	2	70	2,9	1	64	1,6	1,000		
van den Bergh 2011	22	520	4,2	10	260	3,8	0,851		
Vesicari 2009	78	1235	6,3	21	415	5,1	0,351		
Wysocki 2009	32	1158	2,8	13	390	3,3	0,562		
po dawce przypominająca									
Bermal 2009	7	565	1,2	2	191	1,0	1,000	1,14 (0,55; 2,38) p=0,72	-
Kim 2011	8	335	2,4	4	113	3,5	0,508		
Vesicari 2009	12	737	1,6	1	92	1,1	1,000		

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Wysocki 2009	11	1080	1,0	2	357	0,6	0,428		

Ryc. 50. Metaanaliza bezpieczeństwa PHiD-CV vs PCV-7: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne.

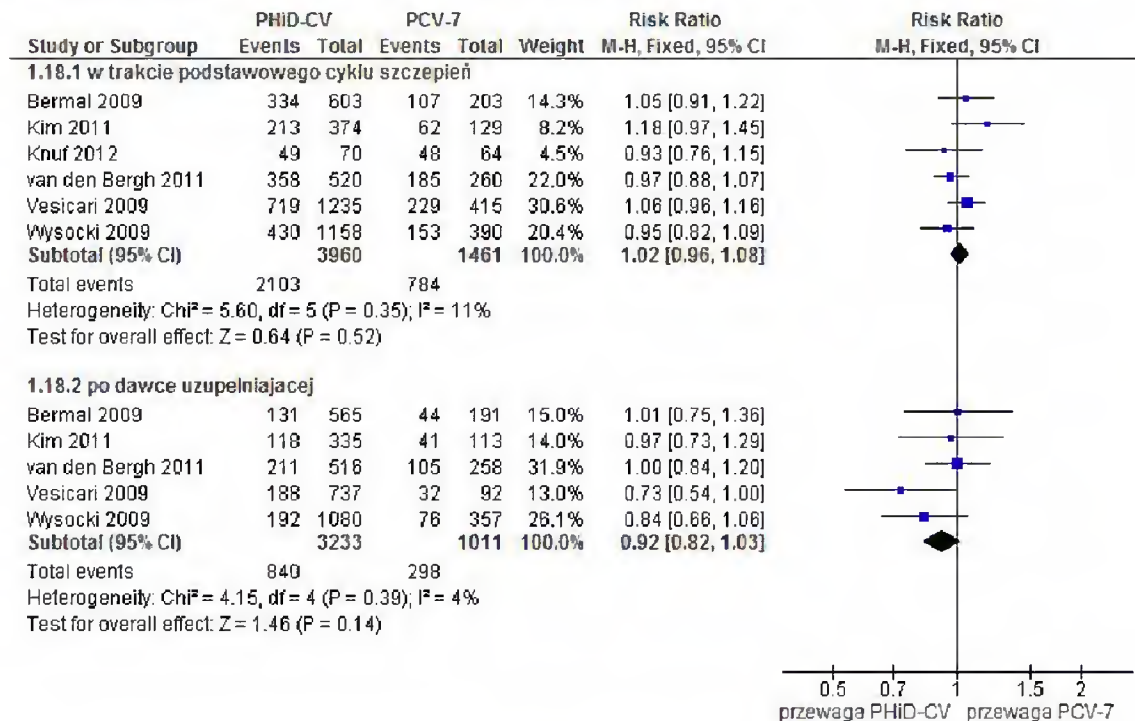


Tab. 89. Bezpieczeństwo PHiD-CV vs PCV-7: zdarzenia niepożądane bez względu na rodzaj. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
po podstawowym cyklu szczepień									
Bernal 2009	334	603	55,4	107	203	52,7	0,507	1,02 (0,96; 1,08) p=0,52	
Kim 2011	213	374	57,0	62	129	48,1	0,080		
Knuf 2012	49	70	70,0	48	64	75,0	0,565		
van den Bergh 2011	358	520	68,8	185	260	71,2	0,509		
Vesicari 2009	719	1235	58,2	229	415	55,2	0,279		
Wysocki 2009	430	1158	37,1	153	390	39,2	0,460		

Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
po dawce przypominająca									
Bermal 2009	131	565	23,2	44	191	23,0	0,966	0,92 (0,82; 1,03) p=0,14	-
Kim 2011	118	335	35,2	41	113	36,3	0,910		
van den Bergh 2011	211	516	40,9	105	258	40,7	0,959		
Vesicari 2009	188	737	25,5	32	92	34,8	0,061		
Wysocki 2009	192	1080	17,8	76	357	21,3	0,140		

Ryc. 51. Metaanaliza bezpieczeństwa PHiD-CV vs PCV-7: zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia. Miara wyników: ryzyko względne.



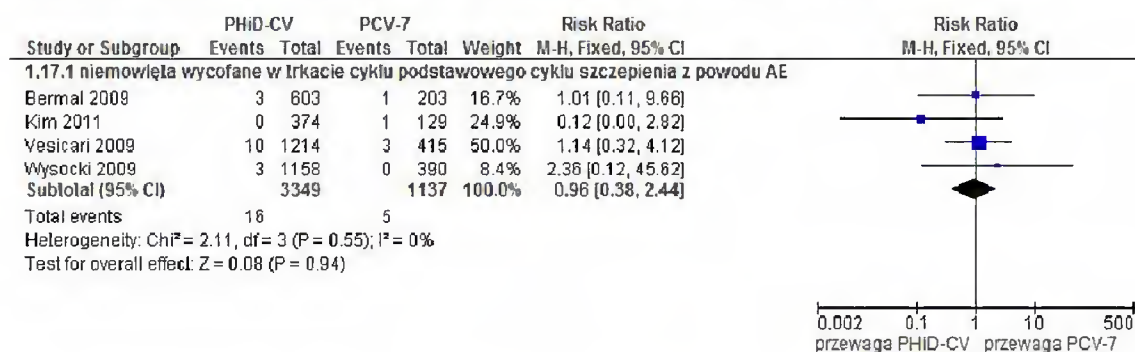
Tab. 90. Bezpieczeństwo PHiD-CV vs PCV-7: wycofanie z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie podstawowego cyklu szczepień. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Bermal 2009	3	603	0,5	1	203	0,5	1,000		-

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Kim 2011	0	374	0,0	1	129	0,8	0,256	0,96 (0,38; 2,44) p=0,94	
Vesicari 2009	10	1214	0,8	3	415	0,7	0,842		
Wysocki 2009	3	1158	0,3	0	390	0,0	0,314		

Ryc. 52. Metaanaliza bezpieczeństwa PHiD-CV vs PCV-7: wycofanie z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Miara wyników: ryzyko względne.



8.18.2 Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia

Poniżej przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego bezpieczeństwa PHiD-CV z PCV-7 dotyczące ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń w miejscu podania szczepionki o jakimkolwiek stopniu nasilenia:

- zaczerwienienia (Tab. 91, Ryc. 53)
- obrzęku (Tab. 92, Ryc. 54),
- tkliwości (Tab. 93 Ryc. 55).

Metaanalizy wyników badań wykazały, że szczepienie PHiD-CV w porównaniu z PCV-7 wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia:

- obrzęku jakiegokolwiek stopnia po dawce 1. i 2. (odpowiednio RR=1,12; 95%CI: 1,03; 1,21 i RR=1,09; 95%CI: 1,01; 1,18),
- tkliwości jakiegokolwiek stopnia po dawce 1., 2., i uzupełniającej (odpowiednio RR=1,17; 95%CI: 1,09; 1,25; RR=1,08; 95%CI: 1,00; 1,16, RR=1,13; 95%CI: 1,06; 1,21).

Ryzyko wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych nie różniło się istotnie pomiędzy grupą PHiD-CV a grupą PCV-7.

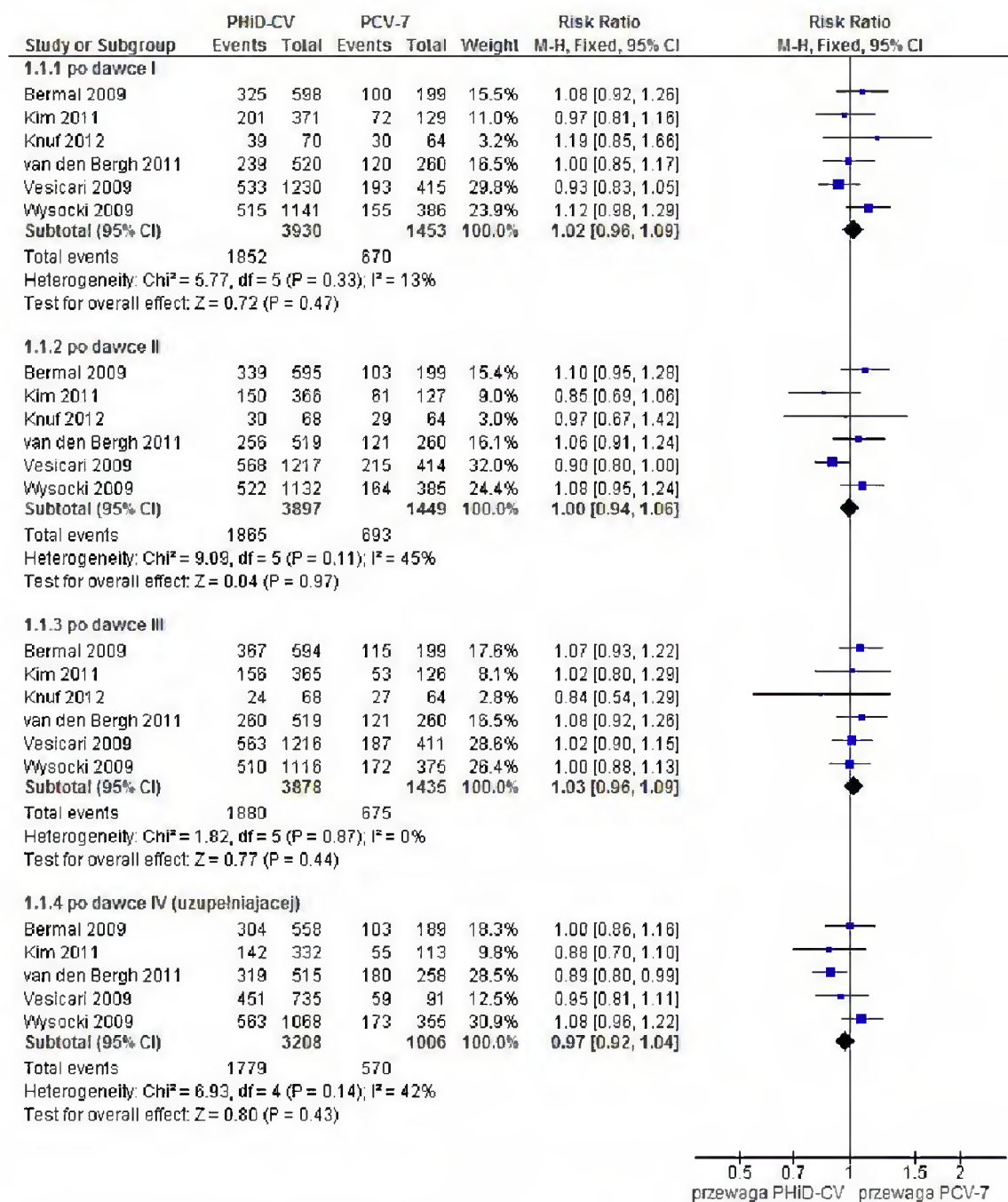
Tab. 91. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: zaczerwienienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
zaczerwienienie - po dawce 1.									
Bermal 2009	325	598	54,3%	100	199	50,3%	0,316	1,02 (0,96; 1,09) p=0,47	-
Kim 2011	201	371	54,2%	72	129	55,8%	0,748		
Knuf 2012	39	70	55,7%	30	64	46,9%	0,387		
van den Bergh 2011	239	520	46,0%	120	260	46,2%	0,959		
Vesicari 2009	533	1230	43,3%	193	415	46,5%	0,260		
Wysocki 2009	515	1141	45,1%	155	386	40,2%	0,088		
zaczerwienienie - po dawce 2.									
Bermal 2009	339	595	57,0%	103	199	51,8%	0,200	1,00 (0,94; 1,06) p=0,97	-
Kim 2011	150	366	41,0%	61	127	48,0%	0,167		
Knuf 2012	30	68	44,1%	29	64	45,3%	1,000		
van den Bergh 2011	256	519	49,3%	121	260	46,5%	0,463		
Vesicari 2009	568	1217	46,7%	215	414	51,9%	0,064		
Wysocki 2009	522	1132	46,1%	164	385	42,6%	0,231		
zaczerwienienie - po dawce 3.									
Bermal 2009	367	594	61,8%	115	199	57,8%	0,318	1,03 (0,96; 1,09) p=0,44	-
Kim 2011	156	365	42,7%	53	126	42,1%	0,895		
Knuf 2012	24	68	35,3%	27	64	42,2%	0,416		
van den Bergh 2011	260	519	50,1%	121	260	46,5%	0,349		
Vesicari 2009	563	1216	46,3%	187	411	45,5%	0,778		
Wysocki 2009	510	1116	45,7%	172	375	45,9%	0,955		
zaczerwienie - po dawce 4. (uzupełniającej)									
Bermal 2009	304	558	54,5%	103	189	54,5%	0,997	0,97 (0,92; 1,04) p=0,43	-
Kim 2011	142	332	42,8%	55	113	48,7%	0,275		
van den Bergh 2011	319	515	61,9%	180	258	69,8%	0,032		

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Vesicari 2009	451	735	61,4%	59	91	64,8%	0,520		
Wysocki 2009	563	1068	52,7%	173	355	48,7%	0,193		

Ryc. 53. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: zacerwienie. Miara wyników: ryzyko względne.

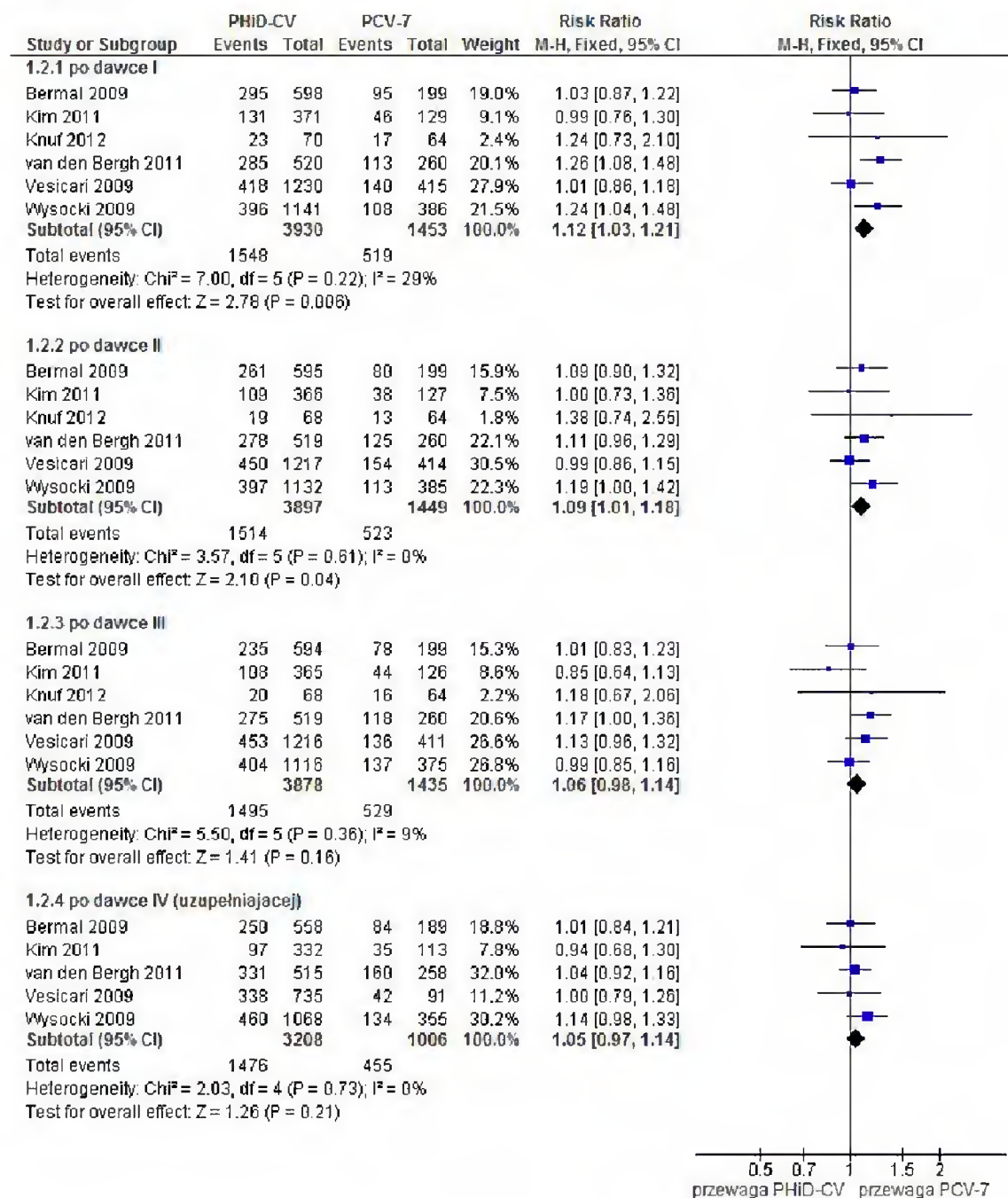


Tab. 92. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: obrzęk. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		P	P
obrzęk - po dawce 1.									
Bermal 2009	295	598	49,3%	95	199	47,7%	0,697	1,12 (1,03; 1,21) p=0,006	0,04 (0,01; 0,07) p=0,004
Kim 2011	131	371	35,3%	46	129	35,7%	0,943		
Knuf 2012	23	70	32,9%	17	64	26,6%	0,426		
van den Bergh 2011	285	520	54,8%	113	260	43,5%	0,003		
Vesicari 2009	418	1230	34,0%	140	415	33,7%	0,926		
Wysocki 2009	396	1141	34,7%	108	386	28,0%	0,015		
obrzęk - po dawce 2.									
Bermal 2009	261	595	43,9%	80	199	40,2%	0,366	1,09 (1,01; 1,18) p=0,04	0,03 (0,00; 0,06) p=0,03
Kim 2011	109	366	29,8%	38	127	29,9%	0,976		
Knuf 2012	19	68	27,9%	13	64	20,3%	0,307		
van den Bergh 2011	278	519	53,6%	125	260	48,1%	0,148		
Vesicari 2009	450	1217	37,0%	154	414	37,2%	0,936		
Wysocki 2009	397	1132	35,1%	113	385	29,4%	0,040		
obrzęk - po dawce 3.									
Bermal 2009	235	594	39,6%	78	199	39,2%	0,927	1,06 (0,98; 1,14) p=0,16	
Kim 2011	108	365	29,6%	44	126	34,9%	0,264		
Knuf 2012	20	68	29,4%	16	64	25,0%	0,569		
van den Bergh 2011	275	519	53,0%	118	260	45,4%	0,045		
Vesicari 2009	453	1216	37,3%	136	411	33,1%	0,129		
Wysocki 2009	404	1116	36,2%	137	375	36,5%	0,908		
obrzęk - po dawce 4. (uzupełniającej)									
Bermal 2009	250	558	44,8%	84	189	44,4%	0,932	1,05 (0,97; 1,14) p=0,21	
Kim 2011	97	332	29,2%	35	113	31,0%	0,724		

Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
van den Bergh 2011	331	515	64,3%	160	258	62,0%	0,539		
Vesicari 2009	338	735	46,0%	42	91	46,2%	0,976		
Wysocki 2009	460	1068	43,1%	134	355	37,7%	0,078		

Ryc. 54. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: obrzęk jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne.



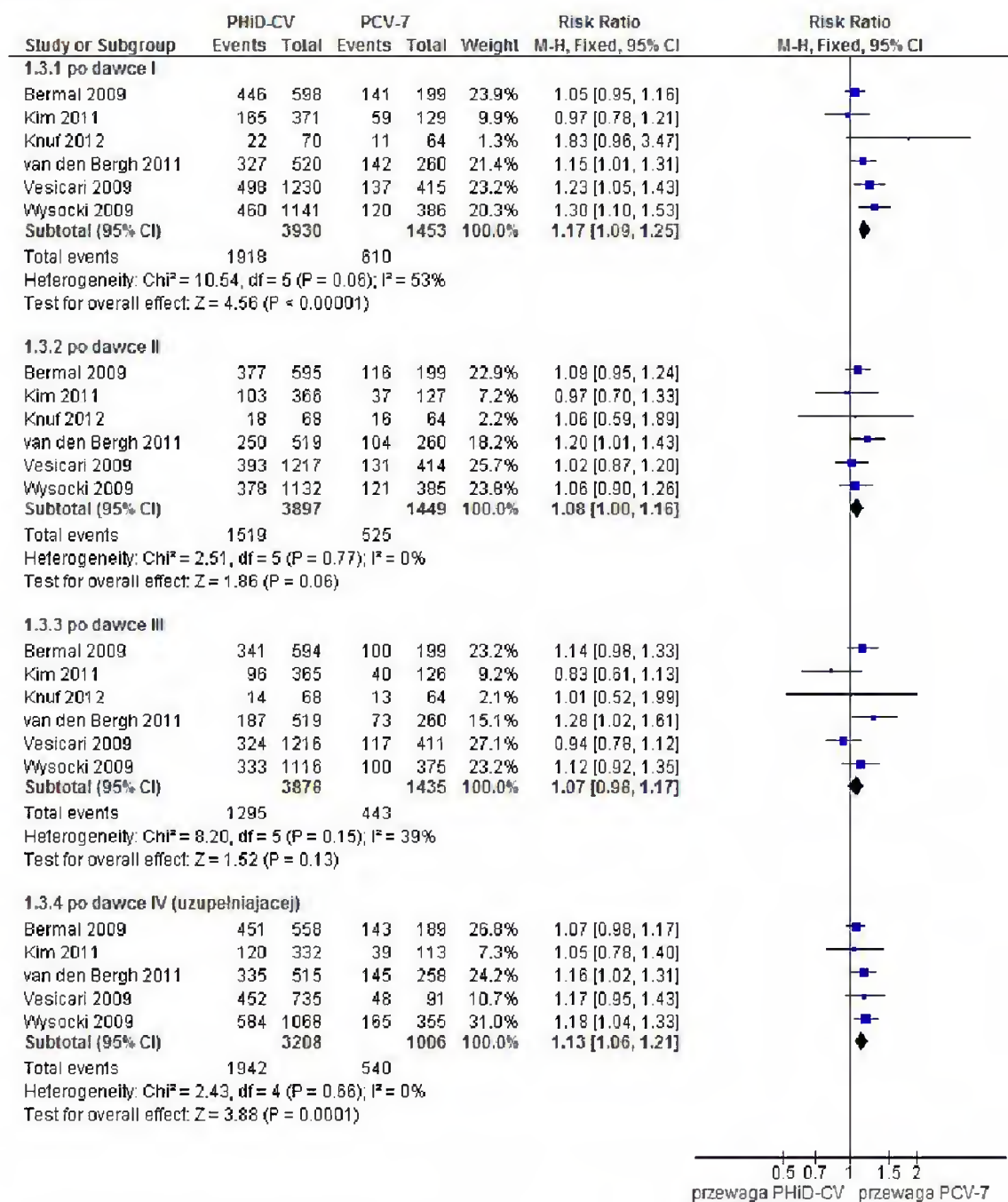
Tab. 93. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: tkliwość. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR (95%CI) P	RD (95%CI) P
	n	N	%	n	N	%			
tkliwość - po dawce 1.									
Bermal 2009	446	598	74,6%	141	199	70,9%	0,301	1,17 (1,09; 1,25) p<0,00001	0,07 (0,04; 0,10) p<0,00001
Kim 2011	165	371	44,5%	59	129	45,7%	0,804		
Knuf 2012	22	70	31,4%	11	64	17,2%	0,056		
van den Bergh 2011	327	520	62,9%	142	260	54,6%	0,026		
Vesicari 2009	498	1230	40,5%	137	415	33,0%	0,007		
Wysocki 2009	460	1141	40,3%	120	386	31,1%	0,001		
tkliwość - po dawce 2.									
Bermal 2009	377	595	63,4%	116	199	58,3%	0,202	1,08 (1,00; 1,16) p=0,06	0,03 (0,00; 0,06) p=0,06
Kim 2011	103	366	28,1%	37	127	29,1%	0,831		
Knuf 2012	18	68	26,5%	16	64	25,0%	0,847		
van den Bergh 2011	250	519	48,2%	104	260	40,0%	0,031		
Vesicari 2009	393	1217	32,3%	131	414	31,6%	0,807		
Wysocki 2009	378	1132	33,4%	121	385	31,4%	0,479		
tkliwość - po dawce 3.									
Bermal 2009	341	594	57,4%	100	199	50,3%	0,079	1,07 (0,98; 1,17) p=0,13	
Kim 2011	96	365	26,3%	40	126	31,7%	0,239		
Knuf 2012	14	68	20,6%	13	64	20,3%	0,969		
van den Bergh 2011	187	519	36,0%	73	260	28,1%	0,026		
Vesicari 2009	324	1216	26,6%	117	411	28,5%	0,472		
Wysocki 2009	333	1116	29,8%	100	375	26,7%	0,242		
tkliwość - po dawce 4. (uzupełniającej)									
Bermal 2009	451	558	80,8%	143	189	75,7%	0,128	1,13 (1,06; 1,21) p=0,0001	0,07 (0,04; 0,11) p<0,0001
Kim 2011	120	332	36,1%	39	113	34,5%	0,755		

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
van den Bergh 2011	335	515	65,0%	145	258	56,2%	0,017		
Vesicari 2009	452	735	61,5%	48	91	52,7%	0,107		
Wysocki 2009	584	1068	54,7%	165	355	46,5%	0,007		

Ryc. 55. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: tkliwość jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne.



8.18.3 Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego lub ciężkiego

Poniżej przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego bezpieczeństwa PHiD-CV z PCV-7 dotyczące ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji szczepionki o umiarkowanym i ciężkim stopniu nasilenia:

- zaczerwienienia (Tab. 94, Ryc. 56)
- obrzęku (Tab. 95, Ryc. 57),
- tkliwości (Tab. 96, Ryc. 58, Ryc. 59).

Metaanalizy wyników badań wykazały, że szczepienie PHiD-CV w porównaniu z PCV-7 wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia:

- obrzęku stopnia umiarkowanego i ciężkiego po dawce 1. (RR=1,35; 95%CI: 1,02; 1,80)
- tkliwości stopnia umiarkowanego i ciężkiego po dawce 1. (RR=1,28; 95%CI: 1,02; 1,61).

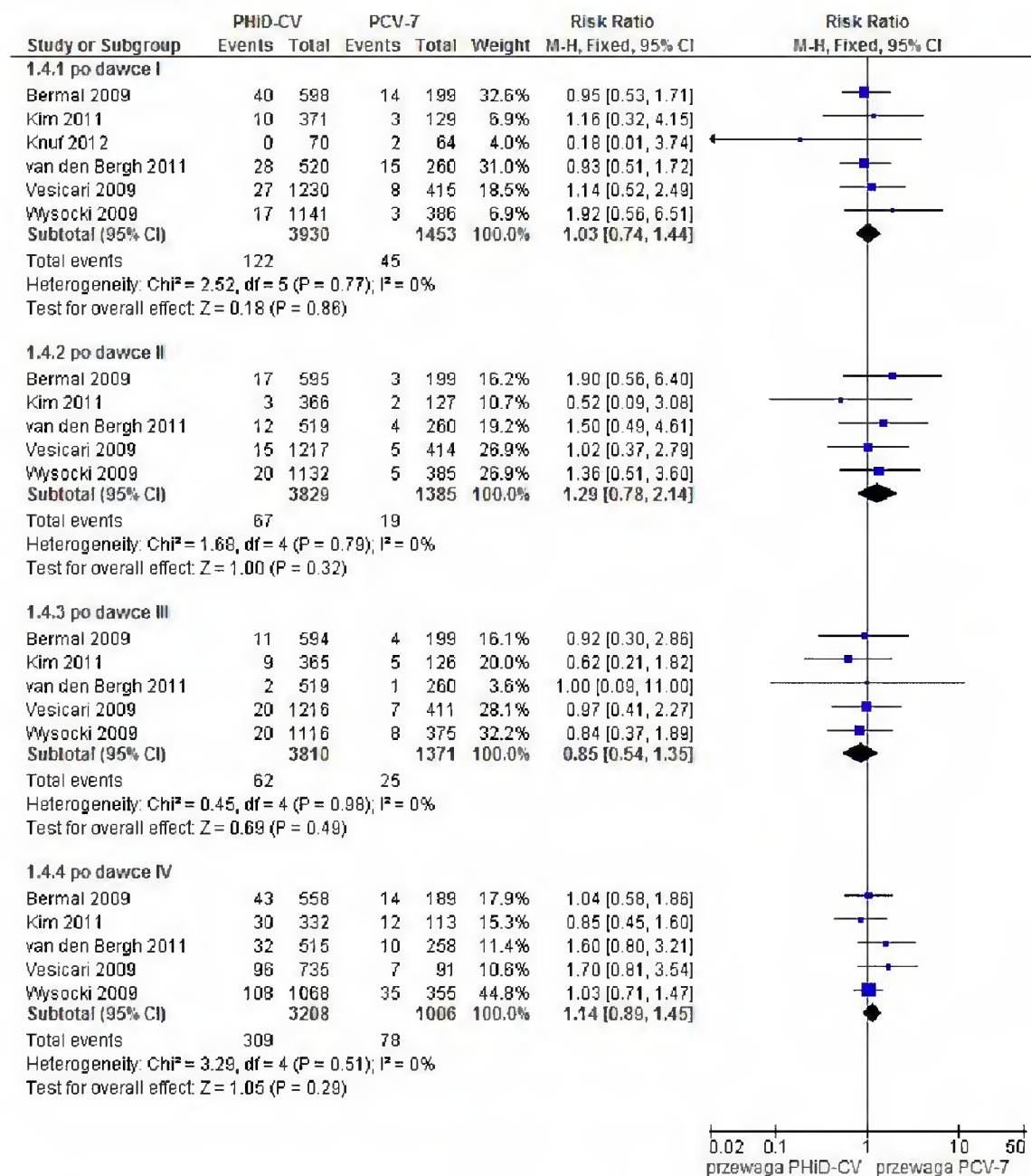
Ryzyko wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych nie różniło się istotnie pomiędzy grupą PHiD-CV a grupą PCV-7.

Tab. 94. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji umiarkowanego lub ciężkiego stopnia po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: zaczerwienienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
zaczerwienienie - po dawce 1.									
Bermal 2009	40	598	6,7%	14	199	7,0%	0,871	1,03 (0,74; 1,44) p=0,86	-
Kim 2011	10	371	2,7%	3	129	2,3%	1,000		
Knuf 2012	0	70	0,0%	2	64	3,1%	0,226		
van den Bergh 2011	28	520	5,4%	15	260	5,8%	0,868		
Vesicari 2009	27	1230	2,2%	8	415	1,9%	0,744		
Wysocki 2009	17	1141	1,5%	3	386	0,8%	0,287		
zaczerwienienie - po dawce 2.									
Bermal 2009	17	595	2,9%	3	199	1,5%	0,434	1,29 (0,78; 2,14) p=0,32	-
Kim 2011	3	366	0,8%	2	127	1,6%	0,607		
van den Bergh 2011	12	519	2,3%	4	260	1,5%	0,598		

Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Vesicari 2009	15	1217	1,2%	5	414	1,2%	0,968		
Wysocki 2009	20	1132	1,8%	5	385	1,3%	0,533		
zaczerwienienie - po dawce 3.									
Bermal 2009	11	594	1,9%	4	199	2,0%	1,000	0,85 (0,54; 1,35) p=0,49	-
Kim 2011	9	365	2,5%	5	126	4,0%	0,365		
van den Bergh 2011	2	519	0,4%	1	260	0,4%	1,000		
Vesicari 2009	20	1216	1,6%	7	411	1,7%	0,936		
Wysocki 2009	20	1116	1,8%	8	375	2,1%	0,674		
zaczerwienie - po dawce 4. (uzupełniającej)									
Bermal 2009	43	558	7,7%	14	189	7,4%	1,000	1,14 (0,89; 1,45) p=0,29	-
Kim 2011	30	332	9,0%	12	113	10,6%	0,582		
van den Bergh 2011	32	515	6,2%	10	258	3,9%	0,238		
Vesicari 2009	96	735	13,1%	7	91	7,7%	0,178		
Wysocki 2009	108	1068	10,1%	35	355	9,9%	0,891		

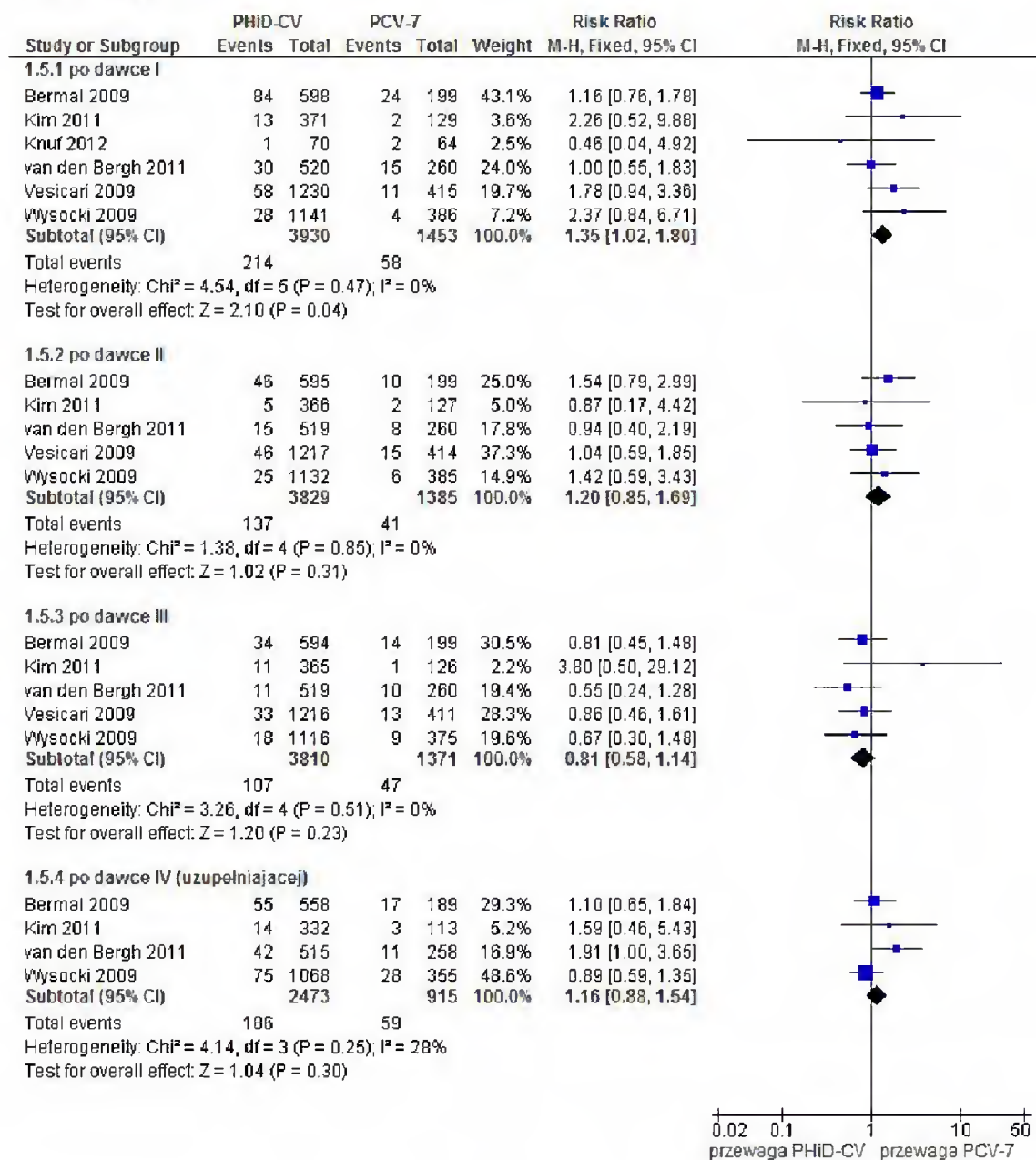
Ryc. 56. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych umiarkowanego lub ciężkiego stopnia po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: zaczerwienienie. Miara wyników: ryzyko względne.



Tab. 95. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji umiarkowanego lub ciężkiego stopnia po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: obrzęk. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR (95%CI) P	RD (95%CI) P
	n	N	%	n	N	%			
obrzęk - po dawce 1.									
Bermal 2009	84	598	14,0%	24	199	12,1%	0,478	1,35 (1,02; 1,80) p=0,04	0,01 (0,00; 0,03) p=0,02
Kim 2011	13	371	3,5%	2	129	1,6%	0,374		
Knuf 2012	1	70	1,4%	2	64	3,1%	0,606		
van den Bergh 2011	30	520	5,8%	15	260	5,8%	1,000		
Vesicari 2009	58	1230	4,7%	11	415	2,7%	0,070		
Wysocki 2009	28	1141	2,5%	4	386	1,0%	0,093		
obrzęk- po dawce 2.									
Bermal 2009	46	595	7,7%	10	199	5,0%	0,262	1,2 (0,85; 1,69) p=0,31	-
Kim 2011	5	366	1,4%	2	127	1,6%	1,000		
van den Bergh 2011	15	519	2,9%	8	260	3,1%	1,000		
Vesicari 2009	46	1217	3,8%	15	414	3,6%	0,885		
Wysocki 2009	25	1132	2,2%	6	385	1,6%	0,436		
obrzęk- po dawce 3.									
Bermal 2009	34	594	5,7%	14	199	7,0%	0,495	0,81 (0,58; 1,14) p=0,23	-
Kim 2011	11	365	3,0%	1	126	0,8%	0,312		
van den Bergh 2011	11	519	2,1%	10	260	3,8%	0,166		
Vesicari 2009	33	1216	2,7%	13	411	3,2%	0,635		
Wysocki 2009	18	1116	1,6%	9	375	2,4%	0,323		
obrzęk- po dawce 4. (uzupełniającej)									
Bermal 2009	55	558	9,9%	17	189	9,0%	0,778	1,16 (0,88; 1,54) p=0,30	-
Kim 2011	14	332	4,2%	3	113	2,7%	0,579		
van den Bergh 2011	42	515	8,2%	11	258	4,3%	0,049		
Wysocki 2009	75	1068	7,0%	28	355	7,9%	0,586		

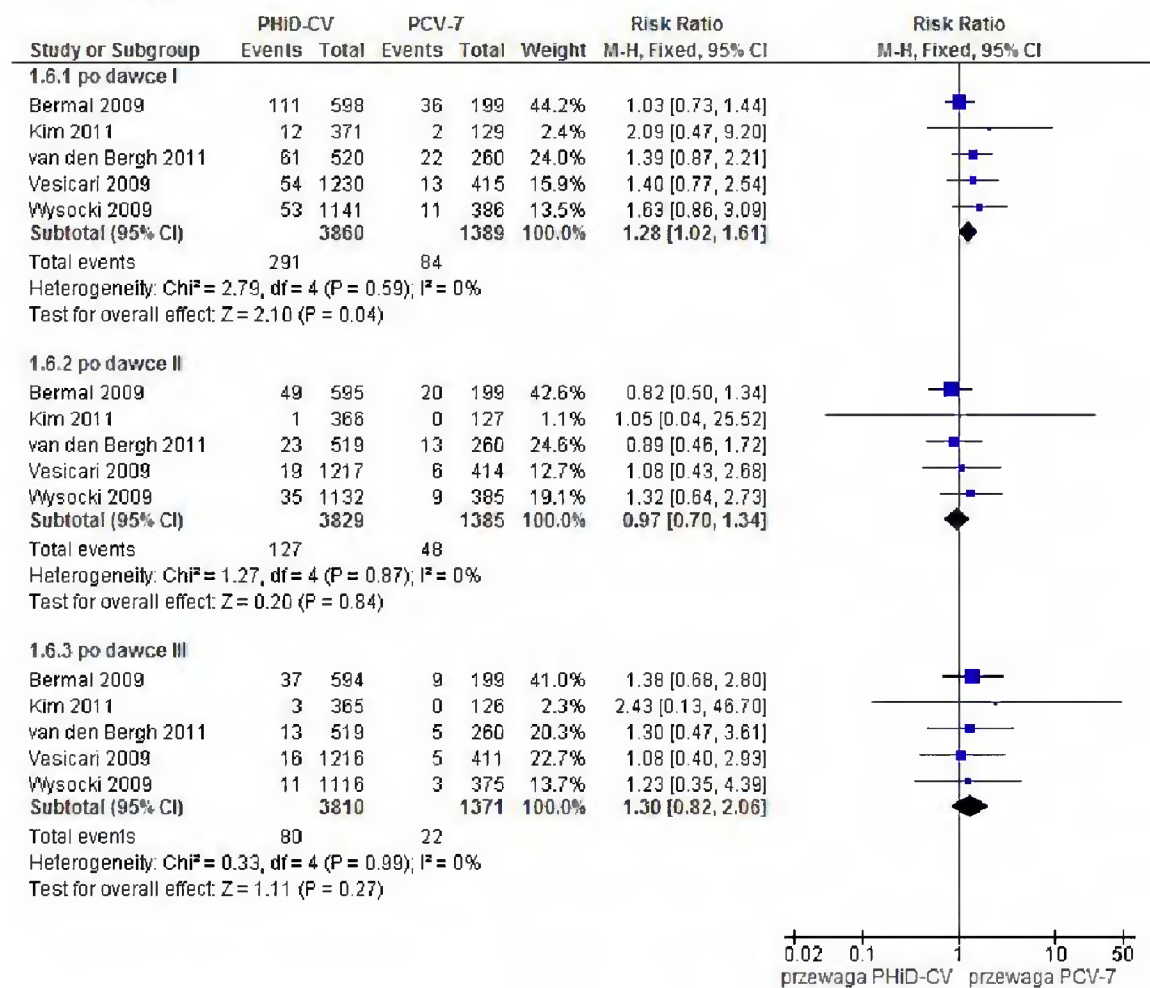
Ryc. 57. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych umiarkowanego lub ciężkiego stopnia po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: obrzęk. Miara wyników: ryzyko względne.



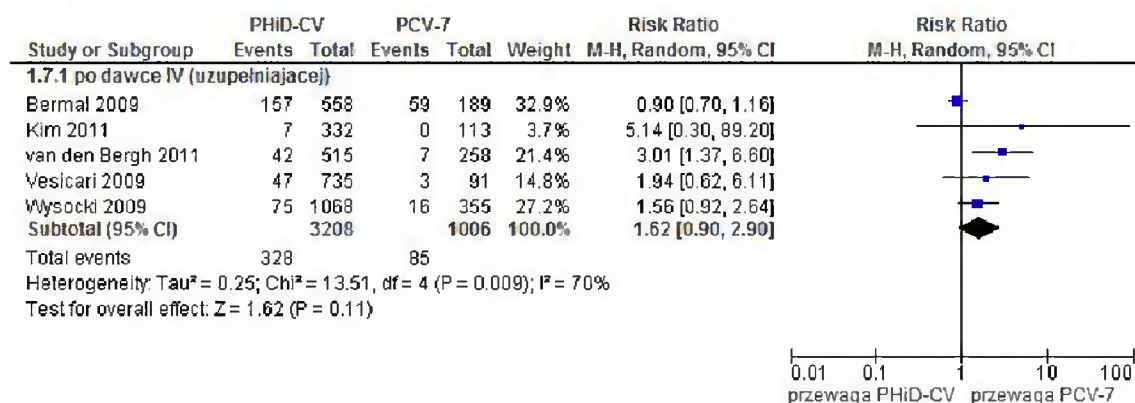
Tab. 96. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji umiarkowanego lub ciężkiego stopnia po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: tkliwość. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR (95%CI) P	RD (95%CI) P
	n	N	%	n	N	%			
tkliwość – po dawce 1.									
Bermal 2009	111	598	18,6%	36	199	18,1%	0,882	1,28 (1,02; 1,61) p=0,04	0,02 (0,00; 0,03) p=0,03
Kim 2011	12	371	3,2%	2	129	1,6%	0,535		
van den Bergh 2011	61	520	11,7%	22	260	8,5%	0,177		
Vesicari 2009	54	1230	4,4%	13	415	3,1%	0,262		
Wysocki 2009	53	1141	4,6%	11	386	2,8%	0,128		
tkliwość – po dawce 2.									
Bermal 2009	49	595	8,2%	20	199	10,1%	0,467	0,97 (0,70; 1,34) p=0,84	-
Kim 2011	1	366	0,3%	0	127	0,0%	1,000		
van den Bergh 2011	23	519	4,4%	13	260	5,0%	0,720		
Vesicari 2009	19	1217	1,6%	6	414	1,4%	0,873		
Wysocki 2009	35	1132	3,1%	9	385	2,3%	0,446		
tkliwość – po dawce 3.									
Bermal 2009	37	594	6,2%	9	199	9	0,483	1,30 (0,82; 2,06) p=0,27	-
Kim 2011	3	365	0,8%	0	126	0	0,573		
van den Bergh 2011	13	519	2,5%	5	260	5	0,801		
Vesicari 2009	16	1216	1,3%	5	411	5	0,878		
Wysocki 2009	11	1116	1,0%	3	375	3	0,747		
tkliwość – po dawce 4. (uzupełniającej)									
Bermal 2009	157	558	28,1%	59	189	31,2%	0,419	1,62 (0,90; 2,90) p=0,11	-
Kim 2011	7	332	2,1%	0	113	0,0%	0,199		
van den Bergh 2011	42	515	8,2%	7	258	2,7%	0,003		
Vesicari 2009	47	735	6,4%	3	91	3,3%	0,350		
Wysocki 2009	75	1068	7,0%	16	355	4,5%	0,104		

Ryc. 58. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych umiarkowanego lub ciężkiego stopnia po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: tkliwość. Miara wyników: ryzyko względne.



Ryc. 59. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych umiarkowanego lub ciężkiego stopnia po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: tkliwość. Miara wyników: ryzyko względne



8.18.4 Uogólnione zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego bezpieczeństwa PHiD-CV z PCV-7 dotyczące ryzyka wystąpienia następujących uogólnionych zdarzeń niepożądanych:

- C (Tab. 97, Ryc. 60, Ryc. 61)
- C (Tab. 98, Ryc. 62)
- utraty apetytu (Tab. 99, Ryc. 63, Ryc. 64)
- senności (Tab. 100, Ryc. 65, Ryc. 66)
- drażliwości (Tab. 101, Ryc. 67, Ryc. 68).

Metaanalizy wyników badań wykazały, że szczepienie PHiD-CV w porównaniu z PCV-7 wiązało się z przejściowym, istotnie większym ryzykiem wystąpienia:

- C po dawce 1. (RR=1,93; 95%CI: 1,14; 3,27),
- utrata apetytu po dawce 1. (RR=1,15; 95%CI: 1,05; 1,26),
- senności po dawce 1. i 2. (odpowiednio RR=1,14; 95%CI: 1,04; 1,26; RR=1,07; 95%CI: 1,00; 1,14)
- drażliwości po dawce 1. i 2. (odpowiednio RR=1,08; 95%CI: 1,04; 1,13; RR=1,06; 95%CI: 1,01; 1,12).

Ryzyko wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych nie różniło się istotnie pomiędzy grupą PHiD-CV a grupą PCV-7.

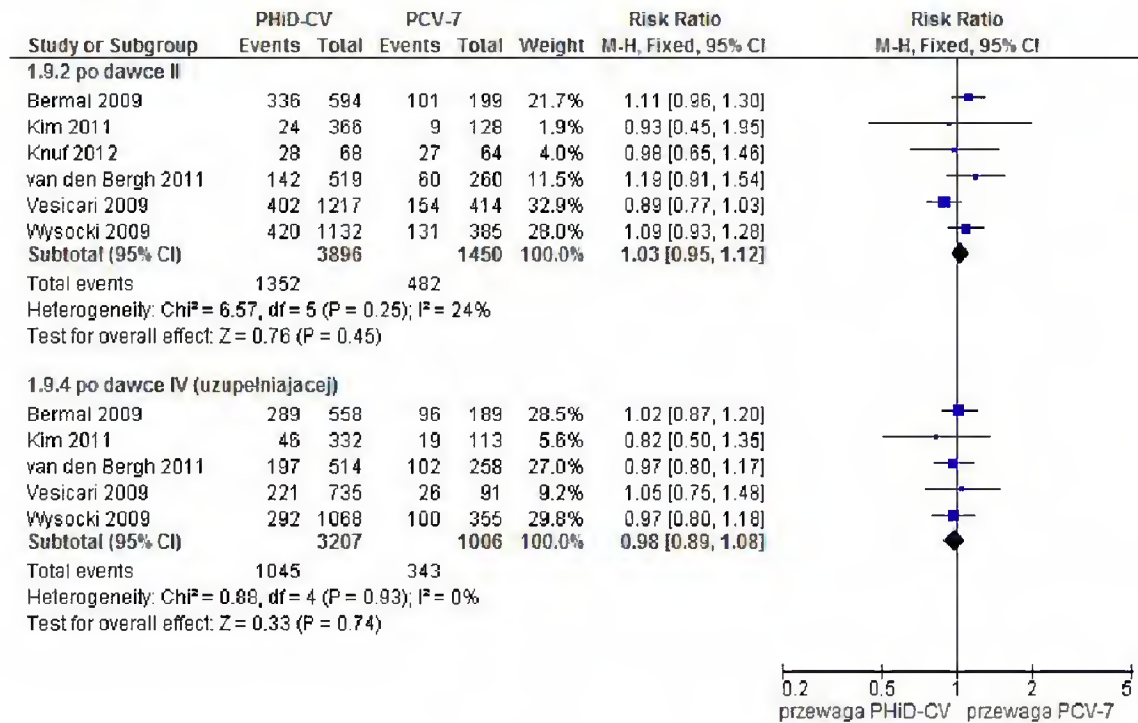
*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

**Tab. 97. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PHiD-CV
C. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.**

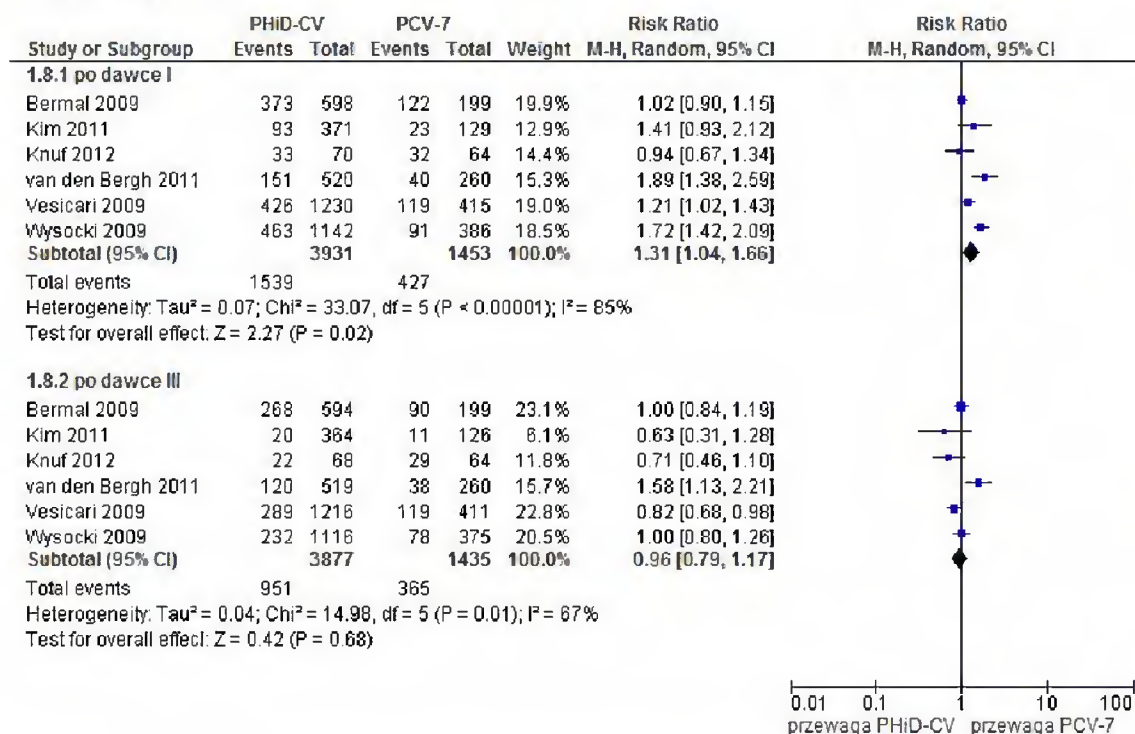
Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		P	P
gorączka- po dawce 1.									
Bermal 2009	373	598	62,4%	122	199	61,3%	0,788	Wyników nie meta analizowano (I2=85%, Ryc. 61)	
Kim 2011	93	371	25,1%	23	129	17,8%	0,115		
Knuf 2012	33	70	47,1%	32	64	50,0%	0,863		
van den Bergh 2011	151	520	29,0%	40	260	15,4%	<0,001		
Vesicari 2009	426	1230	34,6%	119	415	28,7%	0,026		
Wysocki 2009	463	1142	40,5%	91	386	23,6%	<0,001		
gorączka - po dawce 2.									
Bermal 2009	336	594	56,6%	101	199	50,8%	0,154	1,03 (0,95; 1,12) p=0,45	
Kim 2011	24	366	6,6%	9	128	7,0%	0,839		
Knuf 2012	28	68	41,2%	27	64	42,2%	1,000		
van den Bergh 2011	142	519	27,4%	60	260	23,1%	0,198		
Vesicari 2009	402	1217	33,0%	154	414	37,2%	0,122		
Wysocki 2009	420	1132	37,1%	131	385	34,0%	0,278		
gorączka - po dawce 3.									
Bermal 2009	268	594	45,1%	90	199	45,2%	0,979	0,96 (0,79; 1,17) p=0,68	
Kim 2011	20	364	5,5%	11	126	8,7%	0,206		
Knuf 2012	22	68	32,4%	29	64	45,3%	0,154		
van den Bergh 2011	120	519	23,1%	38	260	14,6%	0,002		
Vesicari 2009	289	1216	23,8%	119	411	29,0%	0,036		
Wysocki 2009	232	1116	20,8%	78	375	20,8%	0,996		
gorączka - po dawce 4. (uzupełniającej)									
Bermal 2009	268	594	90	96	189	50,8%	0,812	0,98 (0,89; 1,08) p=0,74	
Kim 2011	20	364	11	19	113	16,8%	0,443		
van den Bergh 2011	22	68	29	102	258	39,5%	0,745		
Vesicari 2009	120	519	38	26	91	28,6%	0,809		

Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Wysocki 2009	289	1216	119	100	355	28,2%	0,762		

Ryc. 60. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PHiD-CV - C (dawka II i IV). Miara wyników: ryzyko względne.



Ryc. 61. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PHiD-CV - C (dawka I i III). Miara wyników: ryzyko względne.

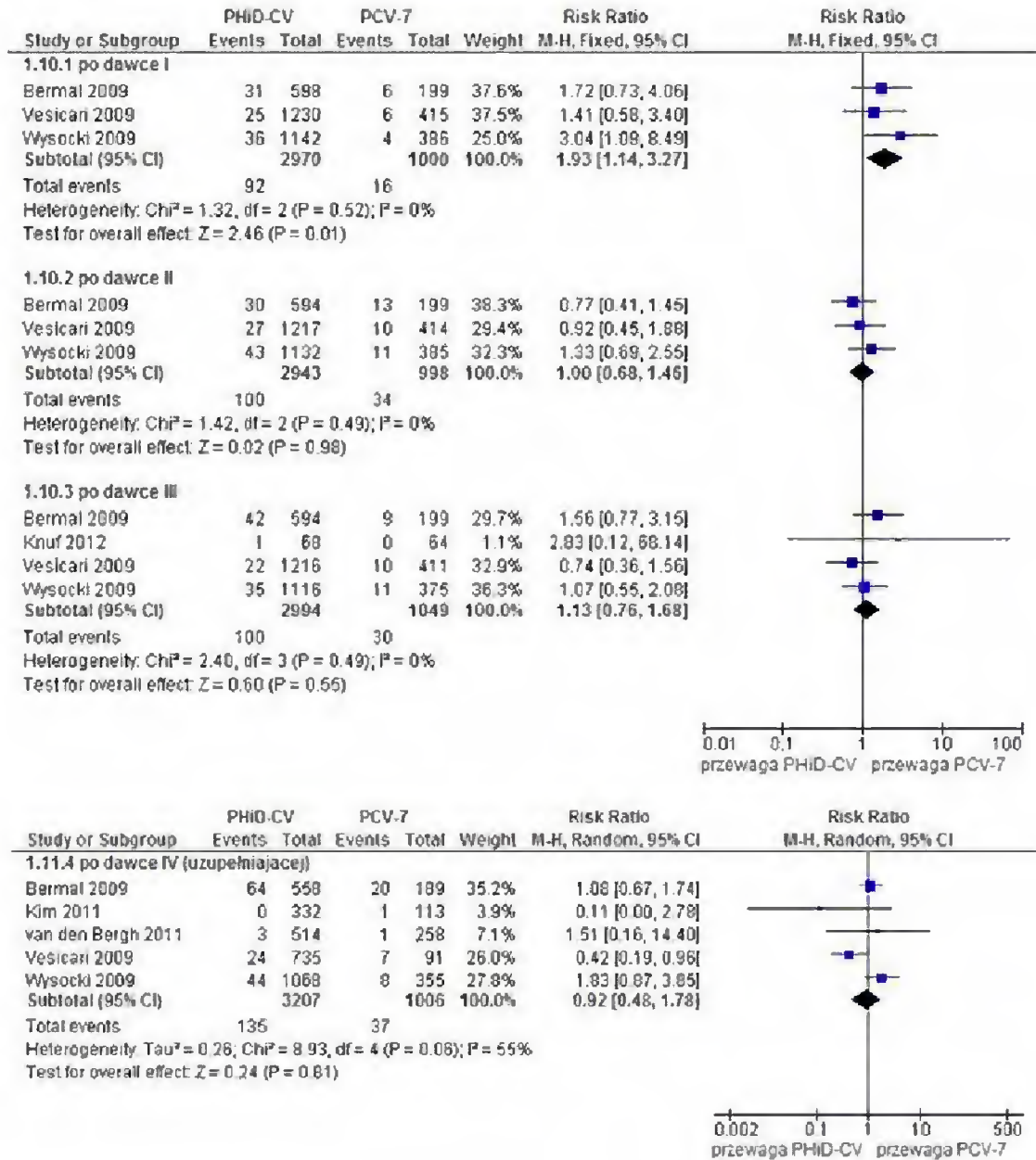


Tab. 98. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PHiD-CV - C. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%		P	P
gorączka - po dawce 1.									
Bernal 2009	31	598	5,2%	6	199	3,0%	0,247	1,93 (1,14; 3,27) p=0,01	0,01 (0,00; 0,02) p=0,003
Vesicari 2009	25	1230	2,0%	6	415	1,4%	0,447		
Wysocki 2009	36	1142	3,2%	4	386	1,0%	0,024		
gorączka - po dawce 2.									
Bernal 2009	30	594	5,1%	13	199	6,5%	0,469	1,00 (0,68; 1,46) p=0,01	-
Vesicari 2009	27	1217	2,2%	10	414	2,4%	0,816		
Wysocki 2009	43	1132	3,8%	11	385	2,9%	0,389		
gorączka - po dawce 3.									
Bernal 2009	42	594	7,1%	9	199	4,5%	0,244		

Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Knuf 2012	1	68	1,5%	0	64	0,0%	1,000	1,13 (0,76; 1,68) p=0,55	-
Vesicari 2009	22	1216	1,8%	10	411	2,4%	0,431		
Wysocki 2009	35	1116	3,1%	11	375	2,9%	0,844		
gorączka – po dawce 4. (uzupełniającej)									
Bermal 2009	64	558	11,5%	20	189	10,6%	0,791	0,92 (0,48; 1,78) p=0,81	-
Kim 2011	0	332	0,0%	1	113	0,9%	0,254		
van den Bergh 2011	3	514	0,6%	1	258	0,4%	1,000		
Vesicari 2009	24	735	3,3%	7	91	7,7%	0,070		
Wysocki 2009	44	1068	4,1%	8	355	2,3%	0,104		

Ryc. 62. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PHiD-CV - C (dawka I, II, III). Miara wyników: ryzyko względne.



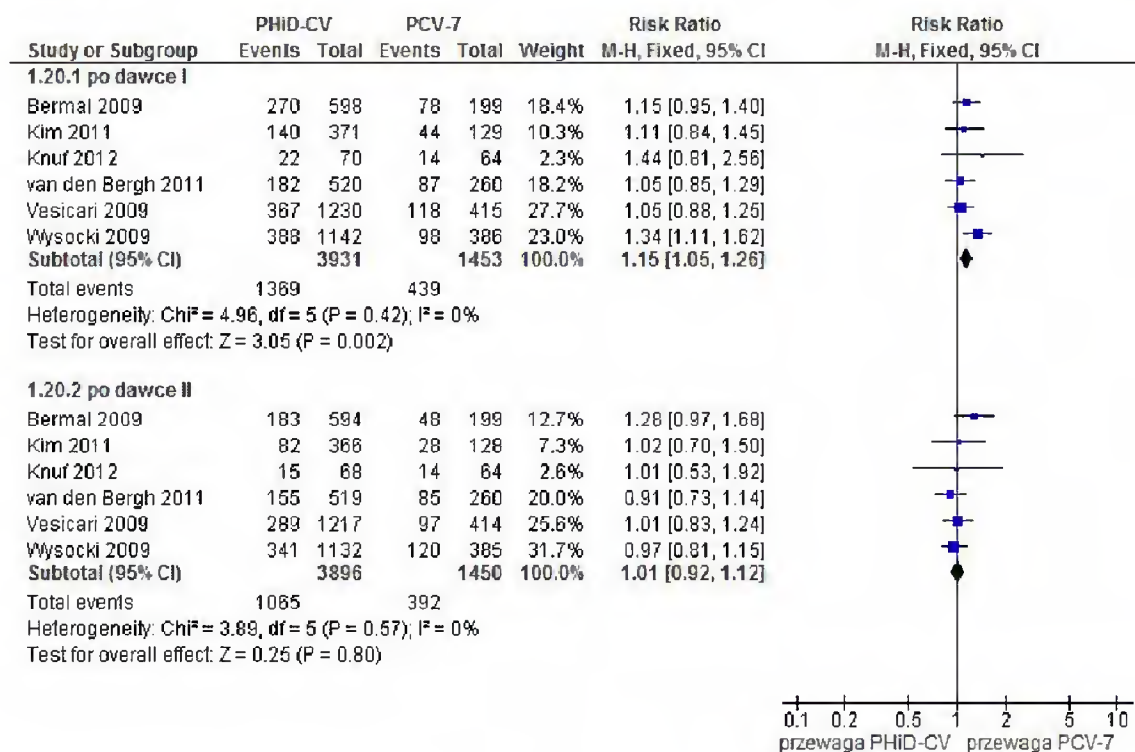
Tab. 99. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: utrata apetytu. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR	RD
	n	N	%	n	N	%		(95%CI) P	(95%CI) P
Utrata apetytu - po dawce 1.									
Bermal 2009	270	598	45,2%	78	199	39,2%	0,142	1,15 (1,05; 1,26) p=0,002	- 0,05 (0,02; 0,07) p=0,002
Kim 2011	140	371	37,7%	44	129	34,1%	0,462		
Knuf 2012	22	70	31,4%	14	64	21,9%	0,245		
van den Bergh 2011	182	520	35,0%	87	260	33,5%	0,670		
Vesicari 2009	367	1230	29,8%	118	415	28,4%	0,588		
Wysocki 2009	388	1142	34,0%	98	386	25,4%	0,002		
Utrata apetytu - po dawce 2.									
Bermal 2009	183	594	30,8%	48	199	24,1%	0,072	1,01 (0,92; 1,12) p=0,80	-
Kim 2011	82	366	22,4%	28	128	21,9%	1,000		
Knuf 2012	15	68	22,1%	14	64	21,9%	1,000		
van den Bergh 2011	155	519	29,9%	85	260	32,7%	0,420		
Vesicari 2009	289	1217	23,7%	97	414	23,4%	0,896		
Wysocki 2009	341	1132	30,1%	120	385	31,2%	0,700		
Utrata apetytu - po dawce 3.									
Bermal 2009	174	594	29,3%	38	199	19,1%	0,005	0,96 (0,77; 1,19) p=0,71	-
Kim 2011	55	364	15,1%	28	126	22,2%	0,074		
Knuf 2012	13	68	19,1%	12	64	18,8%	1,000		
van den Bergh 2011	122	519	23,5%	59	260	22,7%	0,800		
Vesicari 2009	205	1216	16,9%	90	411	21,9%	0,022		
Wysocki 2009	267	1116	23,9%	96	375	25,6%	0,513		
Utrata apetytu - po dawce 4. (uzupełniającej)									
Bermal 2009	281	558	50,4%	85	189	45,0%	0,201	0,96 (0,82; 1,13) p=0,65	-
Kim 2011	71	332	21,4%	29	113	25,7%	0,347		
van den Bergh 2011	176	514	34,2%	111	258	43,0%	0,017		

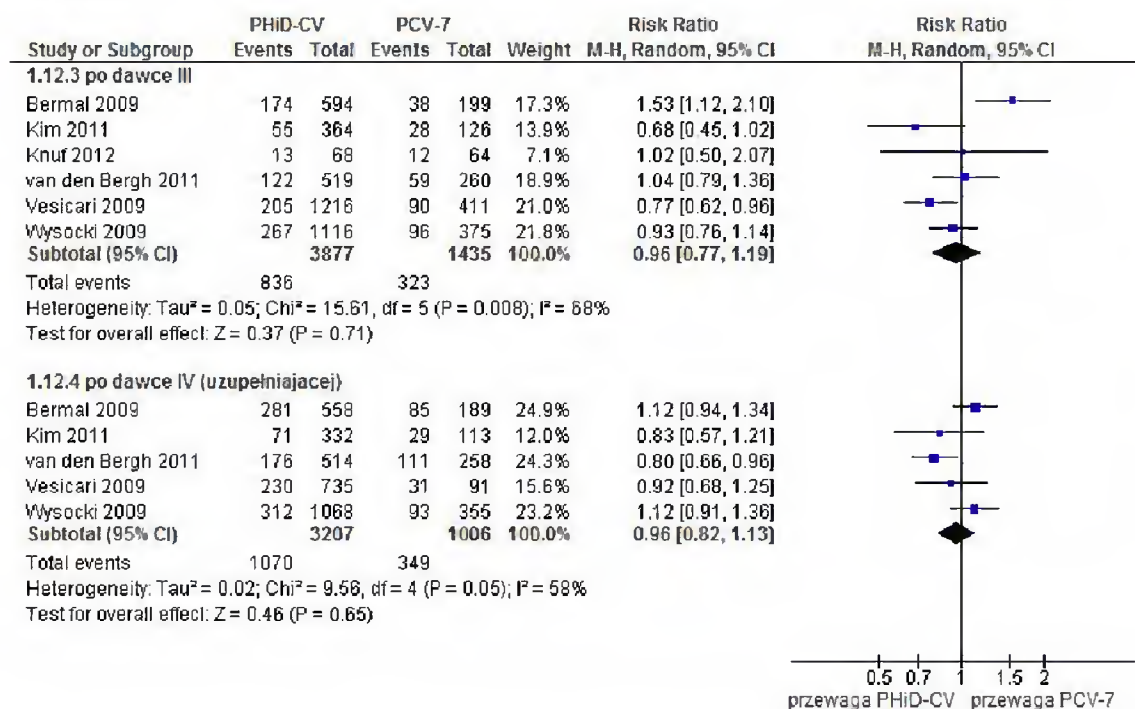
*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Vesicari 2009	230	735	31,3%	31	91	34,1%	0,591		
Wysocki 2009	312	1068	29,2%	93	355	26,2%	0,275		

Ryc. 63. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: utrata apetytu (dawka I, II). Miara wyników: ryzyko względne.



Ryc. 64. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: utrata apetytu (dawka III i IV). Miara wyników: ryzyko względne.



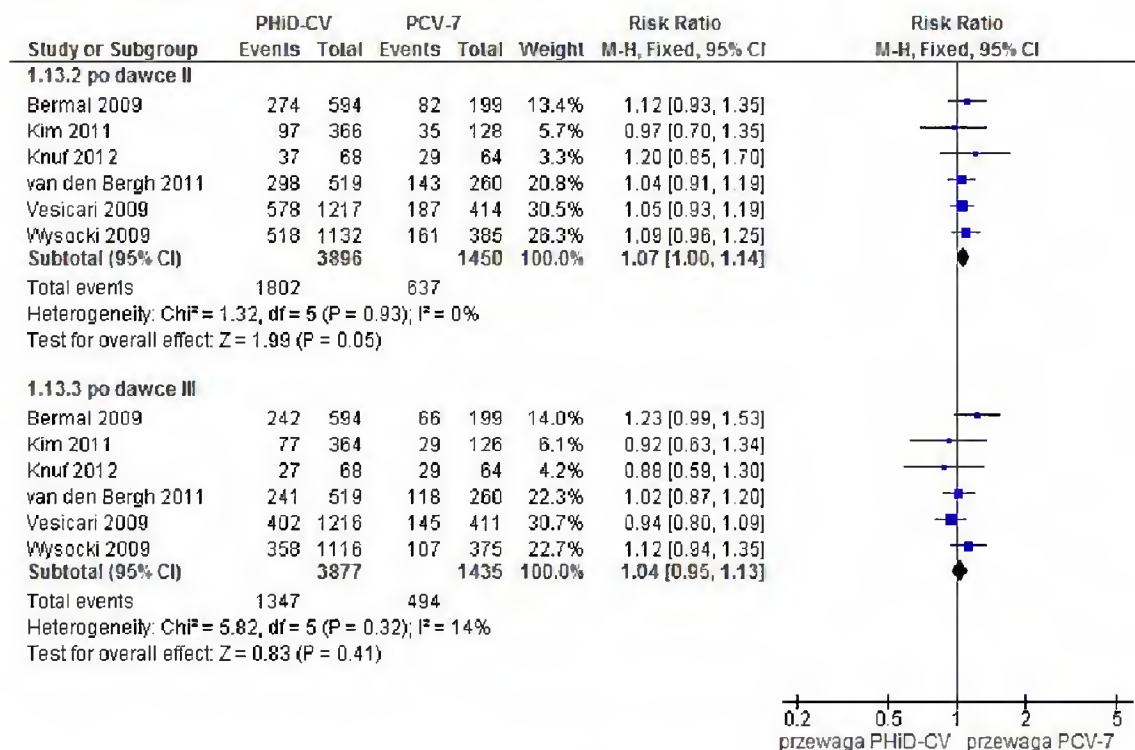
Tab. 100. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: senność. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
senność – po dawce 1.									
Bernal 2009	377	598	63,0%	120	199	60,3%	0,489	1,14 (1,04; 1,26) p=0,005	0,07 (0,03; 0,12) p=0,002
Kim 2011	176	371	47,4%	49	129	38,0%	0,063		
Knuf 2012	44	70	62,9%	33	64	51,6%	0,187		
van den Bergh 2011	354	520	68,1%	164	260	63,1%	0,163		
Vesicari 2009	714	1230	58,0%	227	415	54,7%	0,233		
Wysocki 2009	628	1142	55,0%	156	386	40,4%	<0,001		
senność – po dawce 2.									
Bernal 2009	274	594	46,1%	82	199	41,2%	0,227	1,07 (1,00; 1,14) p=0,05	0,03 (0,00; 0,06) p=0,04
Kim 2011	97	366	26,5%	35	128	27,3%	0,853		

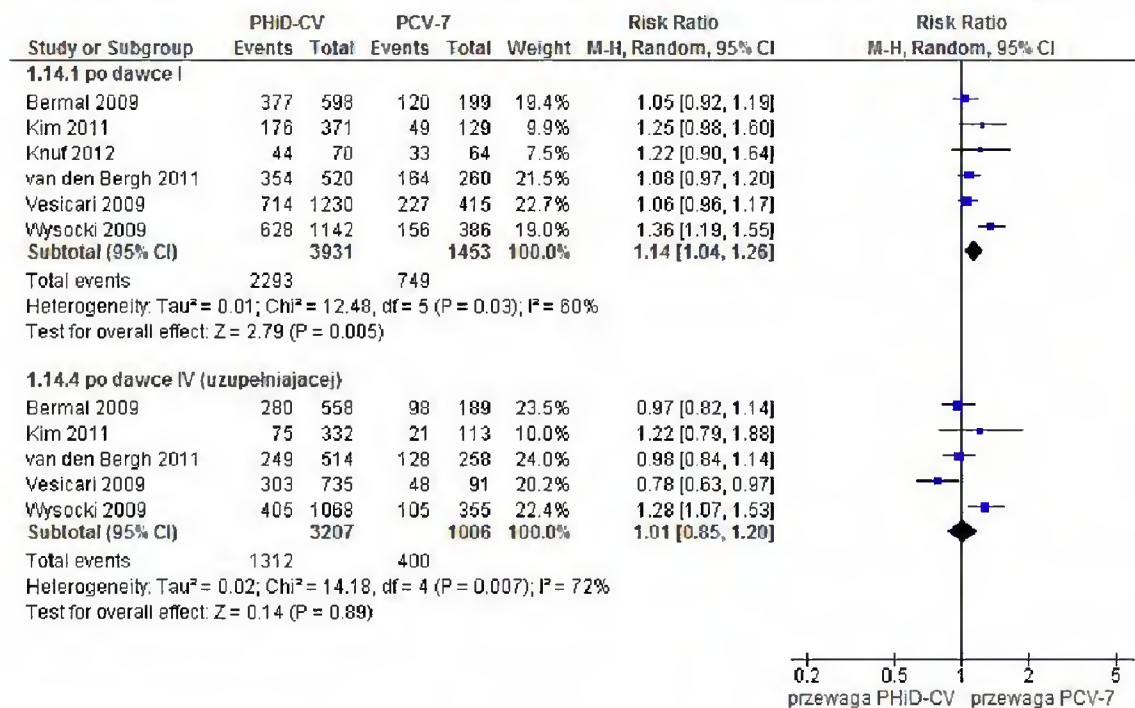
*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Knuf 2012	37	68	54,4%	29	64	45,3%	0,296		
van den Bergh 2011	298	519	57,4%	143	260	55,0%	0,521		
Vesicari 2009	578	1217	47,5%	187	414	45,2%	0,413		
Wysocki 2009	518	1132	45,8%	161	385	41,8%	0,179		
senność – po dawce 3.									
Bermal 2009	242	594	40,7%	66	199	33,2%	0,058	1,04 (0,95; 1,13) p=0,41	
Kim 2011	77	364	21,2%	29	126	23,0%	0,662		
Knuf 2012	27	68	39,7%	29	64	45,3%	0,515		
van den Bergh 2011	241	519	46,4%	118	260	45,4%	0,781		
Vesicari 2009	402	1216	33,1%	145	411	35,3%	0,410		
Wysocki 2009	358	1116	32,1%	107	375	28,5%	0,200		
senność – po dawce 4. (uzupełniającej)									
Bermal 2009	280	558	50,2%	98	189	51,9%	0,691	1,01 (0,85; 1,20) p=0,89	
Kim 2011	75	332	22,6%	21	113	18,6%	0,371		
van den Bergh 2011	249	514	48,4%	128	258	49,6%	0,759		
Vesicari 2009	303	735	41,2%	48	91	52,7%	0,036		
Wysocki 2009	405	1068	37,9%	105	355	29,6%	0,005		

Ryc. 65. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: senność (dawka II i III). Miara wyników: ryzyko względne.



Ryc. 66. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: senność (dawka I i IV). Miara wyników: ryzyko względne.

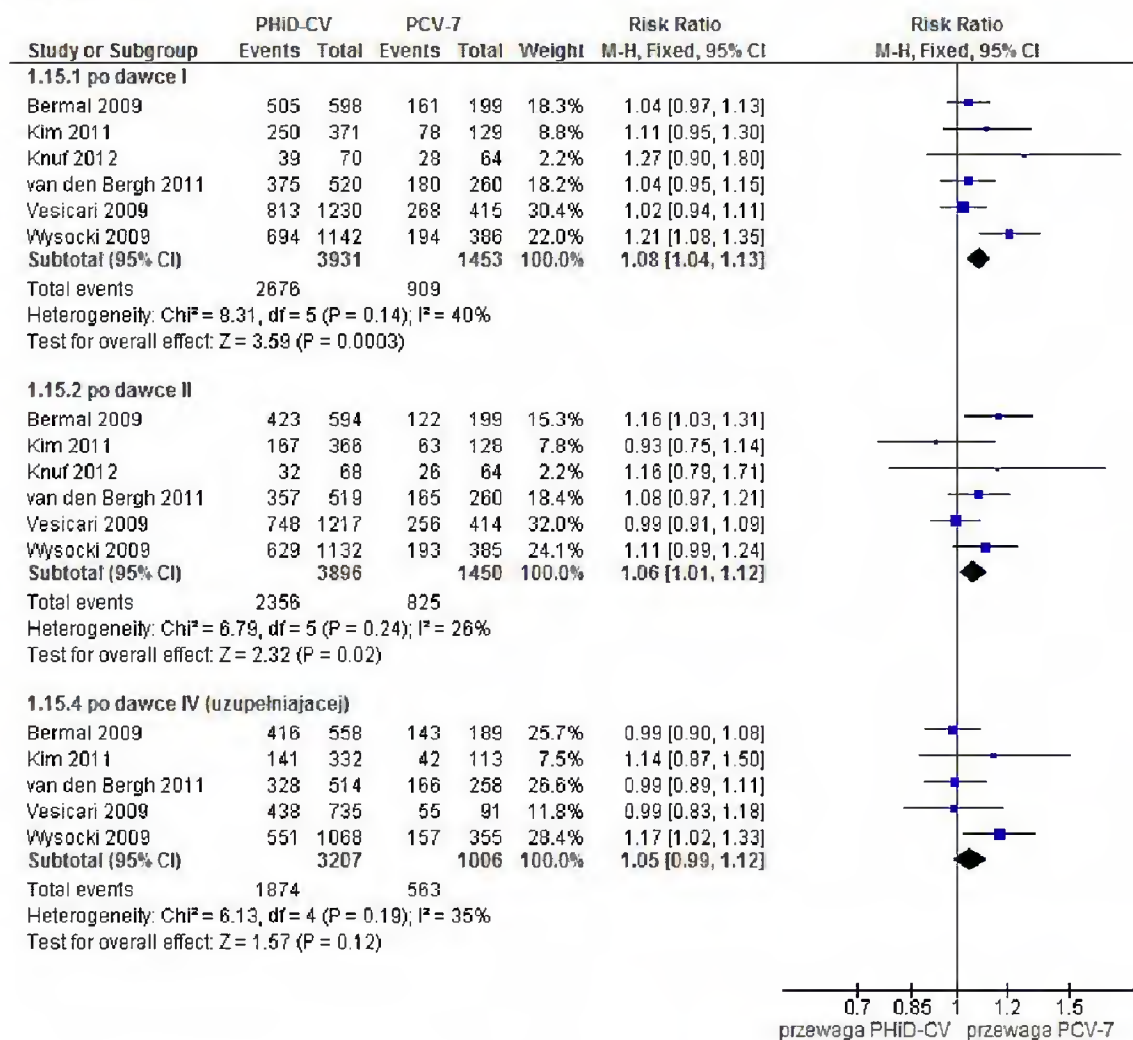


Tab. 101. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: drażliwość. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

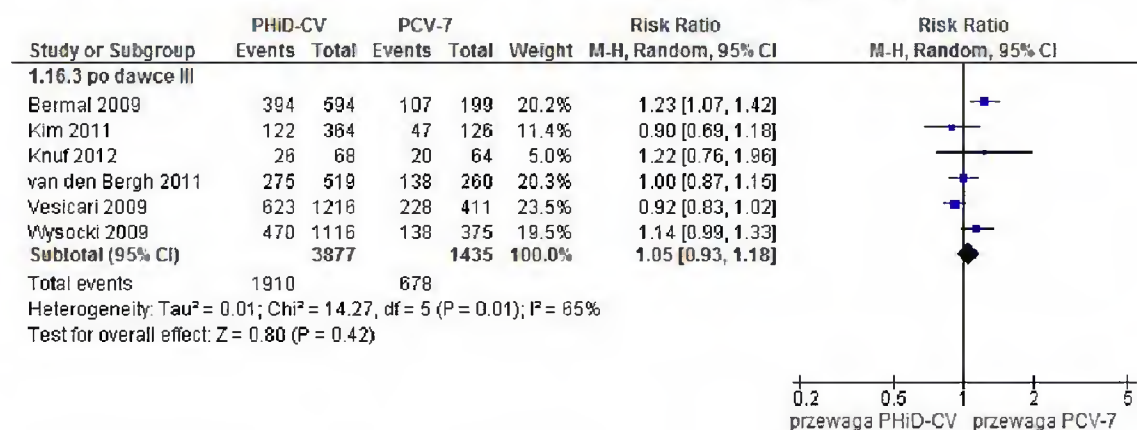
Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		P	P
drażliwość – po dawce 1.									
Bermal 2009	505	598	84,4%	161	199	80,9%	0,243	1,08 (1,04; 1,13) p=0,0003	0,05 (0,02; 0,08) p=0,0002
Kim 2011	250	371	67,4%	78	129	60,5%	0,154		
Knuf 2012	39	70	55,7%	28	64	43,8%	0,166		
van den Bergh 2011	375	520	72,1%	180	260	69,2%	0,402		
Vesicari 2009	813	1230	66,1%	268	415	64,6%	0,573		
Wysocki 2009	694	1142	60,8%	194	386	50,3%	<0,001		
drażliwość – po dawce 2.									
Bermal 2009	423	594	71,2%	122	199	61,3%	0,009	1,06 (1,01; 1,12) p=0,02	0,04 (0,01; 0,07) p=0,02
Kim 2011	167	366	45,6%	63	128	49,2%	0,483		
Knuf 2012	32	68	47,1%	26	64	40,6%	0,457		
van den Bergh 2011	357	519	68,8%	165	260	63,5%	0,136		
Vesicari 2009	748	1217	61,5%	256	414	61,8%	0,893		
Wysocki 2009	629	1132	55,6%	193	385	50,1%	0,064		
drażliwość – po dawce 3.									
Bermal 2009	394	594	66,3%	107	199	53,8%	0,001	1,05 (0,93; 1,18) p=0,42	-
Kim 2011	122	364	33,5%	47	126	37,3%	0,441		
Knuf 2012	26	68	38,2%	20	64	31,3%	0,400		
van den Bergh 2011	275	519	53,0%	138	260	53,1%	0,981		
Vesicari 2009	623	1216	51,2%	228	411	55,5%	0,137		
Wysocki 2009	470	1116	42,1%	138	375	36,8%	0,070		
drażliwość – po dawce 4. (uzupełniającej)									
Bermal 2009	416	558	74,6%	143	189	75,7%	0,761	1,05 (0,99; 1,12) p=0,12	-
Kim 2011	141	332	42,5%	42	113	37,2%	0,323		
van den Bergh 2011	328	514	63,8%	166	258	64,3%	0,885		
Vesicari 2009	438	735	59,6%	55	91	60,4%	0,876		

Badanie	PHiD-CV			PCV-7			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Wysocki 2009	551	1068	51,6%	157	355	44,2%	0,016		

Ryc. 67. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: drażliwość (dawka I, II i IV). Miara wyników: ryzyko względne.



Ryc. 68. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: drażliwość. Miara wyników: ryzyko względne.



8.19 Bezpieczeństwo szczepionki PCV-7

Dane o bezpieczeństwie szczepionki PCV-7 u dzieci w wieku do 2 roku życia z populacji ogólnej pochodziły z: trzech badań randomizowanych skuteczności szczepionki prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (N=47 822), dziewięciu badań randomizowanych immunogenności i bezpieczeństwa prowadzonych metodą otwartą (N=3 436).

8.19.1 Poważne działania niepożądane

W Tab. 102 zebrano informacje z randomizowanych badań klinicznych dotyczące częstości: poważnych działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych podejrzanych o związek z zastosowanym szczepieniem, działań niepożądanych skutkujących zakończeniem badania, hospitalizacji, wizyt ostrodyżurowych, zespołów nagłej śmierci łóżeczkowej oraz zgonów.

Metaanaliza powyższych danych (patrz Ryc. 69) wskazała na:

- tendencję do rzadszego występowania działań niepożądanych w grupach z PCV-7 w porównaniu do szczepionek kontrolnych: RR = 0,86 (95%CI: 0,72; 1,02; p = 0,09),
- niewielką liczbę poważnych działań niepożądanych podejrzanych o związek z zastosowanym leczeniem (łącznie zaobserwowano 17 takich przypadków w grupie z PCV-7 i 13 w grupach kontrolnych, przy 50 190 dzieci objętych badaniami),
- brak znamiennej statystycznej różnicy w częstości występowania poważnych działań niepożądanych podejrzanych o związek z zastosowanym leczeniem: RR = 1,23 (95%CI: 0,61; 2,50; p = 0,56),
- tendencję do rzadszego występowania działań niepożądanych skutkujących zakończeniem udziału w badaniu w grupach otrzymujących PCV-7 w porównaniu do szczepionek kontrolnych: RR = 0,74 (95%CI: 0,53; 1,04; p = 0,09),
- brak znamiennej statystycznej różnicy w częstości występowania: konieczności hospitalizacji, hospitalizacji podejrzanych o związek z zastosowanym leczeniem, wizyt ostrodyżurowych, zgonów oraz przypadków nagłej śmierci łóżeczkowej (współczynnik znamienności statystycznej, odpowiednio p = 0,61; 0,94; 0,67; 0,63; 0,45).

Należy zwrócić uwagę, że żaden ze zgonów jakie wystąpiły w badaniach klinicznych szczepionki PCV-7 nie był wiązany przez badaczy z podaniem szczepionki.

W Tab. 103 zebrano informacje z randomizowanych badań klinicznych dotyczące częstości występowania hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych z poszczególnych najczęstszych powodów. W odniesieniu do przyczyn hospitalizacji (Ryc. 70) zaobserwowano:

- zwiększone ryzyko hospitalizacji z powodu astmy: RR = 3,67 (95%CI: 1,02; 13,16; p = 0,05) oraz z powodu chorób skóry i przydatków skóry: RR = 3,59 (95%CI: 1,34; 9,63; p = 0,01) u przyjmujących szczepionkę PCV-7;
- zmniejszone ryzyko hospitalizacji z powodu infekcji: RR = 0,30 (0,10; 0,94; p = 0,04) u przyjmujących szczepionkę PCV-7.

Należy podkreślić, że powyższe wnioski wyciągnięto na podstawie danych z pojedynczych badań raportujących wspomniane różnice.



Tab. 102. Poważne działania niepożądane szczepionki PCV-7 w badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia.

	Black 2000		Eskola 2001		O'Brien 2003		Choo 2000		Knuf 2006	
	PCV-7	Kontrola	PCV-7	Kontrola	PCV-7	Kontrola	PCV-7	Kontrola	PCV-7	Kontrola
Liczebność grupy (N)	18 927	18 941	831	831	4 165	3 926	248	120	127	126
Poważne działania niepożądane			160	194			8	4	5	5
Poważne działania niepożądane podejrzane o związek z zastosowanym szczepieniem	3	3	6	4	6	4	0	0	0	1
Działania niepożądane skutkujące zakończeniem badania	53	74	2	2						
Hospitalizacja	513	579			981	886				
Wizyty ostrożyżurowe (w przeciągu 30 dni od podania szczepionki)	1188	1169								
Zgon	10	22	1	0	15	7			0	0
Zespół nagłej śmierci łóżeczkowej	4	8			3	2				

*Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Cd. Tab. 102. Poważne działania niepożądane szczepionki PCV-7 w badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia.

	Li 2008		Reinert 2003		Rennels 1998		Tichmann-Schumann 2005		Wysocki 2010	
	PCV-7	Kontro-la	PCV-7	PCV-7	PCV-7	Kontro-la	PCV-7	Kontrola	PCV-7	MnCC
Liczebność grupy (N)	600	200	78	175	175	106	183	119	259	175
Poważne działania niepożądane			5	6	6					
Poważne działania niepożądane podejrzane o związek z zastosowanym szczepieniem	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1
Działania niepożądane skutkujące zakończeniem badania									4	2
Hospitalizacja										
Wizyty ostrodyżurowe (w przeciągu 30 dni od podania szczepionki)										
Zgon									0	0
Zespół nagłej śmierci łóżeczkowej										



Tab. 103. Hospitalizacje, wizyty ostrożyrurowe oraz ambulatoryjne w badaniach klinicznych zastosowania szczepionki PCV-7 u dzieci do 2. roku życia.

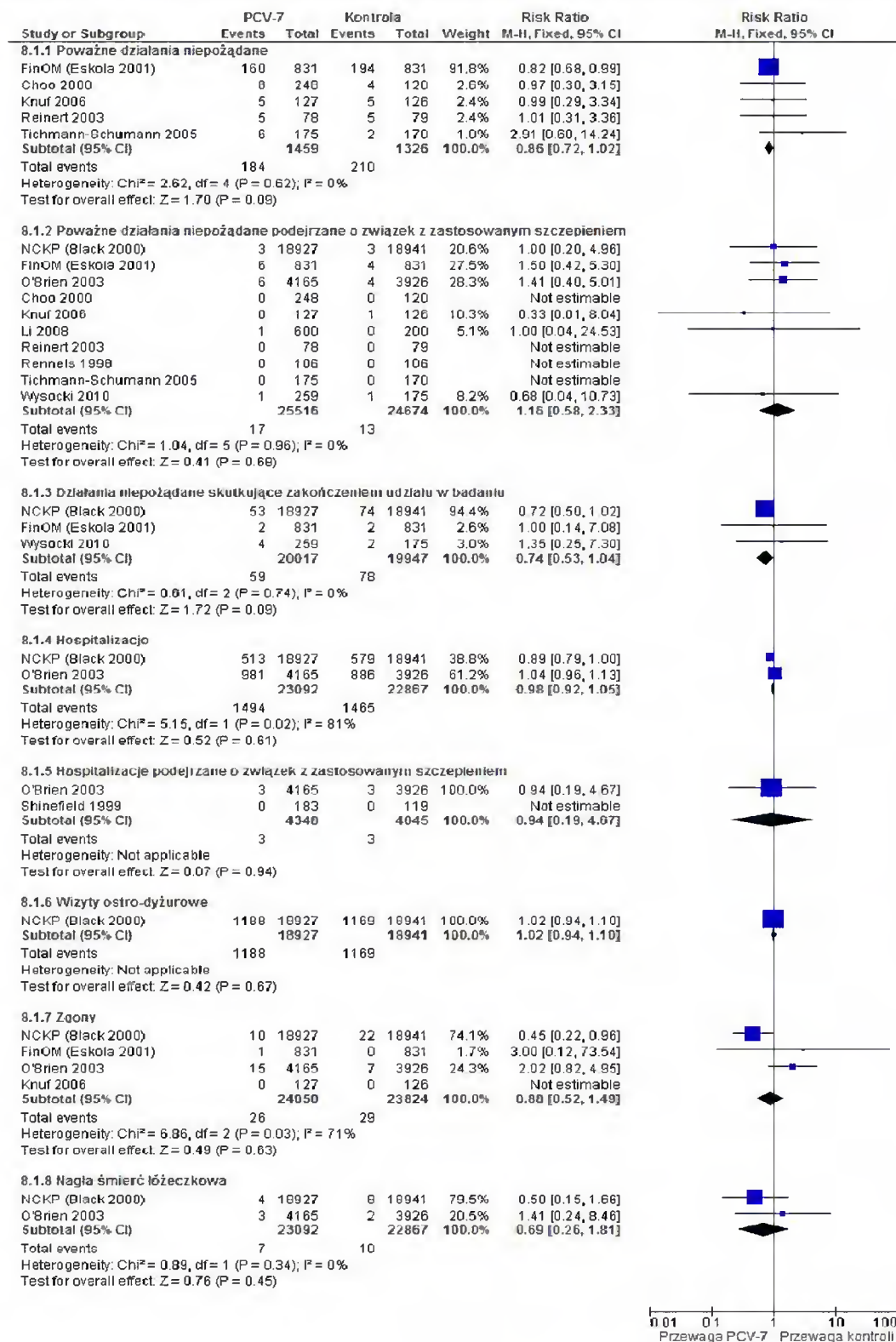
	Black 2000		Eskola 2001		O'Brien 2003		Black 2006		Shinefield 1999	
	PCV-7	Kontrola	PCV-7	Kontrola	PCV-7	Kontrola	PCV-7	Kontrola	PCV-7	Kontrola
Liczebność grupy (N)	18 927	18 941	831	831	4 165	3 926	347	347	183	119
Hospitalizacja, w tym z powodu:	513	579			981	886				
- drgawek gorączkowych	11	6	12	14						
- drgawek			6	1						
- astmy	11	3								
- wgłobienia jelita	5	4								
- infekcji			4	13						
- przyjęcia planowe (łącznie z implantacją dreniku tympanostomijnego)	87	116	8	13						
- chorób skóry i przydatków					19	5				
Hospitalizacje podejrzane o związek z zastosowanym szczepieniem					3	3			0	0
Wizyty ostrożyrurowe (w przeciągu 30 dni od podania szczepionki)	1188	1169								

*Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

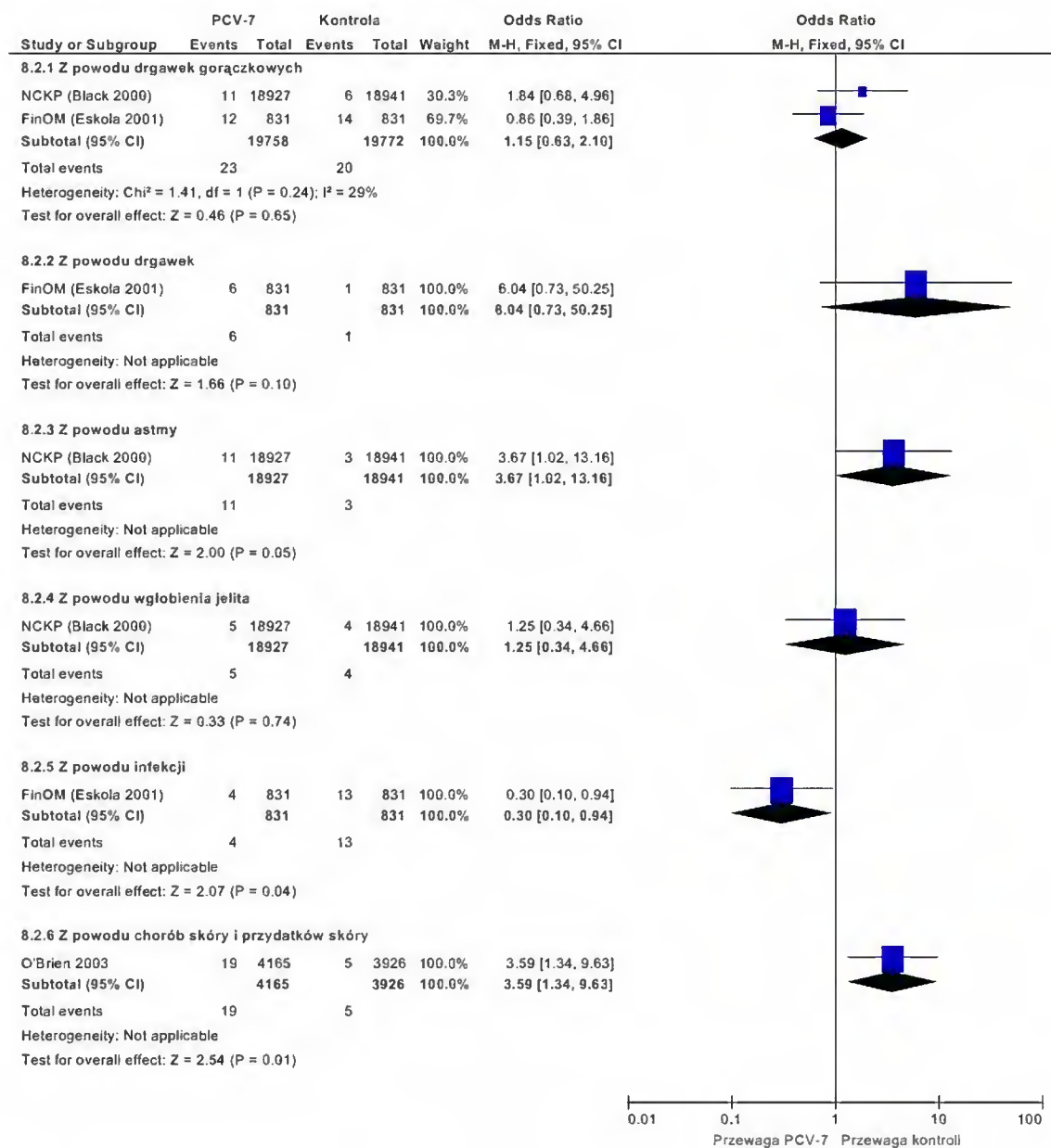
Wizyty ambulatoryjne z powodu:

- reakcji alergicznych	10	12				
- astmy, świstów, duszności	40	46				
- drgawek	11	23	4	2	0	1

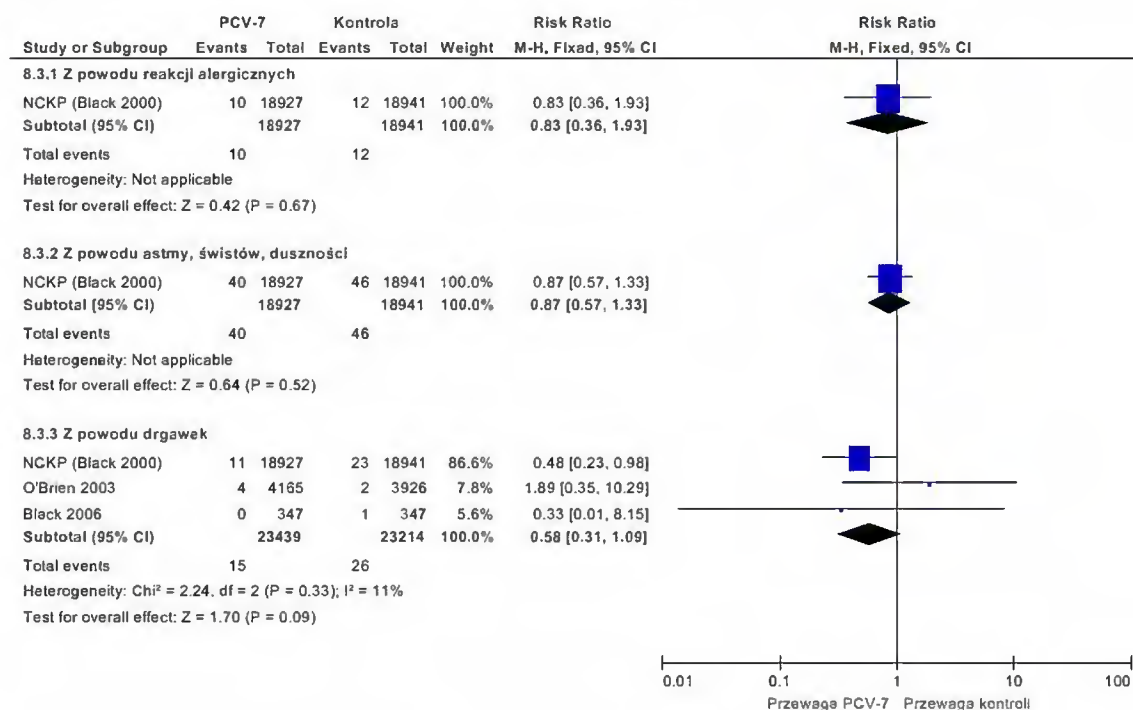
Ryc. 69. Metaanaliza występowania poważnych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia.



Ryc. 70. Metaanaliza przyczyn hospitalizacji w randomizowanych badaniach klinicznych szczepionki PCV-7 u dzieci do 2. roku życia.



Ryc. 71. Metaanaliza przyczyn wizyt ambulatoryjnych w randomizowanych badaniach klinicznych szczepionki PCV-7 u dzieci do 2. roku życia.



Metaanaliza przyczyn wizyt ambulatoryjnych w randomizowanych badaniach klinicznych wskazała na tendencję do rzadszych wizyt ambulatoryjnych z powodu drgawek u przyjmujących PCV-7, w porównaniu z otrzymującymi szczepionki kontrolne: RR = 0,58 (95%CI: 0,31; 1,09; p = 0,09; Ryc. 71).

8.19.2 Reaktywność

W Tab. 104 i Tab. 105 podano informacje na temat miejscowych działań niepożądanych, odpowiednio – wszystkich, bez względu na nasilenie oraz umiarkowanych bądź ciężkich, jakie wystąpiły w okresie do 72 godzin po podaniu PCV-7 lub szczepionki kontrolnej.

Metaanaliza tych danych (Ryc. 72 - Ryc. 79) wskazuje na:

- przejściową tendencję do częstszego występowania zaczerwienienia w miejscu iniekcji po PCV-7: RR = 1,48 (p = 0,01) po 1. dawce, RR = 1,23 (p=0,02) po 2. dawce oraz RR = 1,39 (p = 0,02) po 4. dawce. Analiza epizodów zaczerwienienia opisanych jako umiarkowane bądź dużego stopnia wykazała, że szczepienie PCV-7 wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzenia po 4. dawce. Uzyskana różnica jest bliska granicy istotności statystycznej (RR = 2,64, p=0,05),

- przejściowe (po 1. dawce), zwiększone ryzyko występowania miejscowego obrzęku umiarkowanego lub dużego stopnia: RR = 2,45 (95%CI: 1,33; 4,53; p = 0,004),
- zwiększone ryzyko występowania miejscowej tkliwości po 2., 3. i 4. dawce: odpowiednio RR = 1,40 (p=0,03), RR = 1,42 (p = 0,01) i RR = 1,89 (p = 0,0008), oraz tkliwości umiarkowanego lub dużego stopnia po 4. dawce : RR = 2,86 (p = 0,0002).

Nie metaanalizowano danych dotyczących stwardnienia jakiegokolwiek stopnia z uwagi na zbyt dużą heterogeniczność wyników badań (metaanalizę wyników zamieszczono poglądowo na Ryc. 78). W badaniu Wysocki 2010 wystąpiło istotnie większe ryzyko stwardnienia jakiegokolwiek stopnia w grupie PCV-7 po 2., 3. i 4. dawce w porównaniu do pozostałych badań. Dane w publikacji nie pozwoliły na identyfikację przyczyny heterogeniczności wyników. Wykluczenie z metaanalizy badania Wysocki 2010 skutkowało by przejściowym (po 1. dawce), mniejszym ryzykiem występowania stwardnienia: RR = 0,76 (95%CI: 0,60; 0,96; p = 0,02) oraz stwardnienia umiarkowanego lub dużego stopnia: RR = 0,39 (p = 0,002; po 1. dawce), RR = 0,53 (p = 0,03; po 2. dawce) oraz RR = 0,48 (p = 0,02; po 3. dawce) w grupie PCV-7 w porównaniu z grupą kontrolną.

W Tab. 106 i Tab. 107 podano informacje na temat uogólnionych działań niepożądanych, odpowiednio – wszystkich, bez względu na nasilenie oraz umiarkowanych bądź ciężkich, jakie wystąpiły w okresie do 72 godzin po podaniu PCV-7 lub szczepionki kontrolnej.

Metaanaliza tych danych (Ryc. 80 - Ryc. 90) wskazuje, że po podaniu szczepionki PCV-7, w porównaniu do szczepionek kontrolnych:

- częściej występuje gorączka ≥ 38 st. C: RR od 1,43 do 1,63 w zależności od kolejności dawki,
- przejściowo (po 2. i 3. dawce), częściej występuje gorączka ≥ 39 st. C: RR odpowiednio 1,80 (p = 0,02) oraz 2,79 (p = 0,0004);
- częściej występuje drażliwość: RR od 1,08 do 1,48 w zależności od kolejności dawki,
- przejściowo (po 1., 2. i 3. dawce) częściej występuje płaczliwość: RR od 1,26 (p = 0,006) do 1,28 (p < 0,0001) w zależności od dawki,
- przejściowo (po 2. i 4. dawce), częściej występuje senność: RR odpowiednio 1,17 (p = 0,008) oraz 1,59 (p = 0,01),
- przejściowo (po 1, 2. i 3. dawce), częściej występuje utrata apetytu: RR odpowiednio 1,29 (p = 0,0004) do 1,43 (p = 0,007) w zależności od dawki,
- przejściowo (po 2., 3. i 4. dawce), częściej występuje konieczność stosowania leków przeciwbólowych lub przeciwgorączkowych: RR odpowiednio od 1,59 (p = 0,006) do 2,58 (p = 0,0006) w zależności od dawki.

Tab. 104. Miejscowe działania niepożądane jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-7, w zależności od kolejności dawki/wieku dziecka: randomizowane badania kliniczne u dzieci poniżej 2. roku życia.

Reaktywność	Wiek w momencie podania dawki (miesiące)	Badanie									
		Black 2000		Black 2006		Eskola 2001		Knuf 2006		Li 2008	
		PCV-7	Meningitis C	PCV-7	MMR	PCV-7	Hepatitis B	PCV-7	Infanrix® hexa	PCV	DTaP
Zaczerwienienie n/N, %	2	70/693 10,0%	45/691 6,5%	-	-	117/825 14,2%	77/825 9,3%	26/119 21,8%	26/122 21,3%	65/592 11,0%	26/495 5,3%
	4	61/526 11,6%	37/489 7,6%	-	-	131/818 16,0%	104/826 12,6%	35/119 29,2%	39/120 32,5%	42/515 8,2%	24/444 5,4%
	6	58/422 13,8%	35/377 9,3%	-	-	163/817 20,0%	130/816 15,9%	28/117 23,9%	35/118 29,7%	23/490 4,7%	13/424 3,1%
	12-15	18/165 10,9%	8/178 4,5%	44/600 7,3%	24/621 3,9%	117/798 14,7%	115/798 14,4%	36/111 32,1%	41/110 37,6%	bd	bd
Obrzęk n/N, %	2	68/693 9,8%	29/691 4,2%	bd	bd	39/825 4,7%	14/825 1,7%	7/119 5,9%	9/122 7,4%	44/592 ^a 7,4%	14/495 2,8%
	4	63/526 12,0%	25/489 5,1%	bd	bd	33/818 4,0%	25/826 3,0%	9/119 7,5%	14/120 11,7%	29/515 5,6%	21/444 4,7%
	6	44/422 10,4%	26/377 6,9%	bd	bd	39/817 4,8%	29/816 3,6%	10/117 8,6%	14/118 11,9%	12/490 2,4%	15/424 3,5%

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Reaktywność	Wiek w momencie podania dawki (miesiące)	Badanie									
		Black 2000		Black 2006		Eskola 2001		Knuf 2006		Li 2008	
		PCV-7	Meningitis C	PCV-7	MMR	PCV-7	Hepatitis 8	PCV-7	Infanrix® hexa	PCV	DTaP
Tkliwość n/N, %	12-15	20/165 12,1%	8/178 4,5%	bd	bd	39/798 4,9%	43/798 5,4%	13/111 11,8%	19/110 17,6%	bd	bd
	2	21/693 3,1%	17/691 2,5%	-	-	28/825 3,4%	16/825 1,9%	21/119 17,6%	23/122 19,0%	62/592 10,5%	34/495 6,9%
	4	22/526 4,1%	12/489 2,5%	-	-	30/818 3,7%	6/826 0,7%	18/119 15,0%	19/120 16,1%	29/515 5,6%	21/444 4,7%
	6	12/422 2,9%	6/377 1,6%	-	-	42/817 5,1%	23/816 2,8%	15/117 12,9%	17/118 14,4%	15/490 3,1%	12/424 2,8%
Stwardnienie n/N, %	12-15	15/165 9,2%	3/178 1,7%	90/595 15,1%	57/616 9,3%	60/798 7,5%	18/798 2,3%	29/111 26,4%	26/110 23,9%	bd	bd
	2	bd	bd	-	-	bd	bd	29/119 24,4%	30/122 24,8%	bd	bd
	4	bd	bd	-	-	bd	bd	34/119 28,6%	44/120 36,7%	bd	bd
	6	bd	bd	-	-	bd	bd	25/117 21,6%	30/118 25,4%	bd	bd
	12-15	bd	bd	48/599 8,0%	5/621 0,8%	bd	bd	41/111 36,9%	48/110 43,6%	bd	bd



Reaktywność	Wiek w momencie podania dawki (miesiące)	Badanie									
		Black 2000		Black 2006		Eskoła 2001		Knuf 2006		Li 2008	
		PCV-7	Meningitis C	PCV-7	MMR	PCV-7	Hepatitis B	PCV-7	Infanrix® hexa	PCV	DTaP

^a W publikacji Li 2008 występuje złożony punkt końcowy: miejscowy obrzęk i stwardnienie.

Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna

Cd. Tab. 104. Miejscowe działania niepożądane jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-7, w zależności od kolejności dawki/wieku dziecka: randomizowane badania kliniczne u dzieci poniżej 2. roku życia.

Reaktywność	Wiek w momencie podania dawki (miesiące)	Badanie									
		Scheifele 2005		Schmitt 2003		Tichmann-Schumann 2005		Reinert 2003		Wysocki 2010	
		PCV-7	Hepatitis B	PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7	Pentacoq	PCV-7	MnCC
Zaczerwienienie n/N, %	2	49/252 19,4%	9/124 7,3%	15/106 14,2% (3 m.)	12/108 11,1%	68/173 39,3%	50/166 30,1%	29/78 37,2%	47/78 60,3%	92/256 35,9%	19/160 11,9%
	4	59/250 23,6%	15/124 12,1%	17/106 16,0%	12/108 11,1%	73/172 42,4% (3 m.)	60/165 36,4%	43/74 58,1%	47/74 63,5%	103/199 51,8%	-
	6	91/249 36,7%	23/122 18,9%	22/106 20,8% (5 m.)	21/108 19,8%	63/170 37,1% (4 m.)	54/163 33,1%	43/74 58,1%	53/74 71,6%	126/235 53,6%	26/144 18,1%
	12-15	bd	bd	29/91 31,9%	26/91 28,6%	71/138 51,4%	46/121 38,0%	bd	bd	114/213 53,5%	33/141 23,4%
Obrzęk n/N, %	2	68/252 27,0%	13/124 10,5%	7/106 6,6% (3 m.)	7/108 6,5%	39/173 22,5%	23/166 13,9%	bd	bd	bd	bd



Reaktywność	Badanie										
	Wiek w momencie podania dawki (miesiące)	Scheifele 2005		Schmitt 2003		Tichmann-Schumann 2005		Reinert 2003		Wysocki 2010	
		PCV-7	Hepatitis B	PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7	Pentacoq	PCV-7	MnCC
Tkliwość n/N, %	4	64/250 25,6%	11/124 8,9%	10/106 9,5%	9/108 1,9%	50/172 29,1% (3 m.)	35/165 21,2%	bd	bd	bd	bd
	6	69/249 27,7%	23/122 18,9%	5/106 4,8% (5 m.)	9/108 8,6%	45/170 26,5% (4 m.)	31/163 19,0%	bd	bd	bd	bd
	12-15	bd	bd	9/91 9,9%	11/91 12,1%	51/138 37,0%	36/121 29,8%	bd	bd	bd	bd
	2	75/252 29,8%	27/124 21,8%	8/106 7,7%	9/108 8,5%	44/173 25,4%	29/166 17,5%	28/76 36,8%	39/76 51,3%	57/255 22,4%	28/160 17,5%
4	61/250 24,4%	20/124 16,1%	8/106 7,5%	5/108 4,7%	37/172 21,5%	25/165 15,2%	21/73 28,8%	25/73 34,2%	51/192 26,6%	-	
6	67/249 26,9%	12/122 9,8%	13/106 12,4%	9/108 8,6%	27/170 15,9%	17/163 10,4%	27/73 37,0%	31/73 42,5%	51/224 22,8%	20/140 14,3%	
12-15	bd	bd	18/91 20,2%	19/91 21,1%	52/138 37,7%	27/121 22,3%	bd	bd	51/207 24,6%	10/137 7,3%	

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Reaktywność	Wiek w momencie podania dawki (miesiące)	Badanie									
		Scheifele 2005		Schmitt 2003		Tichmann-Schumann 2005		Reinert 2003		Wysocki 2010	
		PCV-7	Hepatitis B	PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7	Pentacoq	PCV-7	MnCC
Stwardnienie n/N, %	2	bd	bd	11/106 10,5%	15/108 14,0%	bd	bd	38/76 50,0%	56/76 73,7%	73/254 28,7%	16/161 9,9%
	4	bd	bd	11/106 10,6%	9/108 8,5%	bd	bd	44/72 61,1%	46/72 63,9%	84/195 43,1%	-
	6	bd	bd	15/106 14,2%	18/108 17,0%	bd	bd	bd	bd	98/232 42,2%	7/137 5,1%
	12-15	bd	bd	19/91 20,9%	19/91 21,1%	bd	bd	bd	bd	88/211 41,7%	13/136 9,6%



Tab. 105. Miejscowe działania niepożądane umiarkowanego lub dużego stopnia po podaniu szczepionki PCV-7, w zależności od kolejności dawki/wieku dziecka: randomizowane badania kliniczne u dzieci poniżej 2. roku życia.

Reaktywność	Wiek w momencie podania dawki (miesiące)	Badanie									
		Black 2000		Eskola 2001		Knuf 2006		Scheifele 2005		Schmitt 2003	
		PCV-7	Meningitis C	PCV-7	Hepatitis B	PCV-7	Infanrix® hexa	PCV-7	Bez PCV-7	PCV-7	Inne szczepionki
Zaczerwienienie n/N, %	2	2/693 0,3%	4/691 0,6%	0/825 0%	1/825 0,1%	1/119 0,8%	1/122 0,8%	3/252 1,2%	1/124 0,8%	0/106 0% (3 m.)	0/108 0%
	4	0/526 0,0%	4/489 0,8%	2/818 0,2%	2/826 0,2%	4/119 3,3%	2/120 1,7%	4/250 1,6%	1/124 0,8%	2/106 1,9%	0/108 0%
	6	1/422 0,2%	9/377 2,4%	3/817 0,4%	0/816 0%	4/117 3,4%	5/118 4,2%	4/249 1,6%	1/122 0,8%	0/106 0% (5 m.)	1/108 0,9%
	12-15	1/165 0,6%	0/178 0,0%	6/798 0,8%	0/798 0%	8/111 7,3%	11/110 10,1%	-	-	4/91 4,4%	5/91 5,5%
Obrzęk n/N, %	2	7/693 0,1%	0/691 0,0%	8/825 1,0%	1/825 0,1%	2/119 1,7%	4/122 3,3%	12/252 4,8%	2/124 1,6%	0/106 0% (3 m.)	1/108 0,9%
	4	2/526 0,4%	1/489 0,2%	8/818 0,9%	3/826 0,4%	2/119 0,8%	2/120 1,7%	3/250 1,2%	1/124 0,8%	1/106 1,0%	0/108 0%
	6	2/422 0,5%	1/377 0,3%	4/817 0,5%	2/816 0,2%	2/117 1,7%	2/118 1,7%	8/249 3,2%	0/122 0%	0/106 0% (5 m.)	0/108 0%

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Reaktywność	Wiek w momencie podania dawki (miesiące)	Badanie									
		Black 2000		Eskola 2001		Knuf 2006		Scheifele 2005		Schmitt 2003	
		PCV-7	Meningitis C	PCV-7	Hepatitis B	PCV-7	Infanrix® hexa	PCV-7	Bez PCV-7	PCV-7	Inne szczepionki
Tkliwość n/N, %	12-15	1/165 0,6%	0/178 0,0%	10/798 1,3%	3/798 0,4%	1/111 0,9%	4/110 3,7%	-	-	2/91 2,2%	4/91 4,4%
	2	21/693 3,1%	17/691 2,5%	bd	bd	2/119 1,7%	2/122 1,7%	bd	bd	5/106 4,9%	4/108 3,8%
	4	22/526 4,1%	12/489 2,5%	bd	bd	1/119 0,8%	2/120 1,7%	bd	bd	1/106 0,9%	1/108 0,9%
	6	12/422 2,9%	6/377 1,6%	bd	bd	1/117 0,9%	1/118 0,9%	bd	bd	2/106 1,9%	2/108 1,9%
Stwardnienie n/N, %	12-15	15/165 9,2%	3/178 1,7%	bd	bd	2/111 1,9%	2/110 1,9%	bd	bd	4/91 4,5%	4/91 4,5%
	2	bd	bd	bd	bd	3/119 2,5%	7/122 5,8%	bd	bd	0/106 0,0%	2/108 1,9%
	4	bd	bd	bd	bd	6/119 5,0%	9/120 7,5%	bd	bd	1/106 1,0%	0/108 0,0%
	6	bd	bd	bd	bd	6/117 5,2%	10/118 8,5%	bd	bd	0/106 0,0%	1/108 1,0%
	12-15	bd	bd	bd	bd	9/111 8,1%	10/110 9,1%	bd	bd	4/91 4,4%	4/91 4,4%



Cd. Tab. 105. Miejscowe działania niepożądane umiarkowanego lub dużego stopnia po podaniu szczepionki PCV-7, w zależności od kolejności dawki/wieku dziecka: randomizowane badania kliniczne u dzieci poniżej 2. roku życia.

Reaktywność	Wiek w momencie podania dawki (miesiące)	Badanie									
		Tichmann-Schumann 2005		Reinert 2003		Li 2008		Black 2006		Wysocki 2010	
		PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7	Pentacoq	PCV	DTaP	PCV-7	MMR	PCV-7	MnCC
Zaczerwienienie n/N, %	2	5/173 2,9%	2/166 1,2%	5/76 6,6%	12/76 15,8%	4/592 0,7%	1/495 0,2%	-	-	3/252 1,2%	1/160 0,6%
	4	1/172 0,6%	3/165 1,8%	4/74 5,4%	8/74 10,8%	6/515 1,2%	1/444 0,2%	-	-	4/183 2,2%	-
	6	3/170 1,8%	4/163 2,5%	5/72 7,0%	8/71 11,3%	3/490 0,6%	1/424 0,2%	-	-	28/225 12,4%	0/136 0%
	12-15	16/138 11,6%	3/121 2,5%	bd	bd	bd	bd	7/600 1,2%	3/621 0,5%	45/203 22,2%	3/134 2,2%
Obrzęk n/N, %	2	5/173 2,9%	4/166 2,4%	bd	bd	6/592 1,0%	1/495 0,2%	bd	bd	bd	bd
	4	5/172 2,9%	5/165 3,0%	bd	bd	4/515 0,8%	0/444 0%	bd	bd	bd	bd
	6	4/170 2,4%	3/121 2,5%	bd	bd	1/490 0,2%	0/424 0%	bd	bd	bd	bd

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Reaktywność	Wiek w momencie podania dawki (miesiące)	Badanie									
		Tichmann-Schumann 2005		Reinert 2003		Li 2008		Black 2006		Wysocki 2010	
		PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7	Pentacoq	PCV	DTaP	PCV-7	MMR	PCV-7	MnCC
	12-15	10/138 7,2%	3/121 2,5%	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Tkliwość n/N, %	2	2/173 1,2%	1/166 0,6%	7/74 9,5%	17/74 23%	8/592 1,4%	4/495 0,8%	-	-	3/252 1,2%	2/159 1,3%
	4	2/172 1,2%	1/165 0,6%	5/74 6,8%	8/73 11%	6/515 1,1%	3/444 0,7%	-	-	5/182 2,7%	-
	6	1/170 0,6%	1/163 0,6%	6/71 8,5%	6/71 8,5%	0/490 0%	2/424 0,5%	-	-	2/217 0,9%	0/136 0%
Stwardnienie n/N, %	12-15	3/138 2,2%	2/121 1,7%	bd	bd	bd	bd	20/595 3,4%	3/616 0,5%	0/195 0%	1/134 0,7%
	2	bd	bd	10/75 13,3%	25/75 33,3%	bd	bd	-	-	33/253 13%	6/159 3,8%
	4	bd	bd	8/71 11,3%	20/71 28,2%	bd	bd	-	-	29/186 15,6%	-
	6	bd	bd	7/69 10,1%	17/69 24,6%	bd	bd	-	-	43/227 18,9%	2/137 1,5%



Reaktywność	Wiek w momencie podania dawki (miesiące)	Badanie									
		Tichmann-Schumann 2005		Reinert 2003		Li 2008		Black 2006		Wysocki 2010	
		PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7	Pentacoq	PCV	DTaP	PCV-7	MMR	PCV-7	MnCC
	12-15	bd	bd	bd	bd	bd	bd	8/599 1,3%	5/621 0,8%	51/227 22,5%	4/134 3%

* Reakcje miejscowe > 2,0 cm, > 2,4 cm lub > 3,0 cm; gorączka > 39 st. C

*Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Tab. 106. Uogólnione działania niepożądane jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-7, w zależności od kolejności dawki/wieku dziecka: randomizowane badania kliniczne u dzieci poniżej 2. roku życia.

Reaktywność	Wiek w momencie podania dawki (miesiące)	Badanie									
		Black 2000		Choo 2000		Eskola 2001		Knuf 2006		Li 2008	
		PCV-7	Meningitis C	PCV-7	Bez PCV-7	PCV-7	Hepatitis B	PCV-7	Bez PCV-7	PCV-7	DTaP
Gorączka n/N, %	2	107/710 15,1%	67/710 9,4%	5/124 4%	2/120 2%	118/825 14,3%	77/825 9,3%	41/125 32,8%	19/124 15,6%	37/296 12,5%	16/201 8,0%
	4	133/556 23,9%	55/507 10,9%	2/124 2%	3/120 3%	151/818 18,4%	105/826 12,7%	52/123 42,3%	40/124 32,1%	25/253 10%	10/183 5,5%
	6	88/460 19,1%	49/414 11,8%	1/124 1%	5/120 5%	192/817 23,5%	109/816 13,3%	34/120 28,3%	22/120 18,3%	15/245 6,1%	3/179 1,7%
	12-15	47/224 21,0%	39/230 17,0%	bd	bd	92/798 11,5%	55/798 6,9%	56/112 50,0%	39/115 33,6%	bd	bd
Drażliwość n/N, %	2	340/710 48,0%	342/710 48,2%	82/120 68%	70/117 60%	bd	bd	49/125 39,3%	37/124 30,1%	65/297 22%	31/201 15%
	4	326/556 58,7%	230/507 45,3%	80/118 68%	65/118 57%	bd	bd	45/123 36,9%	31/124 25,4%	33/253 13%	15/183 8%
	6	236/460 51,2%	185/414 44,8%	68/115 59%	55/110 50%	bd	bd	31/120 26,1%	31/120 25,8%	37/245 15%	11/179 6%



Reaktywność	Wiek w momencie podania dawki (miesiące)	Badanie									
		Black 2000		Choo 2000		Eskola 2001		Knuf 2006		Li 2008	
		PCV-7	Meningitis C	PCV-7	Bez PCV-7	PCV-7	Hepatitis B	PCV-7	Bez PCV-7	PCV-7	DTaP
Płaczliwość n/N, %	12-15	99/224 44,2%	98/230 42,6%	bd	bd	bd	bd	53/112 47,7%	22/115 19,1%	bd	bd
	2	bd	bd	82/119 69%	59/116 51%	343/825 41,6%	300/825 36,4%	bd	bd	bd	bd
	4	bd	bd	72/116 62%	58/116 50%	344/818 42,0%	272/826 32,9%	bd	bd	bd	bd
	6	bd	bd	60/115 52%	44/110 40%	324/817 39,6%	250/816 30,6%	bd	bd	bd	bd
Senność n/N, %	12-15	bd	bd	bd	bd	225/798 28,2%	154/798 19,3%	bd	bd	bd	bd
	2	289/710 40,7%	298/710 42,0%	66/118 56%	61/117 52%	bd	bd	54/125 43,2%	34/124 27,4%	39/297 13%	22/201 11%
	4	142/556 25,6%	116/507 22,8%	55/120 46%	42/114 37%	bd	bd	34/123 27,9%	32/124 25,8%	20/253 8%	12/183 7%
	6	90/460 19,5%	91/414 21,9%	50/114 44%	41/108 38%	bd	bd	25/120 20,8%	18/120 15,0%	12/245 5%	6/179 3%

*Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Reaktywność	Wiek w momencie podania dawki (miesiące)	Badanie									
		Black 2000		Choo 2000		Eskola 2001		Knuf 2006		Li 2008	
		PCV-7	Meningitis C	PCV-7	Bez PCV-7	PCV-7	Hepatitis B	PCV-7	Bez PCV-7	PCV-7	DTaP
	12-15	38/224 17,0%	38/230 16,5%	bd	bd	bd	bd	40/112 35,5%	12/115 10,5%	bd	bd
Utrata apetytu n/N, %	2	121/710 17,0%	96/710 13,5%	39/115 34%	30/115 26%	bd	bd	31/125 24,4%	20/124 15,8%	46/297 15%	29/201 14%
	4	97/556 17,4%	68/507 13,4%	41/117 35%	30/115 26%	bd	bd	25/123 20,5%	19/124 15,6%	27/253 11%	15/183 8%
	6	95/460 20,7%	57/414 13,8%	24/114 21%	28/108 26%	bd	bd	26/120 21,8%	9/120 7,6%	30/245 12%	10/179 6%
	12-15	46/224 20,5%	53/230 23,1%	bd	bd	bd	bd	21/112 18,5%	19/115 16,7%	bd	bd
Stosowanie leków przeciwbólowych/ przeciwgorączkowych n/N, %	2	bd	bd	45/122 37%	45/115 39%	bd	bd	17/125 13,2%	12/124 10,0%	bd	bd
	4	bd	bd	56/119 47%	38/115 33%	bd	bd	21/123 16,8%	9/124 7,5%	bd	bd
	6	bd	bd	46/121 38%	31/115 27%	bd	bd	15/120 12,1%	7/120 6,0%	bd	bd
	12-15	bd	bd	bd	bd	bd	bd	21/112 18,9%	7/115 6,1%	bd	bd



Cd. Tab. 106. Uogólnione działania niepożądane jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-7, w zależności od kolejności dawki/wieku dziecka: randomizowane badania kliniczne u dzieci poniżej 2. roku życia.

Reaktywność	Wiek w momencie podania dawki (miesiące)	Badanie											
		Rennels 1998		Schmitt 2003		Black 2006		Tichmann-Schumann 2005		Reinert 2003		Wysocki 2010	
		PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7 + MMR	MMR	PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7 + Pentacoq	Pentacoq	PCV-7	MnCC
Gorączka n/N, %	2	27/106 25%	18/106 17%	52/116 44,5% (3 m.)	33/110 29,9%	-	-	74/173 42,8%	40/166 24,0%	41/76 53,9%	35/78 44,9%	46/254 18,1%	27/162 16,7%
	4	30/106 28%	25/106 24%	37/112 33,0%	30/107 28,2%	-	-	85/172 49,4% (3 m.)	46/165 27,9%	42/75 56,0%	26/74 35,1%	60/193 31,1%	22/119 18,5%
	6	40/106 38%	34/106 32%	32/110 29,0% (5 m.)	25/107 23,%	-	-	57/170 33,5% (4 m.)	30/163 18,4%	38/75 51,0%	30/74 40,5%	90/229 39,3%	24/142 16,9%
	12-15	23/106 22%	20/106 19%	-	-	27/323 8,4%	15/318 4,7%	67/138 48,6%	47/121 38,8%	bd	bd	36/203 17,7%	8/137 5,8%
Drażliwość	2	bd	bd	31/116 26,8%	28/110 25,7%	bd	bd	64/173 37,0%	54/166 32,3%	bd	bd	160/262 61,1%	87/162 53,7%

*Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Reaktywność	Wiek w momencie podania dawki (miesiące)	Badanie											
		Rennels 1998		Schmitt 2003		Black 2006		Tichmann-Schumann 2005		Reinert 2003		Wysocki 2010	
		PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7 + MMR	MMR	PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7 + Pentacoq	Pentacoq	PCV-7	MnCC
n/N, %	4	bd	bd	31/112 27,7%	27/107 25,2%	bd	bd	63/172 36,6%	52/165 31,5%	bd	bd	127/209 60,8%	60/130 46,2%
	6	bd	bd	22/110 20,2%	21/107 19,6%	bd	bd	54/170 31,8%	37/163 22,7%	bd	bd	128/236 54,2%	69/150 46%
	12-15	bd	bd	-	-	bd	bd	58/138 42,0%	38/121 31,4%	bd	bd	71/212 33,5%	30/141 21,3%
Plączliwość n/N, %	2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	54/256 21,1%	21/160 13,1%
	4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	46/189 24,3%	24/119 20,2%
	6	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	24/222 10,8%	16/138 11,6%
	12-15	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	22/202 10,9%	4/135 3%
Senność	2	bd	bd	53/116 45,7%	34/110 30,9%	bd	bd	77/173 44,5%	72/166 43,1%	bd	bd	164/260 63,1%	108/164 65,9%



Reaktywność	Wiek w momencie podania dawki (miesiące)	Badanie											
		Rennels 1998		Schmitt 2003		Black 2006		Tichmann-Schumann 2005		Reinert 2003		Wysocki 2010	
		PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7 + MMR	MMR	PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7 + Pentacoq	Pentacoq	PCV-7	MnCC
n/N, %	4	bd	bd	31/112 27,9%	25/107 23,4%	bd	bd	71/172 41,3%	54/165 32,7%	bd	bd	104/201 51,7%	56/125 44,8%
	6	bd	bd	25/110 22,7%	14/107 13,2%	bd	bd	55/170 32,4%	43/163 26,4%	bd	bd	77/229 33,6%	33/145 22,8%
	12-15	bd	bd	-	-	bd	bd	62/138 44,9%	38/121 31,4%	bd	bd	55/211 26,1%	24/140 17,1%
Utrata apetytu n/N, %	2	bd	bd	23/116 19,8%	13/110 11,9%	bd	bd	43/173 24,9%	38/166 22,8%	bd	bd	89/257 34,6%	39/162 24,1%
	4	bd	bd	16/112 14,4%	7/107 6,6%	bd	bd	48/172 27,9%	30/165 18,2%	bd	bd	53/195 27,2%	20/118 16,9%
	6	bd	bd	16/110 14,7%	10/107 9,3%	bd	bd	25/170 14,7%	19/163 11,7%	bd	bd	51/226 22,6%	20/139 14,4%
	12-15	bd	bd	-	-	bd	bd	48/138 34,8%	30/121 24,8%	bd	bd	44/212 20,8%	12/138 8,7%
Stosowanie leków przeciw-	2	bd	bd	18/116 15,9%	4/110 3,7%	-	-	12/173 6,9%	7/166 4,2%	bd	bd	bd	bd

*Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Reaktywność	Wiek w momencie podania dawki (miesiące)	Badanie											
		Rennels 1998		Schmitt 2003		Black 2006		Tichmann-Schumann 2005		Reinert 2003		Wysocki 2010	
		PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7 + MMR	MMR	PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7 + Pentacoq	Pentacoq	PCV-7	MnCC
bólowych/ przeciwgorączkowych	4	bd	bd	11/112 9,8%	5/107 4,7%	-	-	16/172 9,3%	3/165 1,8%	bd	bd	bd	bd
n/N, %	6	bd	bd	8/110 7,3%	4/107 3,8%	-	-	11/170 6,5%	5/163 3,1%	bd	bd	bd	bd
	12-15	bd	bd	-	-	181/323 56%	160/316 50,6%	23/138 16,7%	9/121 7,4%	bd	bd	bd	bd



Tab. 107. Uogólnione działania niepożądane umiarkowanego lub dużego stopnia po podaniu szczepionki PCV-7, w zależności od kolejności dawki/wieku dziecka: randomizowane badania kliniczne u dzieci poniżej 2. roku życia.

Reaktywność n/N, %	Wiek w momencie podania dawki (miesiące)	Badanie									
		Black 2000		Eskola 2001		Knuf 2006		Li 2008		Black 2006	
		PCV-7	Meningitis C	PCV-7	Hepatitis B	PCV-7	Bez PCV-7	PCV-7	DTaP	PCV-7 + MMR	MMR
Gorączka n/N, %	2	6/710 0,9%	2/710 0,3%	3/825 0,4%	2/825 0,2%	1/125 0,8%	2/124 1,6%	1/296 0,3%	0/201 0%	-	-
	4	14/556 2,5%	4/507 0,8%	8/818 1,0%	4/826 0,5%	1/123 0,8%	5/124 4,1%	2/253 0,8%	0/183 0%	-	-
	6	8/460 1,7%	3/414 0,7%	16/817 2,0%	4/816 0,5%	2/120 1,7%	2/120 1,7%	0/245 0%	0/179 0%	-	-
	12-15	3/224 1,3%	4/230 1,7%	13/798 1,6%	14/798 1,7%	3/112 2,7%	3/115 2,7%	bd	bd	6/323 1,9%	5/318 1,6%
Drażliwość n/N, %	2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	6	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	12-15	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

*Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Reaktywność	Wiek w momencie podania dawki (miesiące)	Badanie									
		Black 2000		Eskola 2001		Knuf 2006		Li 2008		Black 2006	
		PCV-7	Meningitis C	PCV-7	Hepatitis B	PCV-7	Bez PCV-7	PCV-7	DTaP	PCV-7 + MMR	MMR
Płaczliwość n/N, %	2	1/710 0,1%	2/710 0,3%	5/825 ^a 0,6%	3/825 0,4%	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	4	2/556 0,4%	0/507 0,0%	4/818 0,5%	8/826 0,1%	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	6	1/460 0,2%	2/414 0,5%	3/817 0,4%	8/816 0,1%	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	12-15	bd	bd	0/798 0%	0/798 0%	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Senność n/N, %	2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	6	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	12-15	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Utrata apetytu n/N, %	2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	6	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd



Reaktywność	Wiek w momencie podania dawki (miesiące)	Badanie									
		Black 2000		Eskola 2001		Knuf 2006		Li 2008		Black 2006	
		PCV-7	Meningitis C	PCV-7	Hepatitis B	PCV-7	Bez PCV-7	PCV-7	DTaP	PCV-7 + MMR	MMR
	12-15	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

^a Płacz > 4 godzin.

*Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Cd. Tab. 107. Uogólnione działania niepożądane umiarkowanego lub dużego stopnia po podaniu szczepionki PCV-7, w zależności od kolejności dawki/wieku dziecka: randomizowane badania kliniczne u dzieci poniżej 2. roku życia.

Reaktywność	Wiek w momencie podania dawki (miesiące)	Badanie							
		Tichmann-Schumann 2005		Reinert 2003		Schmitt 2003		Wysocki 2010	
		PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7 + Pentacoq	Pentacoq	PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7	MnCC
Gorączka n/N, %	2	8/173 4,6%	3/166 1,8%	3/73 4,1%	1/77 1,3%	4/116 3,8% (3 m.)	5/110 4,8%	4/254 1,6%	0/159 0%
	4	7/172 4,1% (3 m.)	5/165 3,0%	4/73 5,5%	0/78 0%	3/112 2,9%	2/107 1,9%	5/184 2,7%	2/116 1,72%
	6	4/170 2,4% (4 m.)	0/163 0,0%	4/70 5,7%	3/70 4,3%	5/110 4,7% (5 m.)	1/107 1%	8/218 3,7%	2/137 1,46%
	12-15	16/138 11,2%	6/121 4,9%	bd	bd	bd	bd	5/196 2,6%	0/134 0%
Drażliwość n/N, %	2	5/173 2,9%	2/166 1,2%	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	4	5/172 2,9%	0/165 0,0%	bd	bd	bd	bd	bd	bd

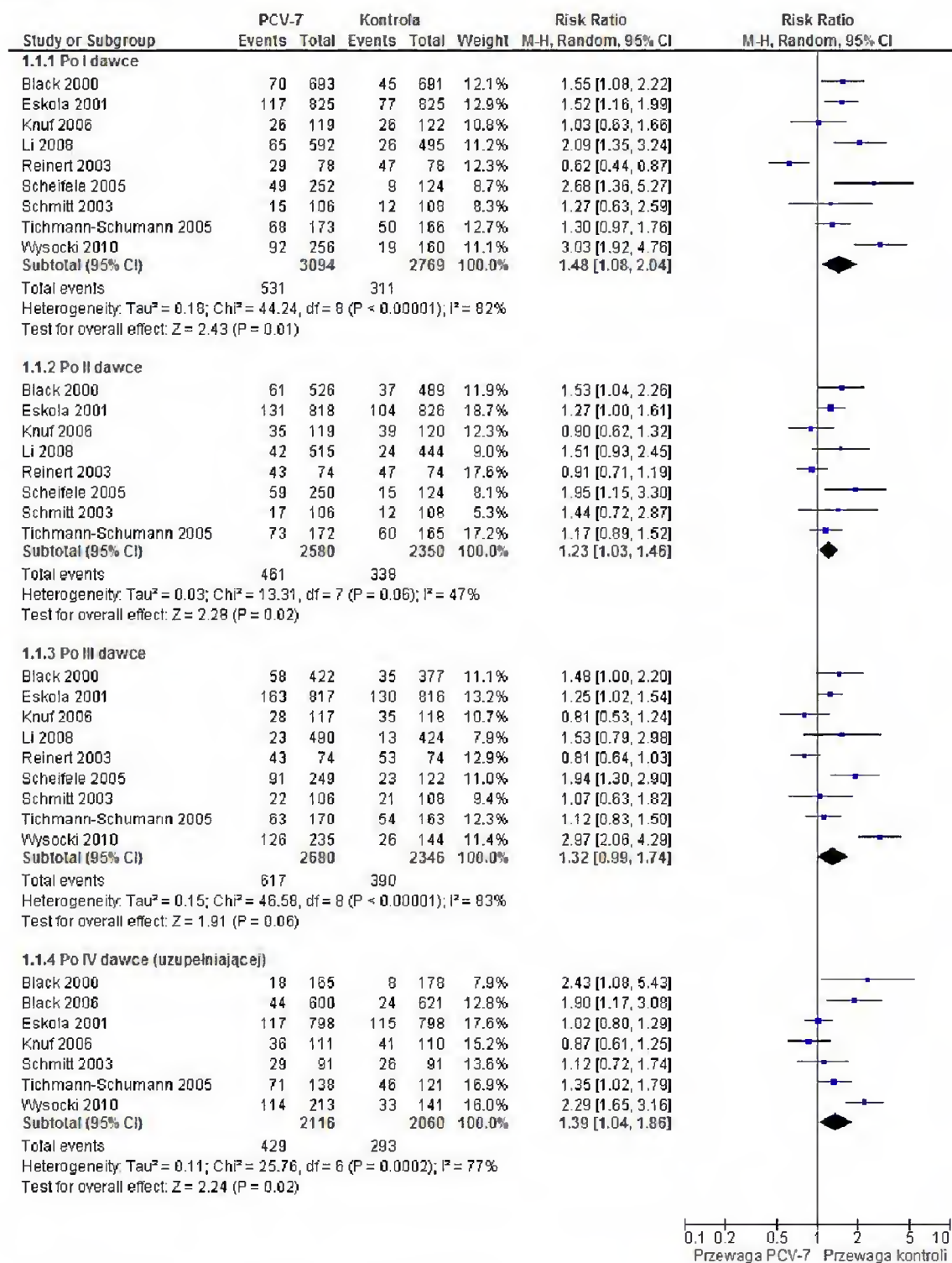


Reaktywność	Wiek w momencie podania dawki (miesiące)	Badanie							
		Tichmann-Schumann 2005		Reinert 2003		Schmitt 2003		Wysocki 2010	
		PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7 + Pentacoq	Pentacoq	PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7	MnCC
	6	4/170 2,4%	2/163 1,2%	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	12-15	2/138 1,4%	2/121 1,7%	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Płaczliwość n/N, %	2	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	6	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	12-15	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Senność n/N, %	2	4/173 2,3%	4/166 2,4%	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	4	2/172 1,2%	0/165 0,0%	bd	bd	bd	bd	bd	bd

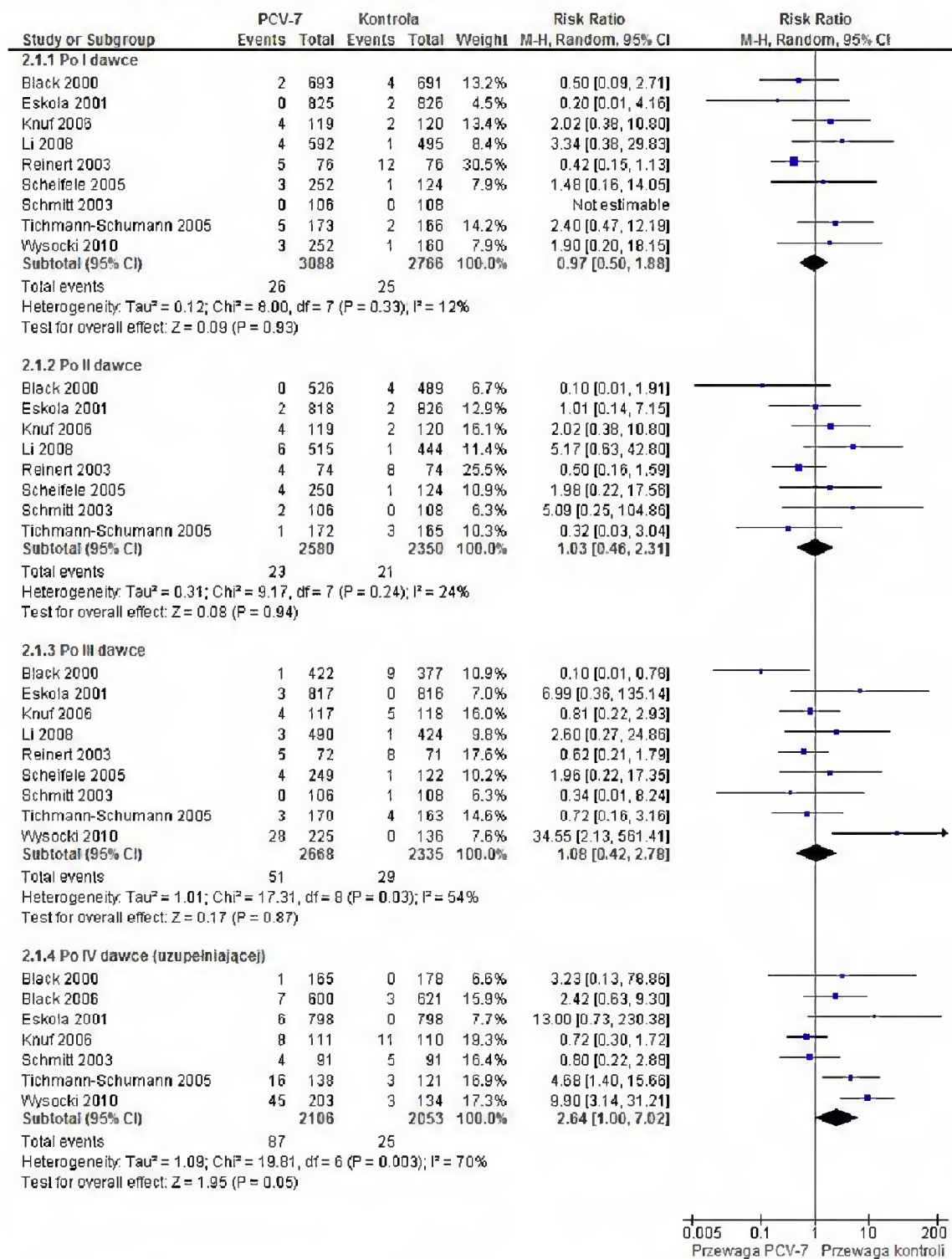
*Szczepionko PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Reaktywność	Wiek w momencie podania dawki (miesiące)	Badanie							
		Tichmann-Schumann 2005		Reinert 2003		Schmitt 2003		Wysocki 2010	
		PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7 + Pentacoq	Pentacoq	PCV-7	Inne szczepionki	PCV-7	MnCC
	6	2/170 1,2%	1/163 0,6%	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	12-15	3/138 2,2%	0/121 0,0%	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Utrata apetytu n/N, %	2	0/173 0,0%	0/166 0,0%	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	4	1/172 0,6%	0/165 0,0%	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	6	0/170 0,0%	0/163 0,0%	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	12-15	3/138 2,2%	0/121 0,0%	bd	bd	bd	bd	bd	bd

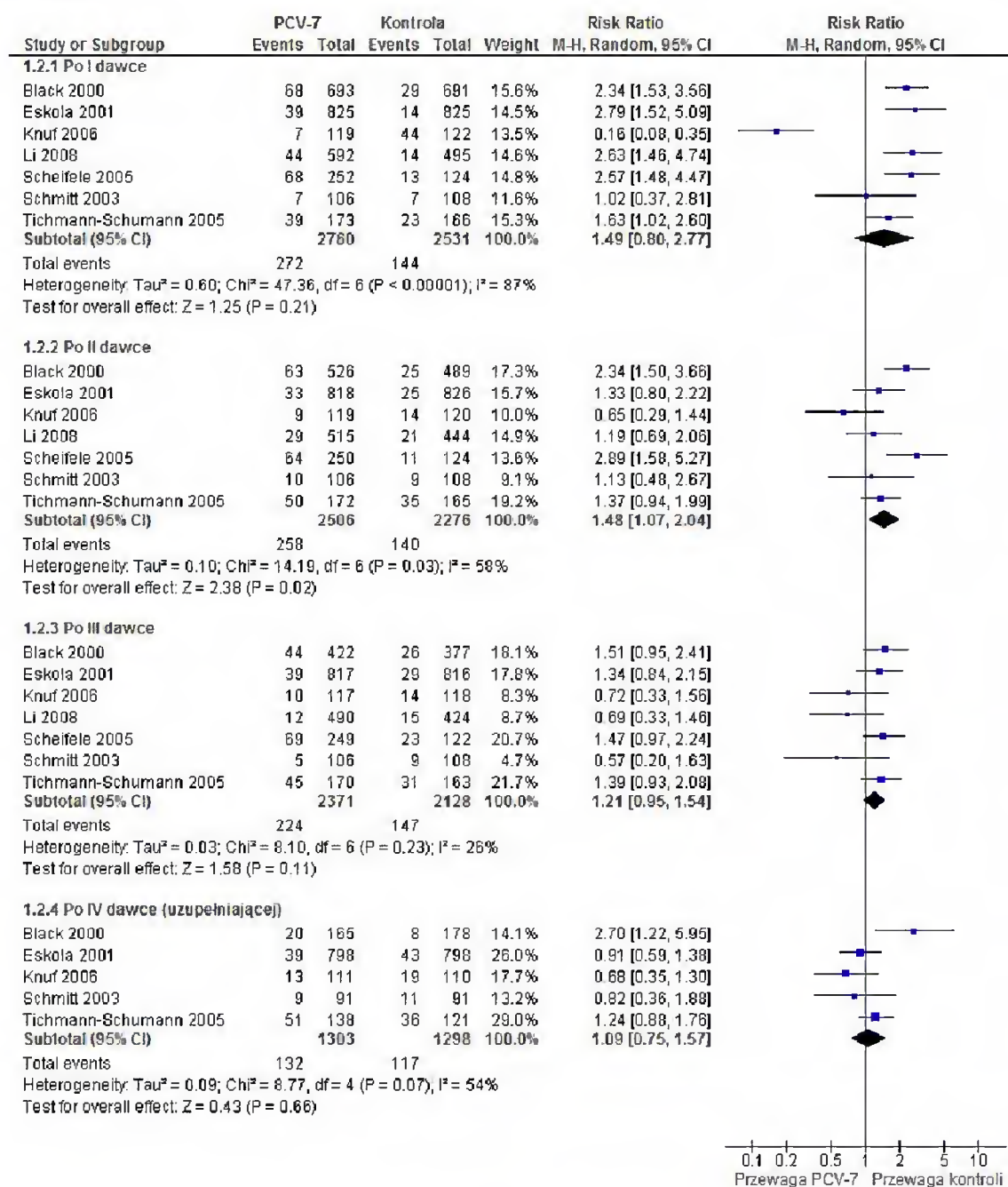
Ryc. 72. Metaanaliza występowania miejscowych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: zaczerwienie.



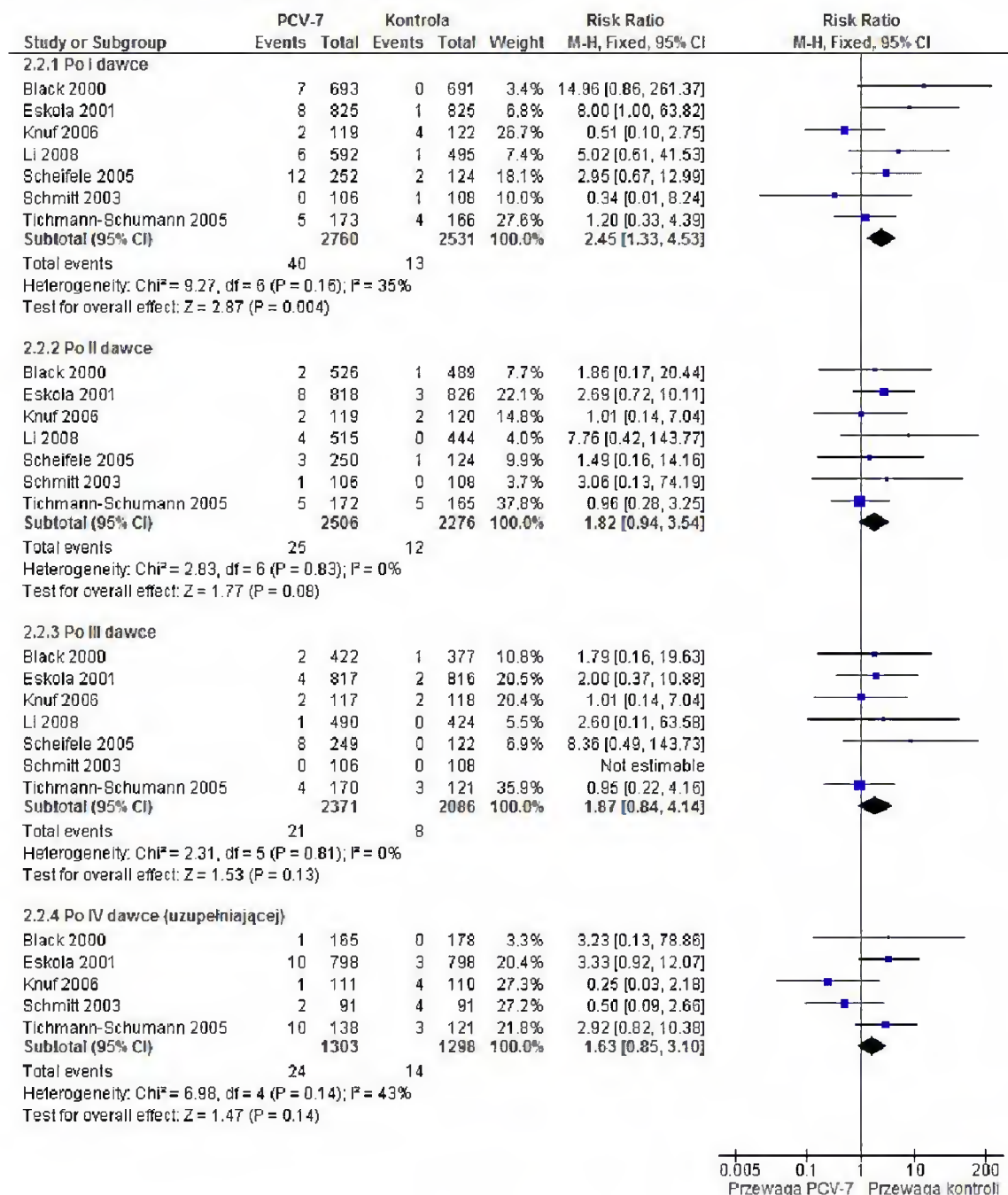
Ryc. 73. Metaanaliza występowania miejscowych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: zaczerwienie umiarkowanego lub dużego stopnia.



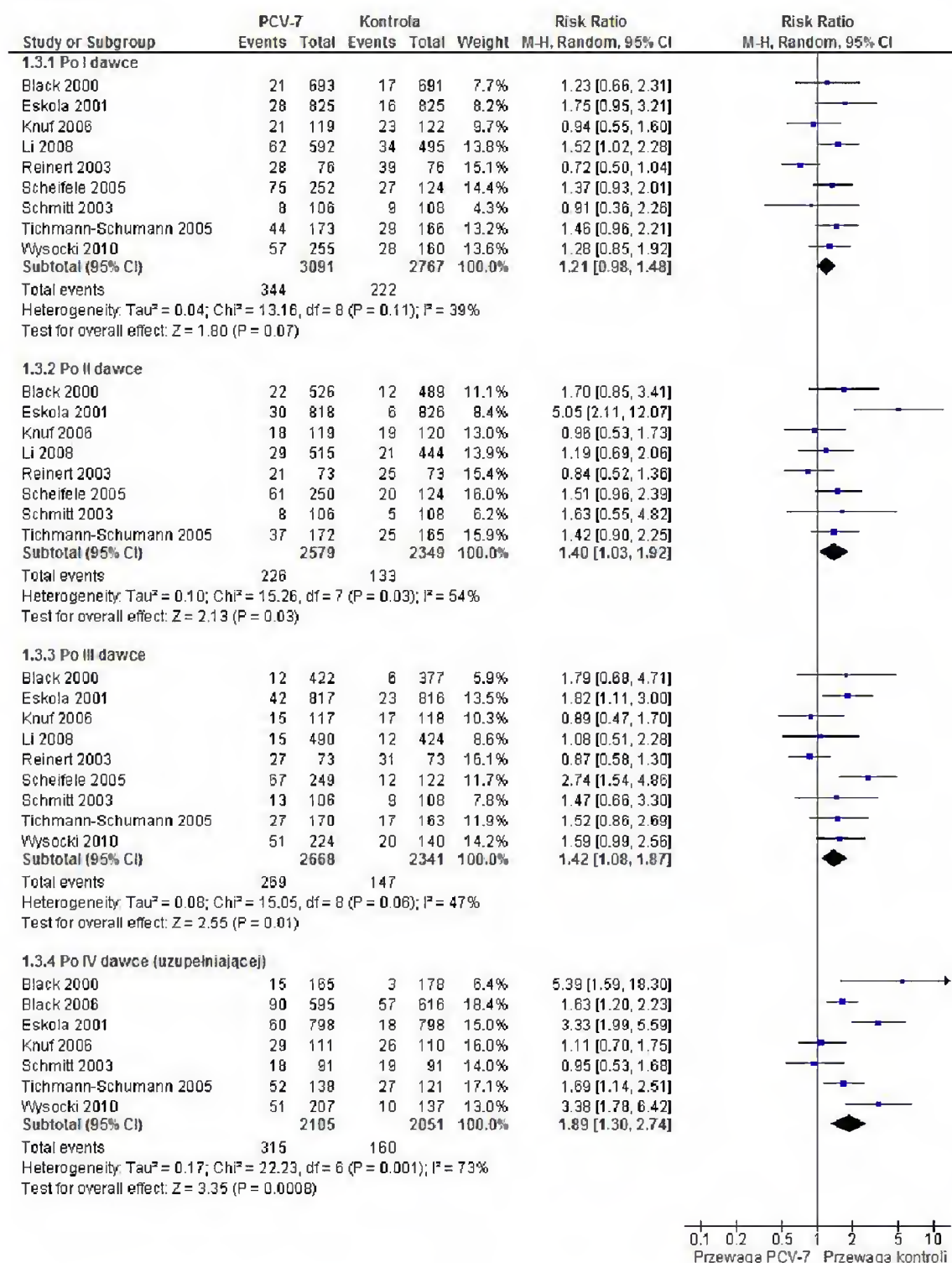
Ryc. 74. Metaanaliza występowania miejscowych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: obrzęk.



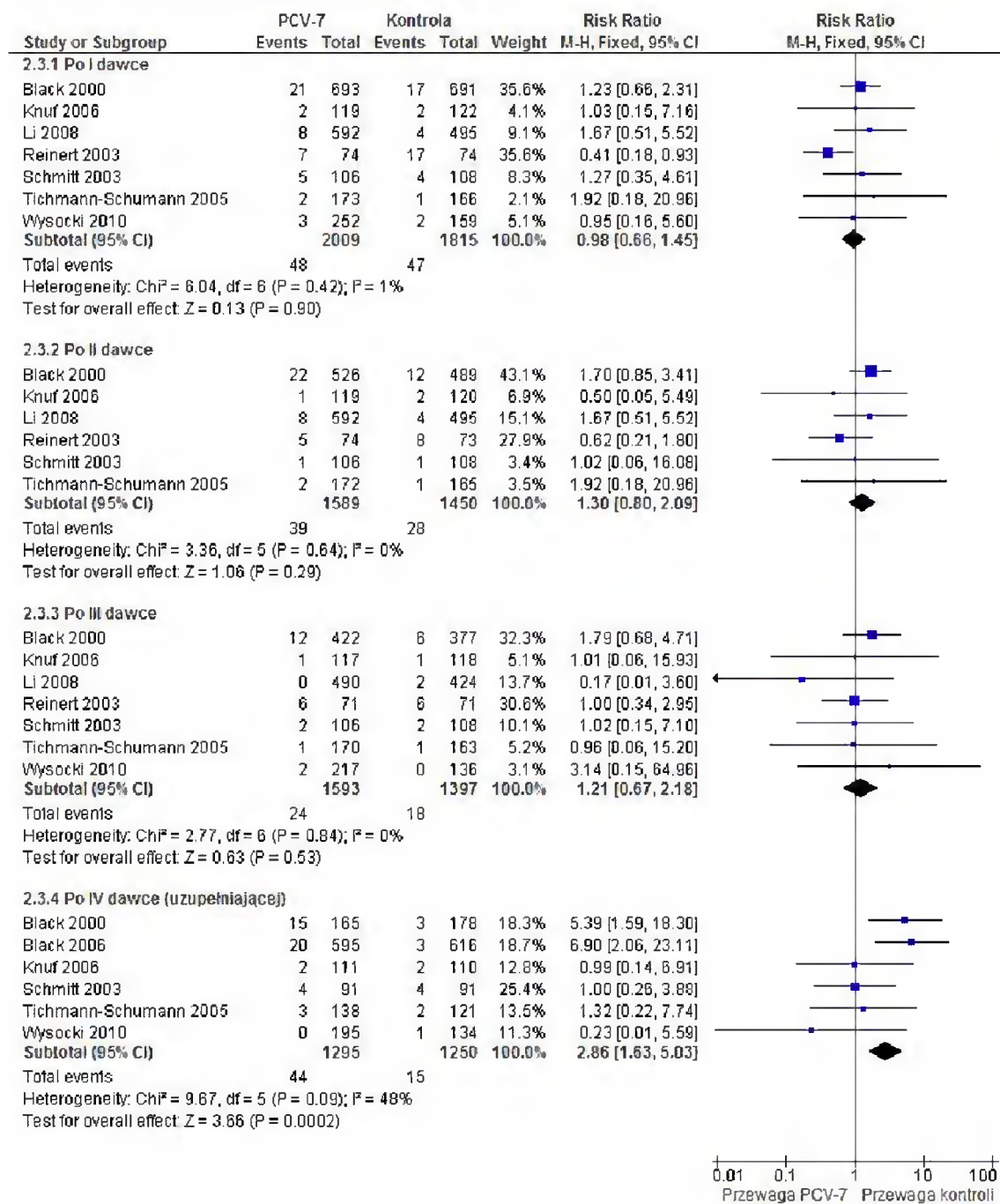
Ryc. 75. Metaanaliza występowania miejscowych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: obrzęk umiarkowanego lub dużego stopnia.



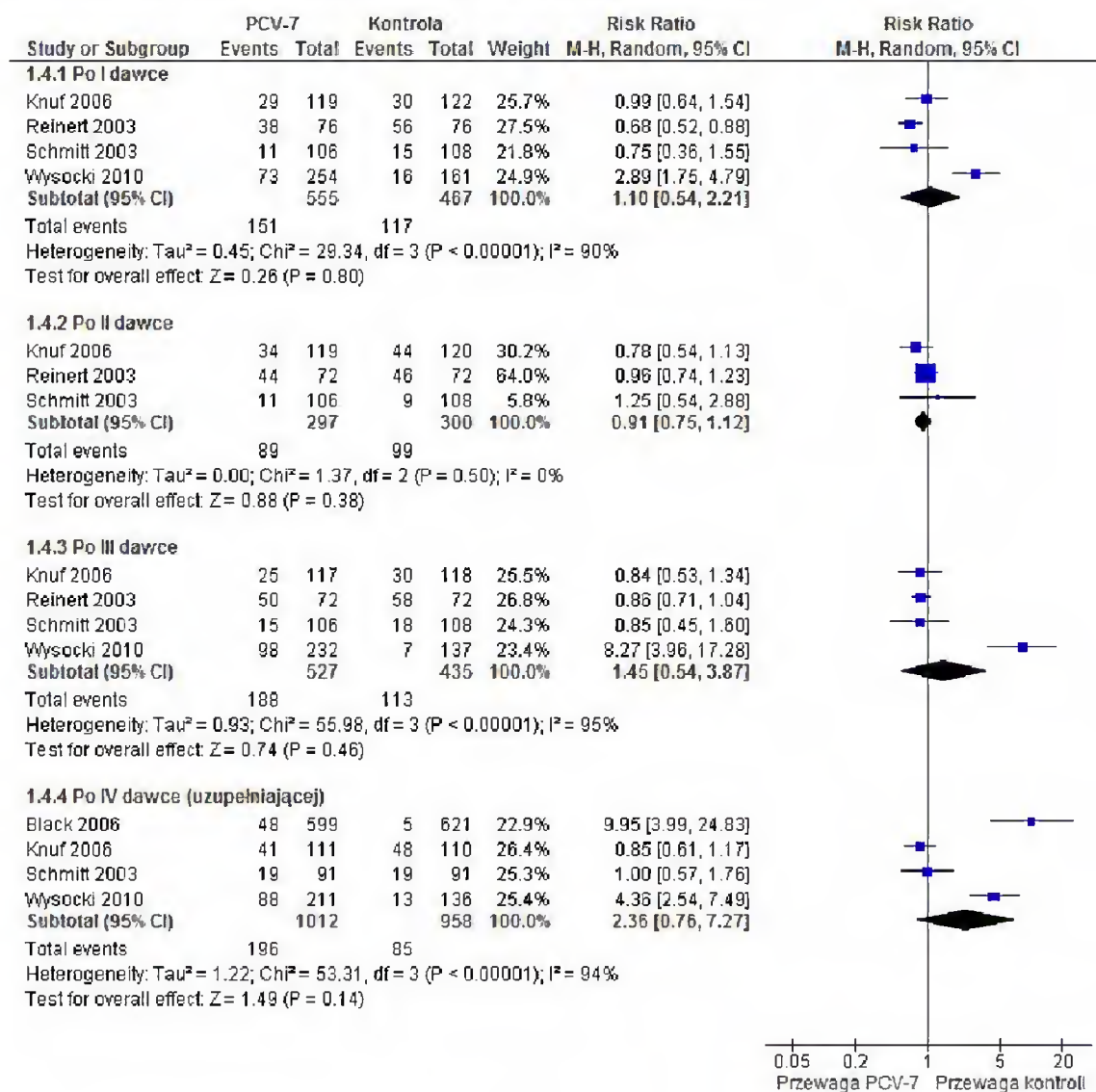
Ryc. 76. Metaanaliza występowania miejscowych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: tkliwość.



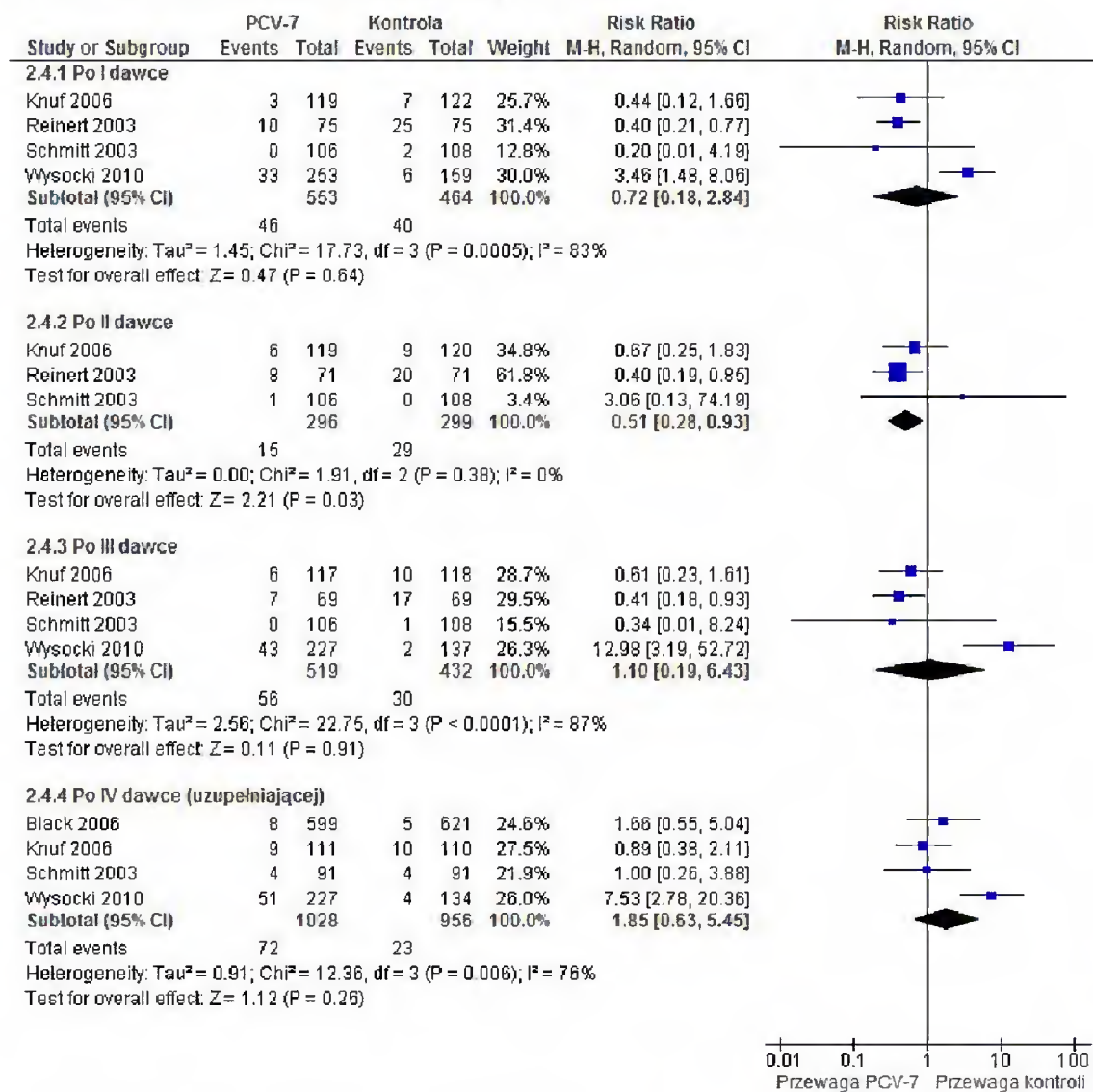
Ryc. 77. Metaanaliza występowania miejscowych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: tkliwość umiarkowanej lub dużej stopnia.



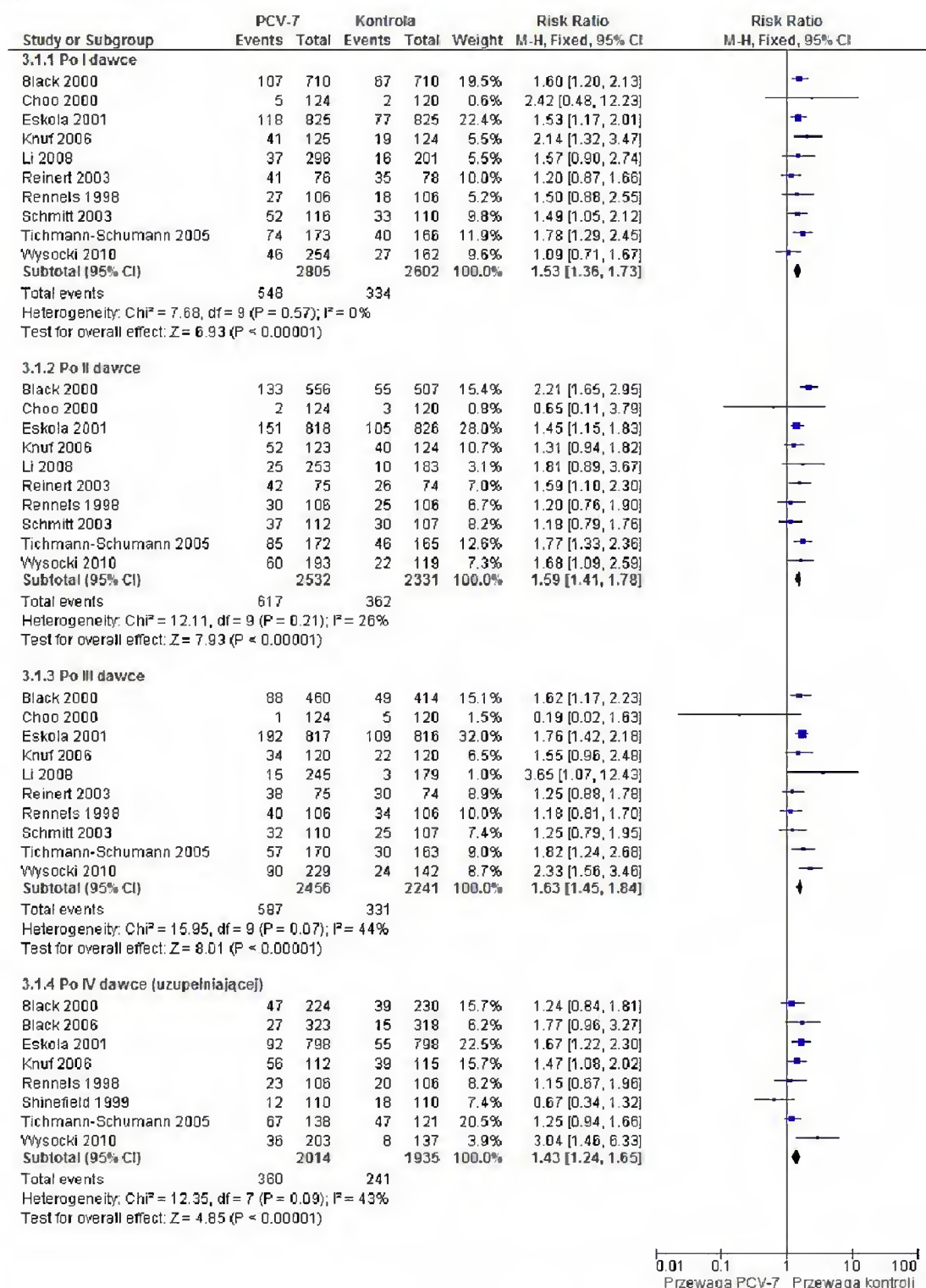
Ryc. 78. Metaanaliza występowania miejscowych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: stwardnienie. Metaanaliza przedstawiona poglądowo, $I^2 > 85\%$.



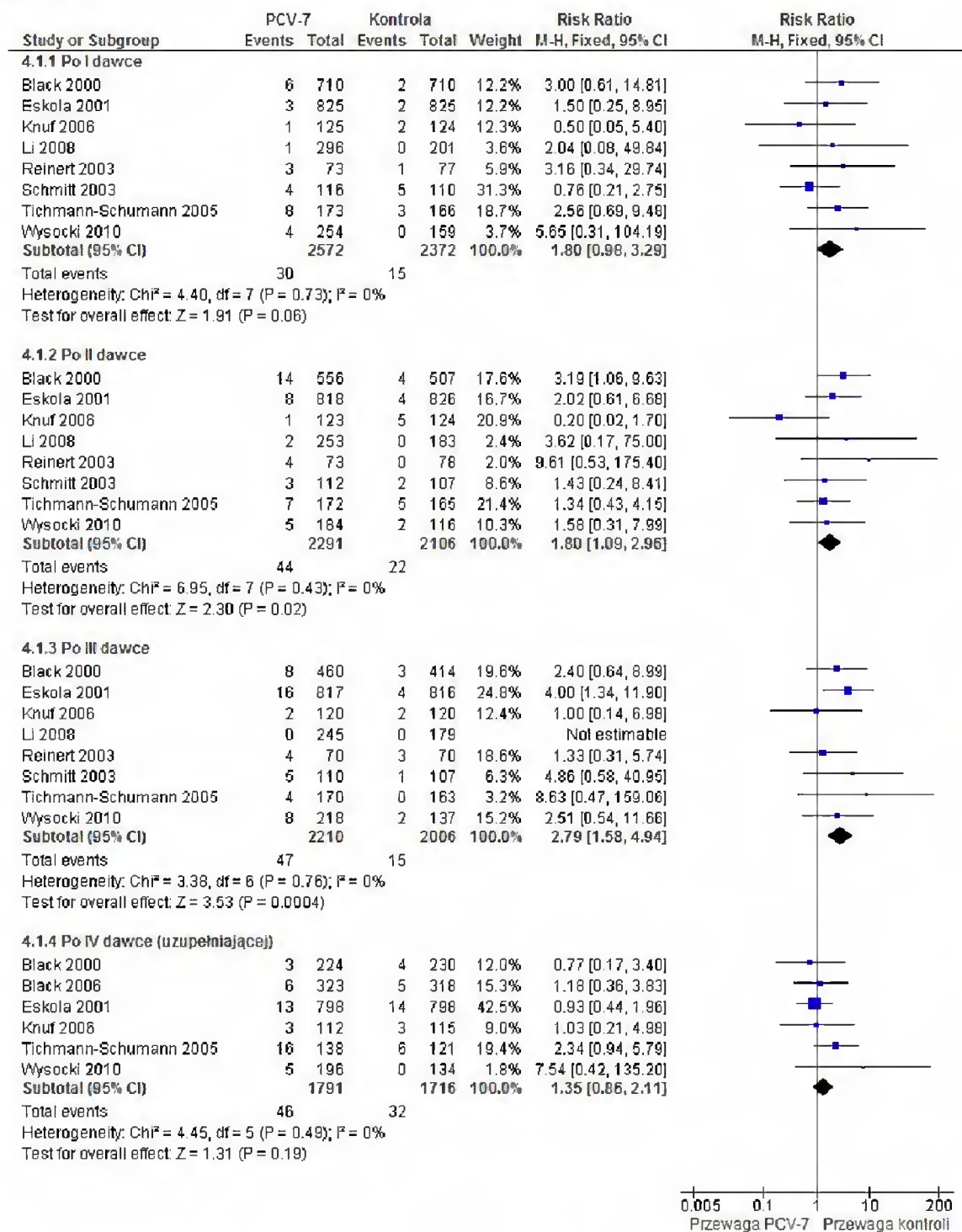
Ryc. 79. Metaanaliza występowania miejscowych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: stwierdzenie umiarkowanego lub dużego stopnia.



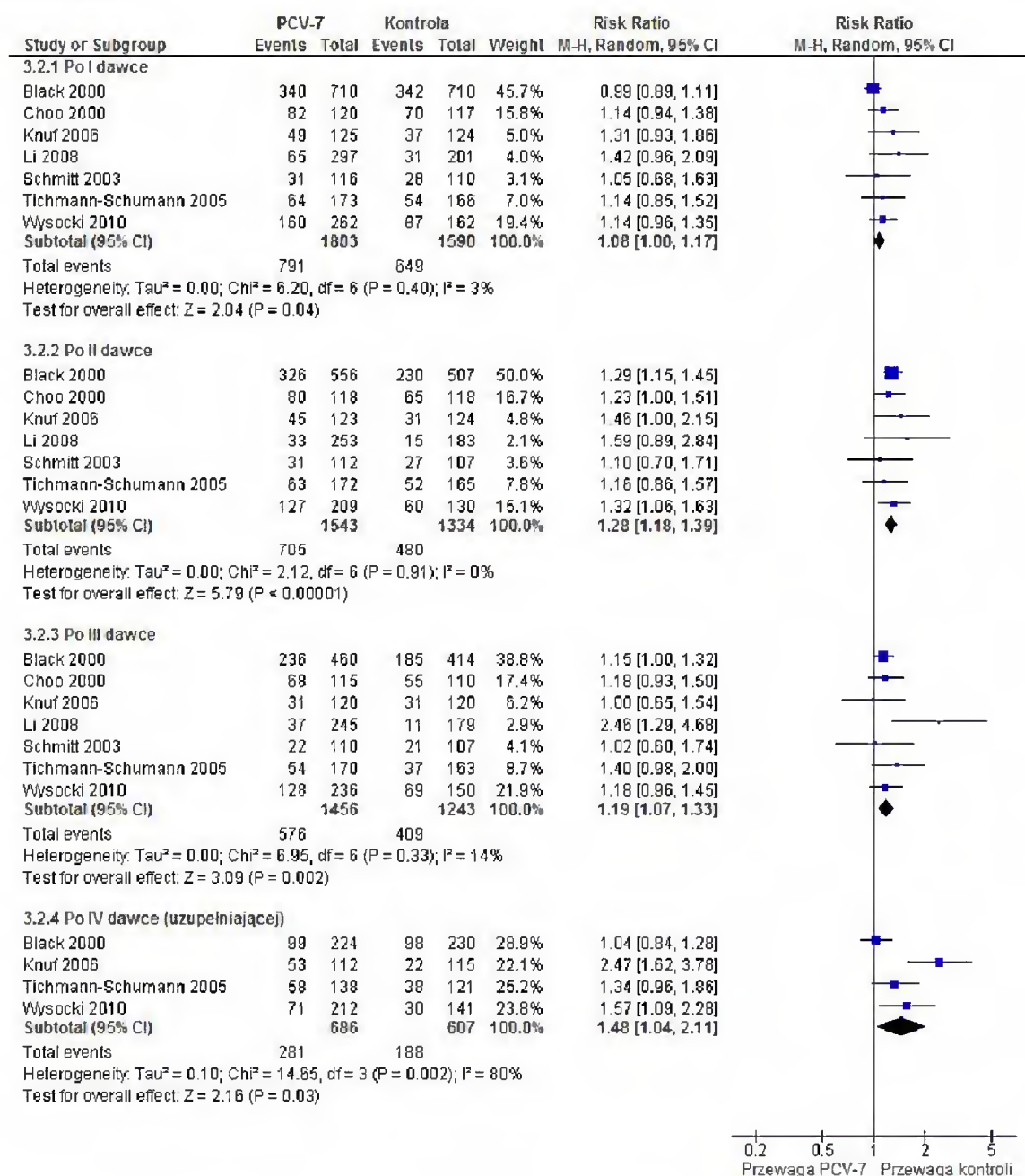
Ryc. 80. Metaanaliza występowania uogólnionych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: gorączka \geq 38 st. C.



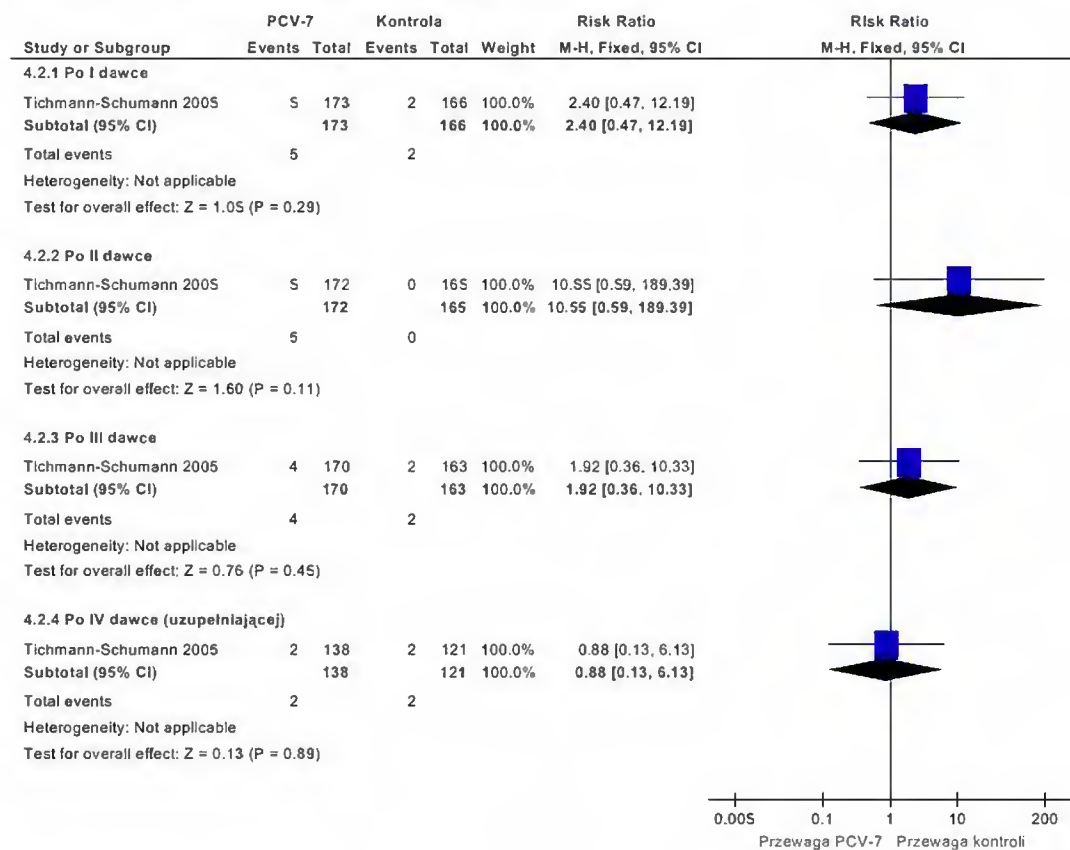
Ryc. 81. Metaanaliza występowania uogólnionych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: gorączka ≥ 39 st. C.



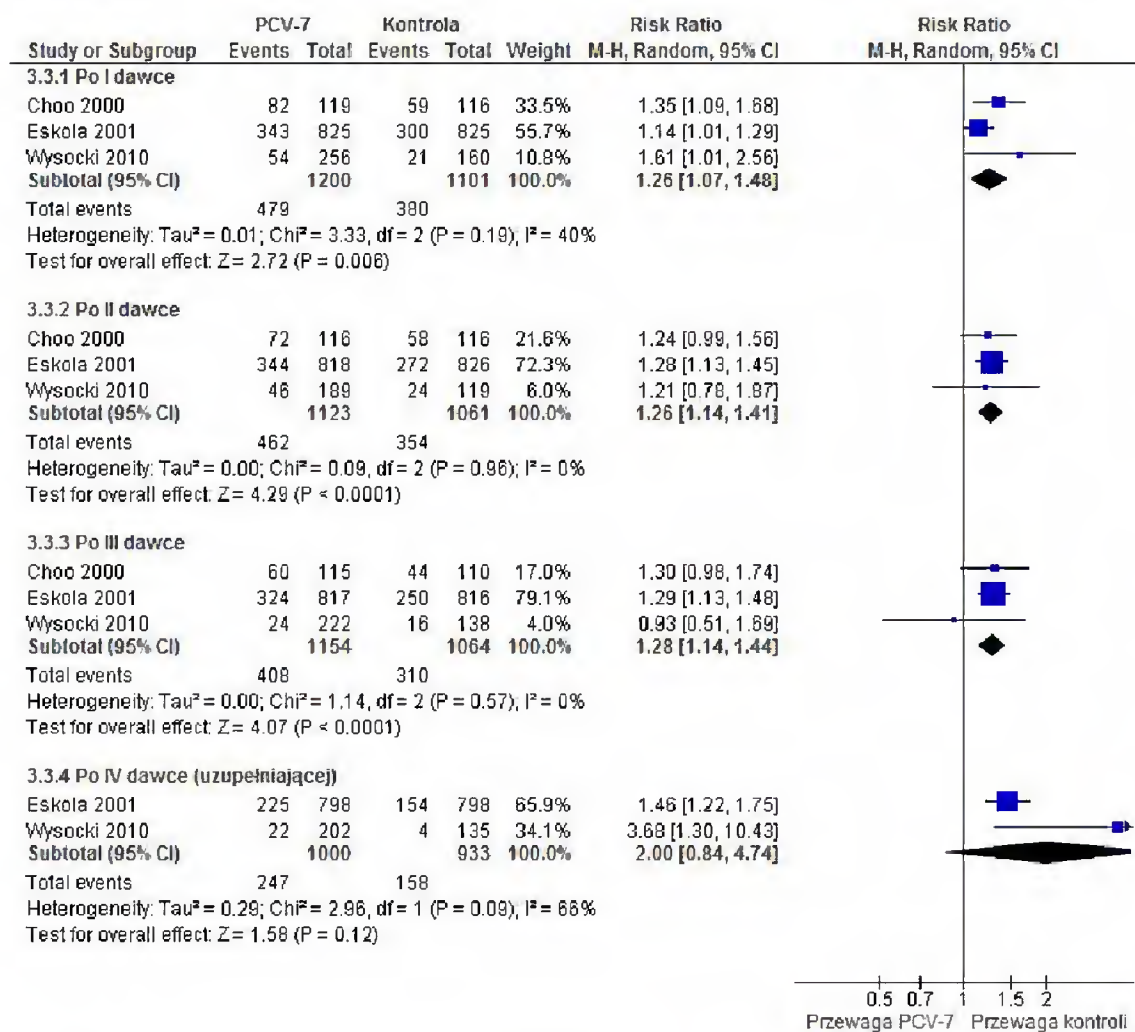
Ryc. 82. Metaanaliza występowania uogólnionych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: drażliwość.



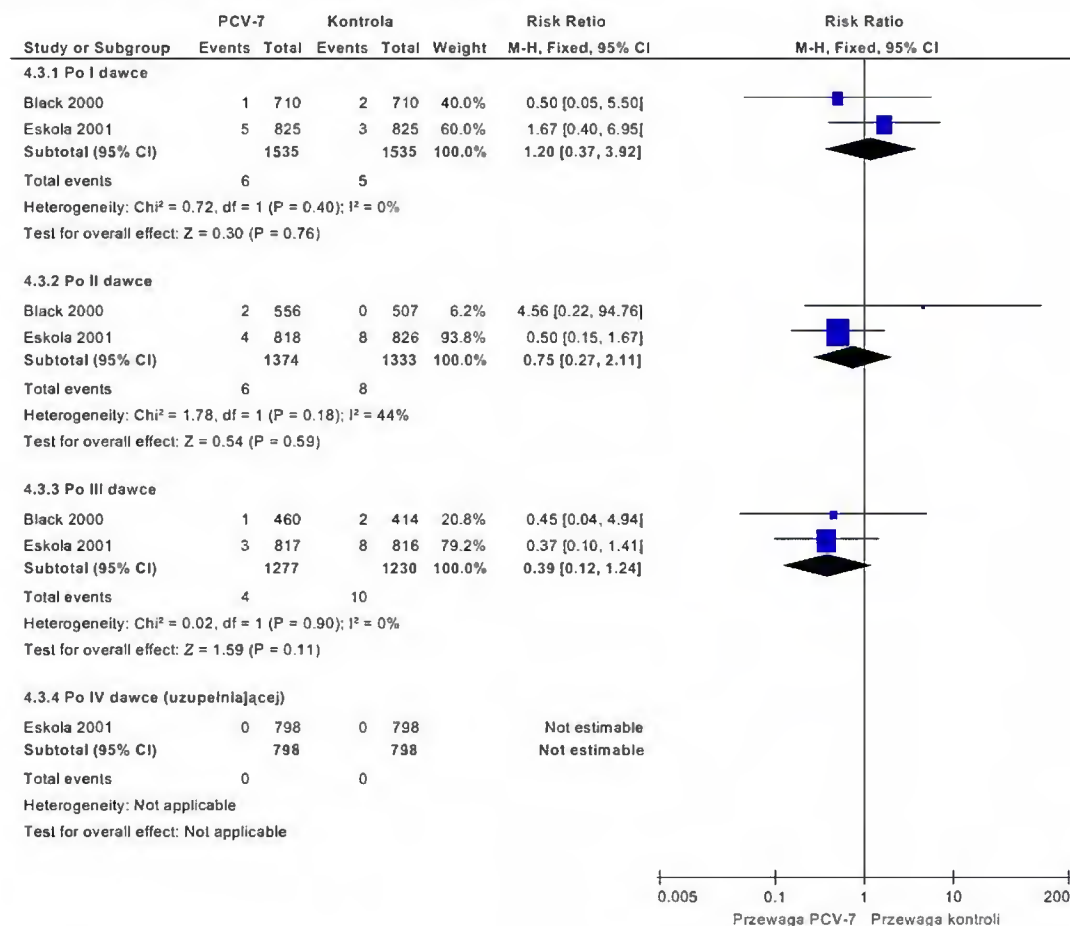
Ryc. 83. Metaanaliza występowania uogólnionych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: drażliwość umiarkowanego lub dużego stopnia.



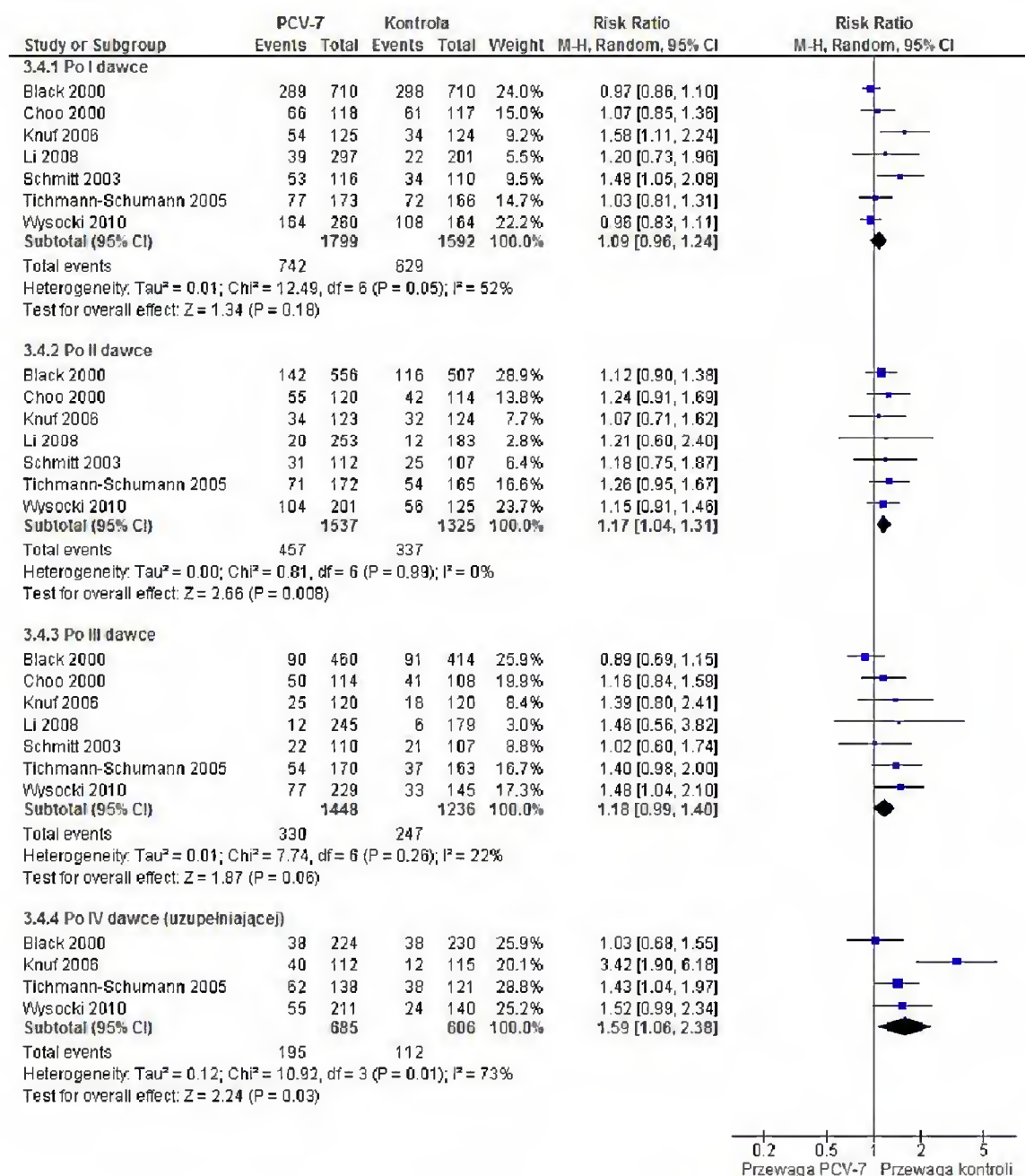
Ryc. 84. Metaanaliza występowania uogólnionych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: płaczliwość.



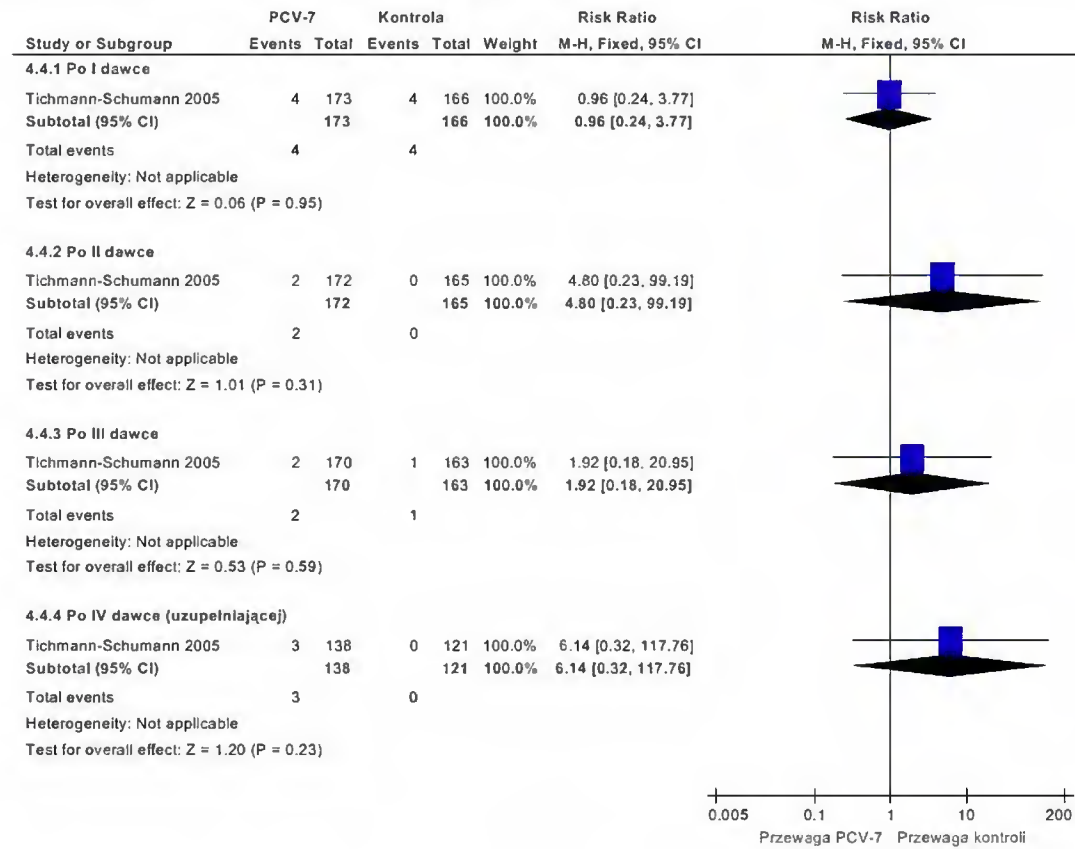
Ryc. 85. Metaanaliza występowania uogólnionych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: płacliwość umiarkowanego lub dużego stopnia.



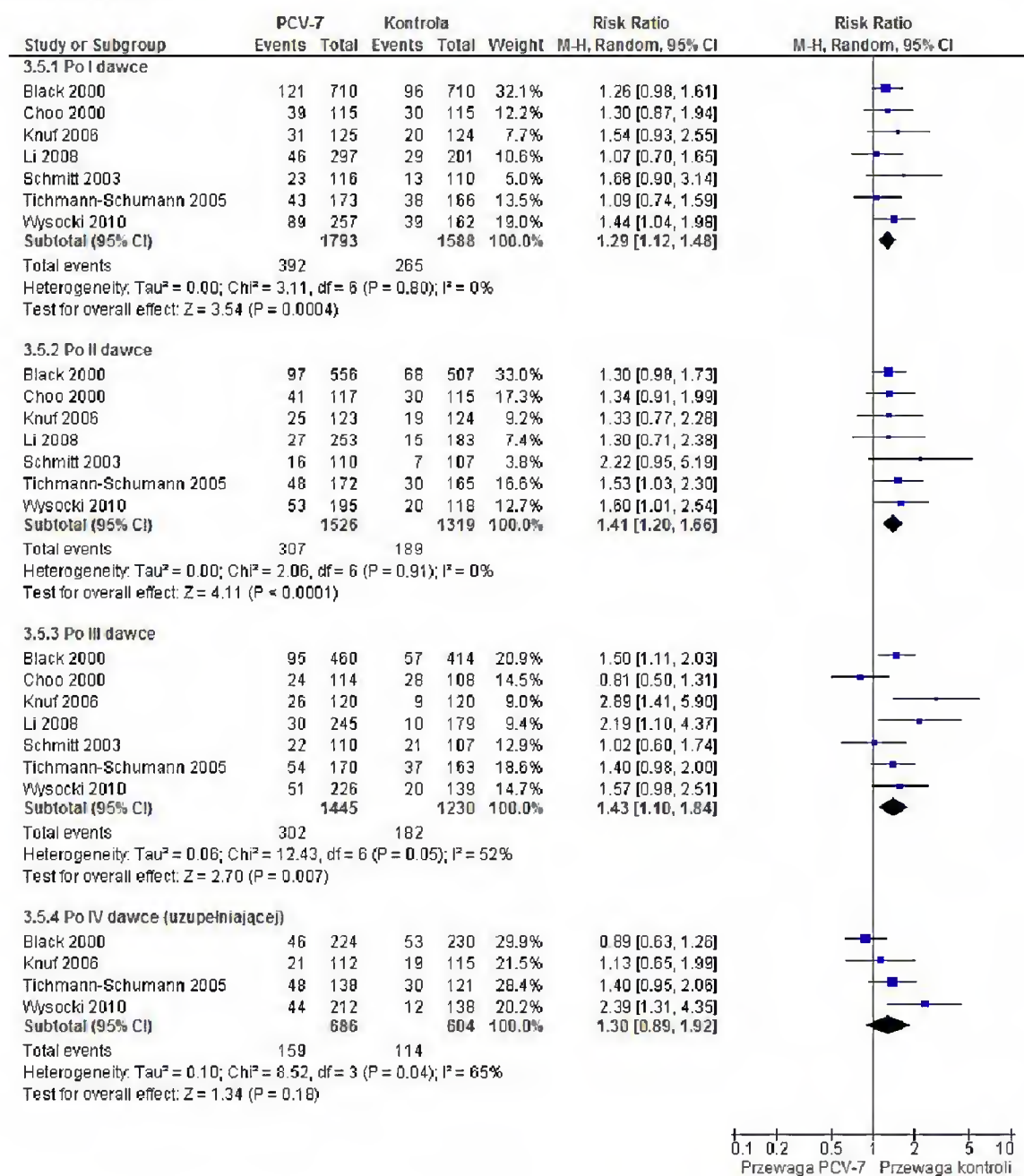
Ryc. 86. Metaanaliza występowania uogólnionych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: senność.



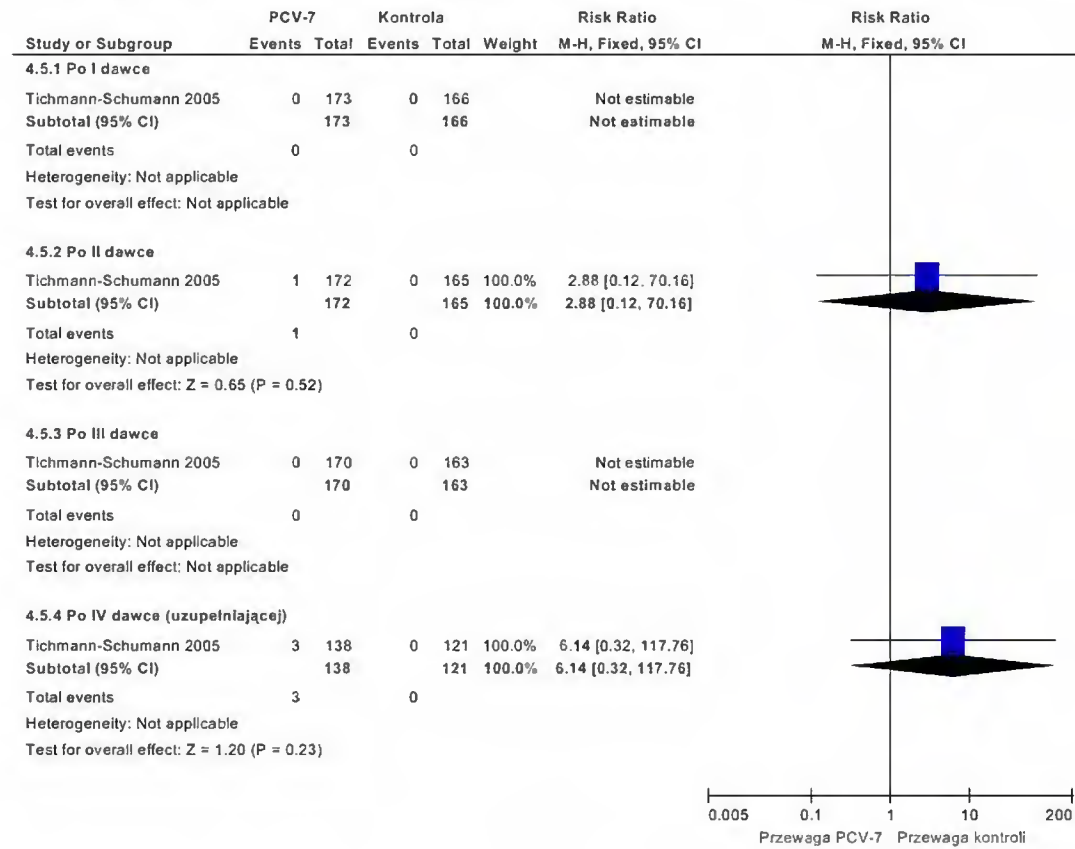
Ryc. 87. Metaanaliza występowania uogólnionych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: senność umiarkowanego lub dużego stopnia.



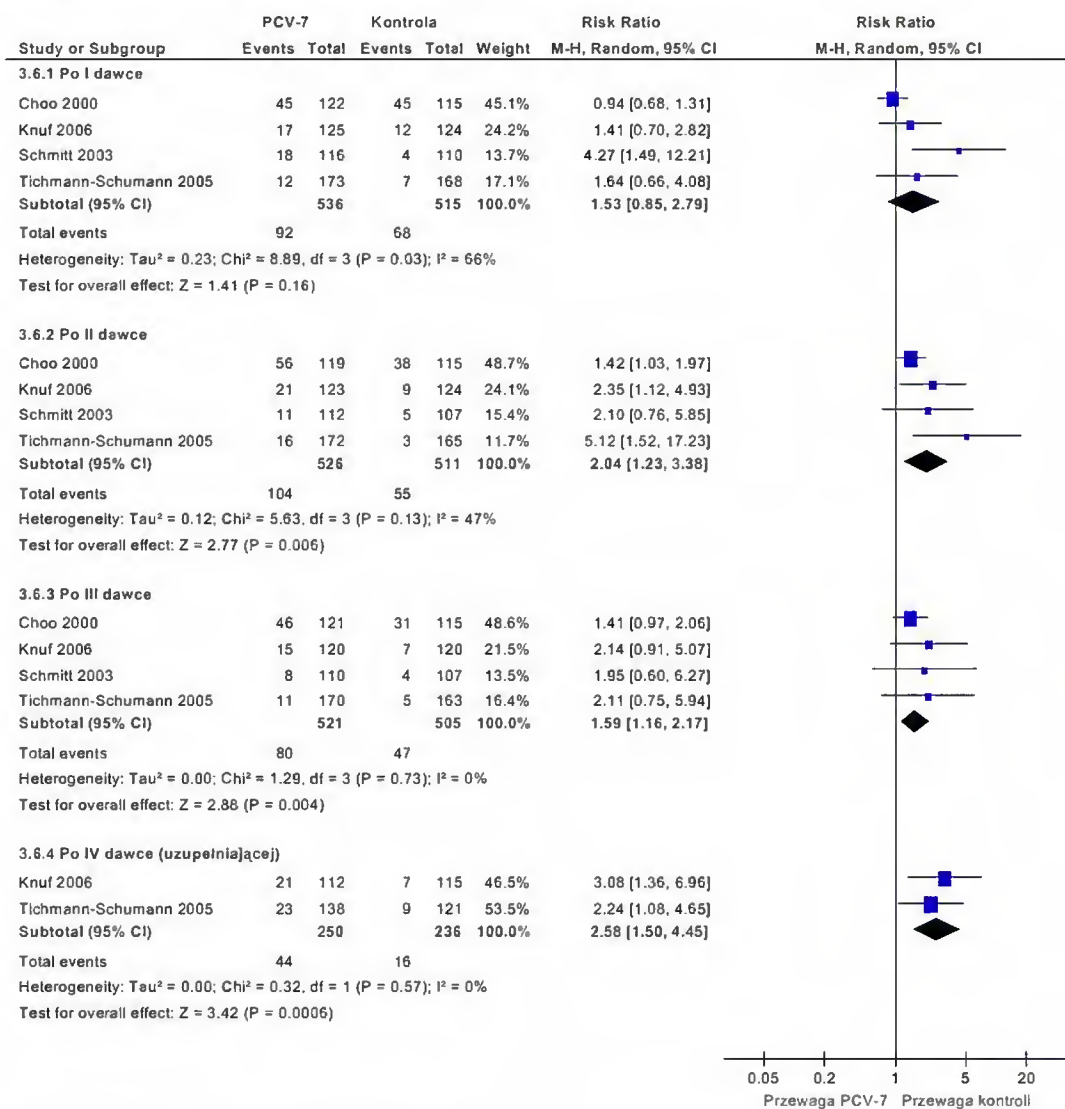
Ryc. 88. Metaanaliza występowania uogólnionych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: utrata apetytu.



Ryc. 89. Metaanaliza występowania uogólnionych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: utrata apetytu umiarkowanego lub dużego stopnia.



Ryc. 90. Metaanaliza występowania uogólnionych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: stosowanie leków przeciwbólowych / przeciwgorączkowych.



8.20 Charakterystyka koniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom

Tab. 108. Charakterystyka skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom, zarejestrowanych do stosowania w Polsce oraz szczepionki prototypowej dla szczepionki dziesięciowalentnej.

Szczepionka	Zawarte serotypy pneumokokowe	Nośnik
Prevenar [®] 111 7-walentna	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	skoniugowane z błoniczym białkiem nośnikowym CRM ₁₉₇
11-walentna ¹⁰⁵ (szczepionka prototypowa dla szczepionki 10-walentnej)	1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	skoniugowane z białkiem nośnikowym D, pochodzącym z bezotoczkowych szczepów <i>Haemophilus influenzae</i>
Synflorix [®] 105 10-walentna	1 [†] , 4 [†] , 5 [†] , 6B [†] , 7F [†] , 9V [†] , 14 [†] , 18C*, 19F**, 23F [†]	<p>[†] skoniugowany z białkiem nośnikowym D, pochodzącym z bezotoczkowych szczepów <i>Haemophilus influenzae</i></p> <p>* skoniugowany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym</p> <p>** skoniugowany z toksoidem błoniczym jako nośnikiem białkowym</p>
Prevenar13 [®] 109 13-walentna	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	skoniugowane z błoniczym białkiem nośnikowym CRM ₁₉₇

8.21 Badania kliniczne w toku dotyczące szczepionki PCV-13 w profilaktyce zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae*: dane z bazClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com

Poniżej zestawiono badania kliniczne w toku lub ukończone (nieopublikowane), dotyczące stosowania PCV-13 w profilaktyce zakażeń wywołanych przez *S. Pneumoniae*. Badanie kontrolowane, dla którego dostępne były wyniki włączono do przeglądu (badanie NCT01200368).

Tytuł badania:	Trial Evaluating a 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Given With Diphtheria, Tetanus, and Acellular Pertussis Vaccine (DTaP) in Healthy Japanese Infants
Nr ident.:	NCT01200368
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01200368
Sponsor:	Pfizer
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none">• PCV-13 + DTaP• PCV-7 + DTaP• DTaP (Catch-up 7vPnC)
Wskazanie:	profilaktyka zakażeń wywołanych przez <i>Streptococcus</i>
Początek badania/zakończenie badania:	wrzesień 2010/listopad 2011

Tytuł badania:	A Study Evaluating 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (13vPnC) In Healthy Infants In China
Nr ident.:	NCT01692886
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01692886
Sponsor:	Pfizer
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none">• PCV-13• PCV-7
Wskazanie:	profilaktyka zakażeń wywołanych przez <i>Streptococcus</i>
Początek badania/zakończenie badania:	sierpień 2012/lipiec 2014

*Szczepionka PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych
- analiza kliniczna*

Tytuł badania:	Safety and Immunogenicity of 10-valent and 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in Papua New Guinean Children
Nr ident.:	NCT01619462
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01619462
Sponsor:	Papua New Guinea Institute of Medical Research
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none">• PCV-13• PHiD-CV
Wskazanie:	profilaktyka zakażeń wywołanych przez Streptococcus
Początek badania/zakończenie badania:	listopad 2011/listopad 2014

8.22Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 04.10.2013 dla PCV-13 i PCV-7, 16.10.2013 dla PHiD-CV
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> opis problemu zdrowotnego 	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego ²
<ul style="list-style-type: none"> opis technologii opcjonalnych 	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego ²
<ul style="list-style-type: none"> przegląd systematyczny badań pierwotnych 	Rozdział 4.2
<ul style="list-style-type: none"> kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu 	Rozdział 3.2 i 3.3
<ul style="list-style-type: none"> wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych 	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
<ul style="list-style-type: none"> zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku 	Rozdział 3.2 i 4.2.4
<ul style="list-style-type: none"> zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii. 	Rozdział 3.2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną 	Rozdział 4.2.6, 4.2.7, 4.2.8
<ul style="list-style-type: none"> wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 	Rozdział 4.2 i aneks 8.10, 8.12, 8.14
<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych 	Aneks 8.1, 8.2, 8.3
<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu 	Rozdział 4.2 i Ryc. 1, Ryc. 2, Ryc. 3
<ul style="list-style-type: none"> charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...) 	Rozdział 4.2.2
<ul style="list-style-type: none"> zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej 	Rozdział 4.2.6, 4.2.6.4, 4.2.7, 4.2.8
<ul style="list-style-type: none"> informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...) 	Rozdział 4.2.9
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	nie dotyczy

SPIS TABEL

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	19
Tab. 2. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	24
Tab. 3. Zestawienie wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności PCV-13 – przeglądów systematycznych i metaanaliz.....	29
Tab. 4. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące stosowania 13-walentnej szczepionki przeciwko pneumokokom.....	30
Tab. 5. Zestawienie wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności PCV-7– przeglądów systematycznych i metaanaliz.	33
Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych zarówno do przeglądu skuteczności, jak i bezpieczeństwa szczepionki PCV-7.....	47
Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych tylko do przeglądu bezpieczeństwa szczepionki PCV-13 (badania bez punktów końcowych dotyczących skuteczności).....	49
Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych tylko do przeglądu bezpieczeństwa szczepionki PCV-7 (badania bez punktów końcowych dotyczących skuteczności).....	55
Tab. 9. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV.....	58
Tab. 10. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego bezpieczeństwa PCV-13: według skali Jadad oraz zdefiniowanych kryteriów dodatkowych.....	66
Tab. 11. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności PCV-7: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	71
Tab. 12. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa PHiD-CV: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	72
Tab. 13. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego bezpieczeństwa PHiD-CV (badania bez punktów końcowych dotyczących skuteczności): według skali Jadad oraz zdefiniowanych kryteriów dodatkowych.....	73
Tab. 14. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych włączonych do opracowania.....	76
Tab. 15. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do oceny bezpieczeństwa PCV-13.....	84
Tab. 16. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa PCV-7.....	87
Tab. 17. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa PHiD-CV.....	88
Tab. 18. Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa PCV-7.....	93
Tab. 19. Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa PHiD-CV.....	95

Tab. 20. Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe ocenianie w badaniach klinicznych immunogenności PCV-13.....	97
Tab. 21. Porównanie odsetka dzieci, u których po 3. dawce szczepionki wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał IgG ($\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$) w badaniu 006. (na podstawie EMA).....	100
Tab. 22. Porównanie odsetka dzieci, u których po 3. dawce szczepionki wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał IgG ($\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$) w badaniu 004. (na podstawie EMA).....	102
Tab. 23. Porównanie średnich geometrycznych mian przeciwciał (GMT) po 3. dawce szczepionki w badaniu 006. (na podstawie EMA).....	104
Tab. 24. Porównanie średnich geometrycznych mian przeciwciał (GMT) po 3. dawce szczepionki w badaniu 004. (na podstawie EMA).....	106
Tab. 25. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe; dane z pierwotnych badań klinicznych.....	111
Tab. 26. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe, u wcześniaków (< 38 Hbd) i dzieci z niską urodzeniową masą ciała (< 2500 g); wyniki badania NCKP (publikacja Shinefield 2002)......	112
Tab. 27. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe, w zależności od serotypu chorobotwórczego; dane z badań klinicznych.....	113
Tab. 28. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej niezależnie od serotypu; dane z pierwotnych badań klinicznych.....	118
Tab. 29. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu płuc; dane z badania klinicznego NCKP (Black 2002a)......	121
Tab. 30. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu płuc, w zależności od wieku dziecka; dane z badania klinicznego NCKP (Black 2002a), populacja per protocol.....	122
Tab. 31. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego, bez względu na patogen; dane z pierwotnych badań klinicznych.	124
Tab. 32. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego – pozostałe punkty końcowe; dane z badania Eskola 2001.....	127
Tab. 33. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego, powodowanego przez serotypy szczepionkowe <i>S. pneumoniae</i> , w populacji ITT badania Eskola 2001, w zależności od liczby przyjętych dawek/wieku dziecka.....	129
Tab. 34. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu nawracającemu zapaleniu ucha środkowego, bez względu na patogen; dane z pierwotnych badań klinicznych.	130
Tab. 35. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego, powodowanego przez serotypy szczepionkowe <i>S. pneumoniae</i> ; dane z badania Eskola 2001.....	132
Tab. 36. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego, powodowanego przez serotypy reagujące krzyżowo z serotypami szczepionkowymi <i>S. pneumoniae</i> ; dane z badania Eskola 2001.....	133
Tab. 37. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu poradom lekarskim z powodu ostrego zapalenia ucha środkowego; dane z pierwotnych badań klinicznych.....	135
Tab. 38. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego wymagającego implantacji dreniku tympanostomijnego; dane z pierwotnych badań klinicznych.....	136

Tab. 39. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego wymagającego implantacji dreniku tympanostomijnego u dzieci w wieku od 2 do 5 lat; dane z przedłużonego okresu obserwacji metodą otwartą w badaniu FinOM (Palmu 2004).....	139
Tab. 40. Zestawienie skuteczności ochronnej czterodawkowego schematu szczepienia PCV-7 i PHiD-CV w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej; dane z zrandomizowanych badań klinicznych.....	140
Tab. 41. Zestawienie skuteczności ochronnej czterodawkowego schematu szczepienia PCV-7 i PHiD-CV w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu zapaleniu płuc (wg definicji punktów końcowych przyjętych w randomizowanych badaniach klinicznych).....	141
Tab. 42. Zestawienie skuteczności ochronnej czterodawkowego schematu szczepienia PCV-7 i PHiD-CV w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu ostrego zapalenia ucha środkowego; dane z zrandomizowanych badań klinicznych.	143
Tab. 43. Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-7: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	145
Tab. 44. Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-7: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	149
Tab. 45. Pacjenci wycofani z badania z powodu zdarzeń niepożądanych po podaniu PCV-13 vs PCV-7. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	153
Tab. 46. Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-7: zgony. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	155
Tab. 47. Jakikolwiek zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7, w zależności od kolejności dawki. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	156
Tab. 48. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: zaczerwienienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	158
Tab. 49. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: obrzęk. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	162
Tab. 50. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: tkliwość. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	166
Tab. 51. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stwardnienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	170
Tab. 52. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: zaczerwienienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	172
Tab. 53. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: obrzęk. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	176
Tab. 54. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia ciężkiego po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: tkliwość. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	180
Tab. 55. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stwardnienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	184

Tab. 56. Jakiegokolwiek uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7, w zależności od kolejności dawki. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	186
C. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	
	189
C. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	
	193
Tab. 59. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: utrata apetytu. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	197
Tab. 60. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: senność. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	201
Tab. 61. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: bezsenność. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	205
Tab. 62. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: drażliwość. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	209
Tab. 63. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: pokrzywka. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	213
Tab. 64. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stosowanie leków przeciwbólowych/przeciwgorączkowych w zapobieganiu oraz leczeniu objawów. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	215
Tab. 65. Bezpieczeństwo szczepionki PCV-13 vs PHiD-CV (porównanie pośrednie): zdarzenia niepożądane ogółem w okresie okołoszczepionkowym. Miara wyników: ryzyko względne.....	222
Tab. 66. Bezpieczeństwo szczepionki PCV-13 vs PHiD-CV (porównanie pośrednie): zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji. Miara wyników: ryzyko względne.....	224
Tab. 67. Bezpieczeństwo szczepionki PCV-13 vs PHiD-CV (porównanie pośrednie): uogólnione zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne.....	228
Tab. 68. Zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową w regionie Alaski w grupie dzieci w wieku < 5 lat w latach 2005 – 2007 i 2009 – 2011. Rok 2010 – rok wprowadzenia szczepionki PCV-13 (źródło: Singleton 2012).....	242
Tab. 69. Zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową na terenach Stanów Zjednoczonych objętych programem aktywnego monitorowania bakteriologicznego (<i>Active Bacterial Core Surveillance</i>), w latach 1997 – 2011. Rok 2000 – rok wprowadzenia szczepionki PCV-7. Współczynniki zapadalności na 100 000 populacji/rok (źródło: opracowanie własne na podstawie rocznych raportów CDC).....	247
Tab. 70. Śmiertelność na inwazyjną chorobę pneumokokową na terenach Stanów Zjednoczonych objętych programem aktywnego monitorowania bakteriologicznego (<i>Active Bacterial Core Surveillance</i>), w latach 1997 – 2011. Rok 2000 – rok wprowadzenia szczepionki PCV-7. Współczynniki śmiertelności na 100 000 populacji/rok (źródło: opracowanie własne na podstawie rocznych raportów CDC).....	248
Tab. 71. Szacunki kosztów społecznych inwazyjnej choroby pneumokokowej dla całej populacji Stanów Zjednoczonych, w latach 1997 – 2011, na podstawie terenów objętych programem aktywnego monitorowania bakteriologicznego (<i>Active Bacterial Core Surveillance</i> ; źródło: opracowanie własne na podstawie rocznych raportów CDC).....	250
Tab. 72. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa PCV-13 w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 04.10.2013.....	255
Tab. 73. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa PCV-13 w bazie EMBASE na dzień 04.10.2013.....	256

Tab. 74. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa PCV-13 w bazie Cochrane na dzień 04.10.2013.....	257
Tab. 75. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa PCV-7 w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 04.10.2013.	258
Tab. 76. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa PCV-7 w bazie EMBASE na dzień 04.10.2013.	260
Tab. 77. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa PCV-7 w bazie Cochrane na dzień 04.10.2013.....	262
Tab. 78. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa PHiD-CV w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 16.10.2013.....	264
Tab. 79. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa PHiD-CV w bazie EMBASE na dzień 16.10.2013.....	266
Tab. 80. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa PHiD-CV w bazie Cochrane na dzień 16.10.2013.....	267
Tab. 81. Wyniki wybranych doniesień konferencyjnych dotyczących skuteczności PCV-13.	300
Tab. 82. Zestawienie doniesień konferencyjnych dotyczących skuteczności PCV-13.....	306
Tab. 83. Skuteczność szczepionki PHiD-CV w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe <i>S. pneumoniae</i> ; dane z pierwotnych badań klinicznych.	317
Tab. 84. Skuteczność szczepionki PHiD-CV w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez jakiegokolwiek serotypy <i>S. pneumoniae</i> ; dane z pierwotnych badań klinicznych.	318
Tab. 85. Skuteczność szczepionki PHiD-CV w zapobieganiu zapaleniu płuc; dane z badania klinicznego COMPAS (populacja per-protocol).	320
Tab. 86. Skuteczność szczepionki PHiD-CV w zapobieganiu wystąpienia pierwszego epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego; dane z badań pierwotnych.....	323
Tab. 87. Skuteczność szczepionki PHiD-CV w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego – pozostałe punkty końcowe; dane z badań pierwotnych.....	324
Tab. 88. Bezpieczeństwo PHiD-CV vs PCV-7: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	330
Tab. 89. Bezpieczeństwo PHiD-CV vs PCV-7: zdarzenia niepożądane bez względu na rodzaj. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	331
Tab. 90. Bezpieczeństwo PHiD-CV vs PCV-7: wycofanie z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie podstawowego cyklu szczepień. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	332
Tab. 91. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: zaczerwienienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	334
Tab. 92. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: obrzęk. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	337
Tab. 93. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: tkliwość. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	340
Tab. 94. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji umiarkowanego lub ciężkiego stopnia po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: zaczerwienienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	343

Tab. 95. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji umiarkowanego lub ciężkiego stopnia po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: obrzęk. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	346
Tab. 96. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji umiarkowanego lub ciężkiego stopnia po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: tkliwość. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	348
-	
C. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	
Tab. 98. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PHiD-CV	-
C. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	
Tab. 99. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: utrata apetytu. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	356
Tab. 100. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: senność. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	358
Tab. 101. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: drażliwość. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	361
Tab. 102. Poważne działania niepożądane szczepionki PCV-7 w badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia.....	366
Tab. 103. Hospitalizacje, wizyty ostrodyżurowe oraz ambulatoryjne w badaniach klinicznych zastosowania szczepionki PCV-7 u dzieci do 2. roku życia.....	368
Tab. 104. Miejscowe działania niepożądane jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-7, w zależności od kolejności dawki/wieku dziecka: randomizowane badania kliniczne u dzieci poniżej 2. roku życia.....	374
Tab. 105. Miejscowe działania niepożądane umiarkowanego lub dużego stopnia po podaniu szczepionki PCV-7, w zależności od kolejności dawki/wieku dziecka: randomizowane badania kliniczne u dzieci poniżej 2. roku życia.....	380
Tab. 106. Uogólnione działania niepożądane jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-7, w zależności od kolejności dawki/wieku dziecka: randomizowane badania kliniczne u dzieci poniżej 2. roku życia.....	385
Tab. 107. Uogólnione działania niepożądane umiarkowanego lub dużego stopnia po podaniu szczepionki PCV-7, w zależności od kolejności dawki/wieku dziecka: randomizowane badania kliniczne u dzieci poniżej 2. roku życia.....	392
Tab. 108. Charakterystyka skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom, zarejestrowanych do stosowania w Polsce oraz szczepionki prototypowej dla szczepionki dziesięciowalentnej.....	417

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa PCV-13 (diagram QUOROM).....	40
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa PCV-7 (diagram QUOROM).....	41
Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa PHiD-CV (diagram QUOROM).....	42
Ryc. 4. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe, w populacji ITT; analizowany parametr – ryzyko względne (RR).....	111
Ryc. 5. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe, w populacji per protocol; analizowany parametr – ryzyko względne (RR).....	112
Ryc. 6. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe, w populacji ITT, z wykluczeniem badań z populacjami skrajnie odbiegającymi od populacji europejskiej; analizowany parametr – ryzyko względne (RR).....	112
Ryc. 7. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe, w zależności od serotypu; analizowany parametr – ryzyko względne (RR).....	116
Ryc. 8. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej niezależnie od serotypu chorobotwórczego, w populacji ITT; analizowany parametr – ryzyko względne (RR), zmienny model danych.....	118
Ryc. 9. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej niezależnie od serotypu chorobotwórczego, w populacji per protocol; analizowany parametr – ryzyko względne (RR), zmienny model danych.....	119
Ryc. 10. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej niezależnie od serotypu chorobotwórczego, w populacji ITT, z wykluczeniem badań z populacjami skrajnie odbiegającymi od populacji europejskiej; analizowany parametr – ryzyko względne (RR), stały model danych.....	119
Ryc. 11. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego niezależnie od patogenu chorobotwórczego; analizowany parametr – wskaźnik współczynników zapadalności w grupie eksperymentalnej i kontrolnej (<i>incidence rate ratio, IRR</i>).....	125
Ryc. 12. Skumulowane ryzyko epizodów ostrego zapalenia ucha środkowego, spowodowanego serotypami zawartymi w szczepionce PCV-7, w badaniu Finnish Otitis Media Vaccine Trial (za Eskola 2001, NEJM).....	126
Ryc. 13. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu nawrotowemu zapaleniu ucha środkowego niezależnie od patogenu chorobotwórczego; analizowany parametr – ryzyko względne (RR).....	130
Ryc. 14. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego wymagającego implantacji dreniku tympanostomijnego; analizowany parametr – ryzyko względne (RR), stały model danych.....	137
Ryc. 15. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego wymagającego implantacji dreniku tympanostomijnego; analizowany parametr – ryzyko względne (RR), losowy model danych.....	137

Ryc. 16. Skumulowane ryzyko implantacji dreniku tympanostomijnego u dzieci w wieku od 2 miesięcy do 4.-5. Roku życia, w przedłużonej obserwacji badania FinOM (za Palmu 2004; PncCRM = PCV-7).....	138
Ryc. 17. Metaanaliza bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-7: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne.	148
Ryc. 18. Metaanaliza bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-7: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne.	152
Ryc. 19. Metaanaliza pacjentów wycofanych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7. Miara wyników: ryzyko względne.	154
Ryc. 20. Metaanaliza zgonów w trakcie badań klinicznych PCV-13 vs PCV-7. Miara wyników: ryzyko względne.	155
Ryc. 21. Metaanaliza występowania jakichkolwiek miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7. Miara wyników: ryzyko względne.	157
Ryc. 22. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: zaczerwienienie jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne.....	161
Ryc. 23. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: obrzęk jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne.....	165
Ryc. 24. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: tkliwość jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne.....	169
Ryc. 25. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stwardnienie jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne.....	171
Ryc. 26. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: zaczerwienienie stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne.	175
Ryc. 27. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: obrzęk stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne.	179
Ryc. 28. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: tkliwość stopnia ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne.....	183
Ryc. 29. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stwardnienie stopnia ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne.....	185
Ryc. 30. Metaanaliza występowania jakichkolwiek uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7. Miara wyników: ryzyko względne.	188
- -	C. Miara wyników: ryzyko względne. 192
- -	C. Miara wyników: ryzyko względne..... 196
Ryc. 33. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: utrata apetytu. Miara wyników: ryzyko względne.....	200
Ryc. 34. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: senność. Miara wyników: ryzyko względne.....	204

Ryc. 35. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: bezsensowność. Miara wyników: ryzyko względne.....	208
Ryc. 36. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: drażliwość. Miara wyników: ryzyko względne.....	212
Ryc. 37. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: pokrzywka. Miara wyników: ryzyko względne.....	214
Ryc. 38. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stosowanie leczenia przeciwbólowego/przeciwgorączkowego w zapobieganiu objawom. Miara wyników: ryzyko względne.....	219
Ryc. 39. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stosowanie leczenia przeciwbólowego/przeciwgorączkowego w leczeniu objawów. Miara wyników: ryzyko względne.....	220
Ryc. 40. Zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową na terenach Stanów Zjednoczonych objętych programem aktywnego monitorowania bakteriologicznego (<i>Active Bacterial Core Surveillance</i>), w latach 1997 – 2011, w zależności od grupy wiekowej. Rok 2000 – rok wprowadzenia szczepionki PCV-7. Współczynniki zapadalności na 100 000 populacji/rok (źródło: opracowanie własne na podstawie rocznych raportów CDC).....	249
Ryc. 41. Oszacowanie (A) zapadalności i całkowitej liczby przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej oraz (B) śmiertelności i całkowitej liczby zgonów z powodu IChP, w Stanach Zjednoczonych, w latach 1997 – 2011(Źródło: opracowanie własne na podstawie rocznych raportów CDC).....	251
Ryc. 42. Zmiany w częstości hospitalizacji z powodu (A) pneumokokowego zapalenia płuc oraz (B) zapalenia płuc bez względu na przyczynę, w grudniu 2004 roku w porównaniu do okresu sprzed wprowadzenia szczepień PCV-7. Analiza danych z bazy Nationwide Inpatient Sample, dla populacji Stanów Zjednoczonych, z podziałem na grupy wiekowe. Zmiany istotne statystycznie oznaczono * (Źródło: Grijalva 2008).....	252
Ryc. 43. Zmiany w częstości występowania zapalenia płuc bez względu na przyczynę u dzieci w wieku < 2 lata w Kielcach w latach 2005-2010 (źródło: Patrzalek 2012).....	253
Ryc. 44. Zmiany w częstości występowania zapalenia płuc bez względu na przyczynę w poszczególnych grupach wiekowych (30-49 lat, 50-64 lata, powyżej 65 lat) w Kielcach w latach 2005-2010 (źródło: Patrzalek 2012).....	253
Ryc. 45. Metaanaliza skuteczności szczepionki PHiD-CV i 11Pn-PD w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego potwierdzonego klinicznie, bez względu na patogen chorobotwórczy w populacji per-protocol; analizowany parametr – ryzyko względne (RR).....	327
Ryc. 46. Metaanaliza skuteczności szczepionki PHiD-CV i 11Pn-PD w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego powodowanego przez serotypy szczepionkowe, w populacji per-protocol; analizowany parametr – ryzyko względne (RR).	327
Ryc. 47. Metaanaliza skuteczności szczepionki PHiD-CV i 11Pn-PD w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego powodowanego przez serotypy reagujące krzyżowo z serotypami szczepionkowymi w populacji per-protocol; analizowany parametr – ryzyko względne (RR).....	328
Ryc. 48. Metaanaliza skuteczności szczepionki PHiD-CV i 11Pn-PD w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego powodowanego przez serotypy inne niż reagujące krzyżowo lub szczepionkowe w populacji per-protocol; analizowany parametr – ryzyko względne (RR).....	328

Ryc. 49. Metaanaliza skuteczności szczepionki PHiD-CV i 11Pn-PD w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego powodowanego <i>H. influenzae</i> w populacji per-protocol; analizowany parametr – ryzyko względne (RR).....	329
Ryc. 50. Metaanaliza bezpieczeństwa PHiD-CV vs PCV-7: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne.	331
Ryc. 51. Metaanaliza bezpieczeństwa PHiD-CV vs PCV-7: zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia. Miara wyników: ryzyko względne.....	332
Ryc. 52. Metaanaliza bezpieczeństwa PHiD-CV vs PCV-7: wycofanie z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Miara wyników: ryzyko względne.	333
Ryc. 53. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: zaczerwienienie. Miara wyników: ryzyko względne.....	336
Ryc. 54. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: obrzęk jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne.....	339
Ryc. 55. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: tkliwość jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne.....	342
Ryc. 56. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych umiarkowanego lub ciężkiego stopnia po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: zaczerwienienie. Miara wyników: ryzyko względne.....	345
Ryc. 57. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych umiarkowanego lub ciężkiego stopnia po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: obrzęk. Miara wyników: ryzyko względne.....	347
Ryc. 58. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych umiarkowanego lub ciężkiego stopnia po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: tkliwość. Miara wyników: ryzyko względne.....	349
Ryc. 59. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych umiarkowanego lub ciężkiego stopnia po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: tkliwość. Miara wyników: ryzyko względne.....	350
- - C (dawka II i IV). Miara wyników: ryzyko względne.....	352
- - C (dawka I i III). Miara wyników: ryzyko względne.....	353
- - C (dawka I, II, III). Miara wyników: ryzyko względne.....	355
Ryc. 63. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: utrata apetytu (dawka I, II). Miara wyników: ryzyko względne.....	357
Ryc. 64. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: utrata apetytu (dawka III i IV). Miara wyników: ryzyko względne.....	358
Ryc. 65. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: senność (dawka II i III). Miara wyników: ryzyko względne.	360

Ryc. 66. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: senność (dawka I i IV). Miara wyników: ryzyko względne.....	360
Ryc. 67. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: drażliwość (dawka I, II i IV). Miara wyników: ryzyko względne.....	362
Ryc. 68. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PHiD-CV vs PCV-7: drażliwość. Miara wyników: ryzyko względne.....	363
Ryc. 69. Metaanaliza występowania poważnych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia.....	370
Ryc. 70. Metaanaliza przyczyn hospitalizacji w randomizowanych badaniach klinicznych szczepionki PCV-7 u dzieci do 2. roku życia.....	371
Ryc. 71. Metaanaliza przyczyn wizyt ambulatoryjnych w randomizowanych badaniach klinicznych szczepionki PCV-7 u dzieci do 2. roku życia.....	372
Ryc. 72. Metaanaliza występowania miejscowych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: zaczerwienie.....	398
Ryc. 73. Metaanaliza występowania miejscowych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: zaczerwienie umiarkowanego lub dużego stopnia.....	399
Ryc. 74. Metaanaliza występowania miejscowych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: obrzęk.....	400
Ryc. 75. Metaanaliza występowania miejscowych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: obrzęk umiarkowanego lub dużego stopnia.....	401
Ryc. 76. Metaanaliza występowania miejscowych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: tkliwość.....	402
Ryc. 77. Metaanaliza występowania miejscowych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: tkliwość umiarkowanego lub dużego stopnia.....	403
Ryc. 78. Metaanaliza występowania miejscowych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: stwardnienie. Metaanaliza przedstawiona poglądowo, I ² >85%.....	404
Ryc. 79. Metaanaliza występowania miejscowych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: stwardnienie umiarkowanego lub dużego stopnia.....	405
Ryc. 80. Metaanaliza występowania uogólnionych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: gorączka ≥ 38 st. C.....	406
Ryc. 81. Metaanaliza występowania uogólnionych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: gorączka ≥ 39 st. C.....	407
Ryc. 82. Metaanaliza występowania uogólnionych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: drażliwość.....	408

Ryc. 83. Metaanaliza występowania uogólnionych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: drażliwość umiarkowanego lub dużego stopnia.....	409
Ryc. 84. Metaanaliza występowania uogólnionych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: płaczliwość.....	410
Ryc. 85. Metaanaliza występowania uogólnionych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: płaczliwość umiarkowanego lub dużego stopnia.....	411
Ryc. 86. Metaanaliza występowania uogólnionych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: senność.....	412
Ryc. 87. Metaanaliza występowania uogólnionych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: senność umiarkowanego lub dużego stopnia.....	413
Ryc. 88. Metaanaliza występowania uogólnionych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: utrata apetytu.....	414
Ryc. 89. Metaanaliza występowania uogólnionych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: utrata apetytu umiarkowanego lub dużego stopnia.....	415
Ryc. 90. Metaanaliza występowania uogólnionych działań niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-7, w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci do 2. roku życia: stosowanie leków przeciwbólowych / przeciwgorączkowych.....	416

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Zieliński A. Epidemiologiczne badanie efektywności szczepień. *Przegl Epidemiol* 2001;55:197-205.
- ² ██████████ Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2013
- ³ Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- ⁴ Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999 Nov 27;354(9193):1896-900.
- ⁵ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.
- ⁶ Mrukowicz JZ, Szajewska H. Ocena skuteczności probiotyków w leczeniu i zapobieganiu zachorowaniom na ostrą biegunkę u dzieci – systematyczny przegląd piśmiennictwa. *Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2002, 4, 1, 71-77.
- ⁷ StatsDirect statistical tools. Copyright © 1990-2007 StatsDirect Limited, all rights reserved. <http://www.statsdirect.com>
- ⁸ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50:683-91.
- ⁹ Altman G, Bland JM. Interaction revisited: the difference between two estimates. *BMJ* 2003;326:219.
- ¹⁰ Song F, Altman DG, et al. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003;326:1-5.
- ¹¹ McAlister F, Laupacis A, Wells G, Sackett D. Users' guides to medical literature: XIX. Applying clinical trials results B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA* 1999;282:1371-7.
- ¹² Beutels P, Blommaert A, Hanquet G, et al. Cost-effectiveness of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in childhood. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2011. KCE reports 33C (D/2011/10.273/21).
- ¹³ World Health Organization (WHO). Pneumococcal vaccines WHO position paper - 2012 - recommendations. *Vaccine*. 2012 Jul 6;30(32):4717-8.
- ¹⁴ Nuorti JP, Whitney CG; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 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). *MMWR Recomm Rep*. 2010 Dec 10;59(RR-11):1-18.
- ¹⁵ Albrecht P, Hryniewicz W, Kuch A, et al. Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczno-profilaktyczne. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2011.
- ¹⁶ Lucero MG, DuLalia VE, Nillos LT, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD004977
- ¹⁷ Jansen AG, Hak E, Veenhoven RH, Damoiseaux RA, Schilder AG, Sanders EA. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD001480

-
- 18 Chang CC, Singleton RJ, Morris PS, Chang AB. Pneumococcal vaccines for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD006316.
- 19 Beutels P, Van Damme P, Oosterhuis-Kafeja F. Effects and costs of pneumococcal conjugate vaccination of Belgian children. *Health Technology Assessment (HTA)*. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2006. KCE reports 33C (D/2006/10.273/53)
- 20 [No authors listed] Infant immunisation with a pneumococcal conjugate vaccine: from the age of two months, for all infants. *Prescrire Int*. 2006;15:227-33.
- 21 Destefano F, Pfeifer D, Nohynek H. Safety profile of pneumococcal conjugate vaccines: systematic review of pre- and post-licensure data. *Bull World Health Organ*. 2008;86:373-80.
- 22 Pavia M, Bianco A, Nobile CG, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2009 Jun;123(6):e1103-10.
- 23 Ruiz-Aragón J, Peláez SM, Molina-Linde JM, Grande-Tejada AM. Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants: A meta-analysis. *Vaccine*. 2013 Sep 19. pii: S0264-410X(13)01235-8.
- 24 Yeh SH, Gurtman A, Hurley DC, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):e493-505.
- 25 Kieninger DM, Kueper K, Steul K, et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine*. 2010 Jun 7;28(25):4192-203.
- 26 Bryant KA, Block SL, Baker SA, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2010 May;125(5):866-75.
- 27 Esposito S, Tansey S, Thompson A, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. *Clin Vaccine Immunol*. 2010 Jun;17(6):1017-26.
- 28 Grimprel E, Laudat F, Patterson S, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) when given as a toddler dose to children immunized with PCV7 as infants. *Vaccine*. 2011 Dec 6;29(52):9675-83.
- 29 Martínón-Torres F, Gimenez-Sanchez F, Gurtman A, et al. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with meningococcal C-tetanus toxoid conjugate and other routine pediatric vaccinations: immunogenicity and safety. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Apr;31(4):392-9.
- 30 Snape MD, Klinger CL, Daniels ED, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a 13-valent-pneumococcal conjugate vaccine administered at 2, 4, and 12 months of age: a double-blind randomized active-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Dec;29(12):e80-90.
- 31 Vanderkooi OG, Scheifele DW, Girgenti D, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine pediatric vaccinations in Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Jan;31(1):72-7.
- 32 Huang LM, Lin TY, Juergens C. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccines in Taiwan. *Vaccine*. 2012 Mar 9;30(12):2054-9.
- 33 Kim DS, Shin SH, Lee HJ, et al. Immunogenicity and Safety of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Given to Korean Children Receiving Routine Pediatric Vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Mar;32(3):266-73.
- 34 Weckx LY, Thompson A, Berezin EN, et al. A phase 3, randomized, double-blind trial comparing the safety and immunogenicity of the 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines, given with routine pediatric vaccinations, in healthy infants in Brazil. *Vaccine*. 2012 Oct 22. pii: S0264-410X(12)01486-7.

- ³⁵ Amdekar YK, Lalwani SK, Bavdekar A, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine vaccines in India. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 May;32(5):509-16.
- ³⁶ Diez-Domingo J, Gurtman A, Bernaola E, et al. Evaluation of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and concomitant meningococcal group C conjugate vaccine in healthy infants and toddlers in Spain. *Vaccine*. 2013 Sep 1. Pii: S0264-410X(13)00841-4.
- ³⁷ Payton T, Girgenti D, Frenck RW, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of 3 lots of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Aug;32(8):871-80.
- ³⁸ A Phase 3, Randomized, Active-controlled, Double-blind Trial Evaluating the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Given With DTaP Compared to Open-label DTaP in Healthy Japanese Infants. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01200368> [dostęp: 16.11.2013]
- ³⁹ Food and Drug Administration. Statistical Review And Evaluation. Pneumococcal 13-valent Conjugate Vaccine. BLA 125324/0. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM206200.pdf> [dostęp: 16.11.2012]
- ⁴⁰ Food and Drug Administration. Prevnar 13. Pre-meeting Package for VRBPAC Meeting November 18, 2009. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/bloodvaccinesandotherbiologics/vaccinesandrelatedbiologicalproductsadvisorycommittee/ucm190736.pdf> [dostęp: 16.11.2012]
- ⁴¹ European Medicines Agency (EMA). Assessment report for Prevernar 13. EMA/798877/2009. Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001104/WC500057250.pdf [dostęp: 16.11.2012]
- ⁴² Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr.Infect.Dis.J*. 2000;19(3):187-95.
- ⁴³ Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr.Infect.Dis.J*. 2002;21(9):810-5.
- ⁴⁴ Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr.Infect.Dis.J*. 2002;21(3):182-6.
- ⁴⁵ Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang I, Lewis N, Fireman B, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr.Infect.Dis.J*. 1999;18(9):757-63.
- ⁴⁶ Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N.Engl.J.Med*. 2001;344(6):403-9.
- ⁴⁷ Palmu AA, Verho J, Jokinen J, Karma P, Kilpi TM. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *Pediatr.Infect.Dis.J*. 2004;23(8):732-8.
- ⁴⁸ Moulton LH, O'Brien KL, Kohberger R, Chang Ih, et al. Design of a group-randomized streptococcus pneumoniae vaccine trial. *Control Clin Trials* 2001;22 (4):438-452.
- ⁴⁹ O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, Oski J, Brown L, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet*. 2003;362(9381):355-61.

-
- ⁵⁰ Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, Reisinger KS, Hogerman DA, Madore DV, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatrics* 1998; 101:604-11.
- ⁵¹ Choo S, Seymour L, Morris R, Quataert S, Lockhart S, Cartwright K, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a pneumococcal conjugate vaccine administered combined with a haemophilus influenzae type B conjugate vaccine in United Kingdom infants. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2000;19(9):854-62.
- ⁵² Reinert P, Guy M, Girier B, Szelechowski B, Baudoin B, Deberdt P, et al. [The safety and immunogenicity of an heptavalent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (Prevenar) administered in association with a whole-cell pertussis-based pediatric combination vaccine (DTP-IPV/PRP-T) to French infants with a two-, three-, and four-month schedule]. *Arch.Pediatr.* 2003;10(12):1048-55.
- ⁵³ Schmitt HJ, Faber J, Lorenz I, Schmole-Thoma B, Ahlers N. The safety, reactogenicity and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7VPnC) concurrently administered with a combination DTaPIPv-Hib vaccine. *Vaccine.* 2003;21(25-26):3653-62.
- ⁵⁴ Tichmann-Schumann I, Soemantri P, Behre U, Disselhoff J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of four doses of diphtheria-tetanus-three-component acellular pertussis-hepatitis B inactivated polio virus-Haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2005;24(1):70-7.
- ⁵⁵ Black SB, Cimino CO, Hansen J, Lewis E, et al. Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella, varicella and Haemophilus influenzae type b vaccines administered concurrently with a fourth dose of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine compared with the vaccines administered without heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(4):306-11.
- ⁵⁶ Knuf M, Habermehl P, Cimino C, Petersen G, Schmitt HJ. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a DTPa-HBV-IPV/Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine.* 2006;24(22):4727-36.
- ⁵⁷ Scheifele DW, Halperin SA, Smith B, Ochnio J, Meloff K, Duarte-Monteiro D. Assessment of the compatibility of co-administered 7-valent pneumococcal conjugate, DTaP/IPV/PRP-T Hib and hepatitis B vaccines in infants 2-7 months of age. *Vaccine.* 2006;24(12):2057-64.
- ⁵⁸ Li RC, Li FX, Li YP, Guo SY, et al. Safety and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine(Prevenar): primary dosing series in healthy Chinese infants. *Vaccine.* 2008;26(18):2260-9.
- ⁵⁹ Wysocki J, Tansey S, Brachet E, et al. Randomised, controlled trial of concomitant pneumococcal and meningococcal conjugate vaccines. *Vaccine* 28 (2010) 7779–7786.
- ⁶⁰ Food and Drug Administration. Prevenar™. Seven valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. PLA 99-0279. Clinical Review of New Product License Application. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM218617.pdf> [dostęp 15.11.2012]
- ⁶¹ Food and Drug Administration. PLA 99-0279. Statistical Review and Evaluation. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM218625.pdf> [dostęp 15.11.2012]
- ⁶² Food and Drug Administration. Clinical Review of Amendment to Product License Application (STN# 103905 10031) <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM137204.pdf> [dostęp 15.11.2012]
- ⁶³ van der Linden M, Weiß S, Falkenhorst G, et al. Four years of universal pneumococcal conjugate infant vaccination in Germany: impact on incidence of invasive pneumococcal disease and serotype distribution in children. *Vaccine.* 2012 Aug 31;30(40):5880-5.
- ⁶⁴ Esposito S, Marchese A, Tozzi AE, et al. Bacteremic pneumococcal community-acquired pneumonia in children less than 5 years of age in Italy. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Jul;31(7):705-10.
-

- ⁶⁵ Hortal M, Estevan M, Laurani H, et al. Hospitalized children with pneumonia in Uruguay: pre and post introduction of 7 and 13-valent pneumococcal conjugated vaccines into the National Immunization Program. *Vaccine*. 2012 Jul 13;30(33):4934-8.
- ⁶⁶ Miller E, Andrews NJ, Waight PA, et al. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2011 Nov 15;29(49):9127-31.
- ⁶⁷ Singleton R, Wenger J, Klejka JA, et al. The 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine for Invasive Pneumococcal Disease in Alaska Native Children: Results of a Clinical Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Sep 20.
- ⁶⁸ Cohen R, Levy C, Bingen E, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Mar;31(3):297-301.
- ⁶⁹ Dagan R, Patterson S, Juergens C, et al. Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. *Clin Infect Dis*. 2013 Oct;57(7):952-62.
- ⁷⁰ Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr.Infect.Dis.J*. 2003;22(1):10-6.
- ⁷¹ Straetemans M, Palmu A, Auranen K, Zielhuis GA, Kilpi T. The effect of a pneumococcal conjugate vaccine on the risk of otitis media with effusion at 7 and 24 months of age. *Int.J.Pediatr.Otorhinolaryngol*. 2003;67(11):1235-42.
- ⁷² O'Brien KL, David AB, Chandran A, Moulton LH, et al. Randomized, controlled trial efficacy of pneumococcal conjugate vaccine against otitis media among Navajo and White Mountain Apache infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Jan;27(1):71-3.
- ⁷³ Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B, Lewis E, Ray P, Lee J. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(9):779-81.
- ⁷⁴ Pneumonia Vaccine Trial Investigators' Group. Standardization of Interpretation of Chest Radiographs for the Diagnosis of Pneumonia in Children. Geneva: Department of Vaccines and Biologicals, World Health Organization; 2001.
- ⁷⁵ van Kempen MJ, Vermeiren JS, Vanechoutte M, Claeys G, Veenhoven RH, Rijkers GT, et al. Pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media: a therapeutic alternative? *Int.J.Pediatr.Otorhinolaryngol*. 2006;70(2):275-85.
- ⁷⁶ Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet*. 2003;361(9376):2189-95.
- ⁷⁷ Brouwer CN, Maille AR, Rovers MM, Veenhoven RH, Grobbee DE, Sanders EA, et al. Effect of pneumococcal vaccination on quality of life in children with recurrent acute otitis media: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2005;115(2):273-9.
- ⁷⁸ van Heerbeek N, Straetemans M, Wiertsema SP, Ingels KJ, Rijkers GT, Schilder AG. Effect of combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination on recurrent otitis media with effusion. *Pediatrics* 2006;117(3):603-8.
- ⁷⁹ Kilpi T, Ahman H, Jokinen J, Lankinen KS, et al. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clin.Infect.Dis*. 2003;37(9):1155-64.
- ⁸⁰ Food and Drug Administration. Clinical Review of Biologics License Application for Prevnar 13 - February 17, 2010.
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM206341.pdf> [dostęp: 16.11.2012]

- 81 Study No.: 109563 (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 GSK1024850A – Synflorix™ (10Pn): GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine. Źródło: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/771cae3d-32dd-4441-bb00-78a7812eb2df> [dostęp: 16.10.2013]
- 82 Prymula R, Peeters P, Chrobok V, et al. Pneumococcal capsular poly-saccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*. 2006 Mar 4;367(9512):740-8.
- 83 Prymula R, Chlibek R, Splino M, et al. Safety of the 11-valent pneumococcal vaccine conjugated to non-typeable *Haemophilus influenzae*-derived protein D in the first 2 years of life and immunogenicity of the co-administered hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, *Haemophilus influenzae* type b and control hepatitis A vaccines. *Vaccine*. 2008 Aug 18;26(35):4563-70.
- 84 Palmu AA, Jokinen J, Borys D, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet*. 2013 Jan 19;381(9862):214-22.
- 85 Study No.: 111442. (10PN-PD-DIT-043) Evaluation of effectiveness of GSK Biologicals' pneumococcal conjugate vaccine 1024850A against invasive disease. Źródło: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/ac878b2a-cab8-4235-865a-393b4a221a76> [dostęp: 16.10.2013]
- 86 Study No.: 112595 (10PN-PD-DIT-053). Impact on nasopharyngeal carriage, acute otitis media, immunogenicity and safety of GSK Biologicals' pneumococcal conjugate vaccine 1024850A. Źródło: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/fb865441-1f20-4d20-9f89-fca7a3d5143e> [dostęp:16.10.2013]
- 87 Bernal N, 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 Apr;28(4 Suppl):S89-96.
- 88 Bernal N, Szenborn L, Edison A, et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Jan;30(1):69-72.
- 89 Study No.: 107007 (10PN-PD-DiT-012). A 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. Źródło: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/738e7828-8cd0-4295-8c3b-9701cb2f0c3c> [dostęp: 16.10.2013]
- 90 Study No.: 109509 (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). Źródło: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/0ab14d10-397a-435c-8cd2-194b39b98a68> [dostęp: 16.10.2013]
- 91 Kim CH, Kim JS, Cha SH, 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 Dec;30(12):c235-43.
- 92 Study No.: 110808 (10PN-PD-DIT-036). Primary vaccination course in children receiving the pneumococcal vaccine GSK 1024850A or Prevenar™ coadministered with Hiberix™. Źródło: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/d69f179c-7408-4932-8cbf-f5dbbadcbea2> [dostęp: 16.10.2013]
- 93 Study No.: 112933 (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. Źródło: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/099a8c78-507e-4159-aa19-d745ff82085a> [dostęp: 16.10.2013]

⁹⁴ Knuf M, Pankow-Culot H, Grunert D, et al. Induction of immunologic memory following primary vaccination with the 10-valent pneumo-coccal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Jan;31(1):e31-6.

⁹⁵ Study No.: 105554 (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. Źródło: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/7998d8b9-d432-4667-9b10-8db50fb1a50b> [dostęp: 16.10.2013]

⁹⁶ van den Bergh MR, Spijkerman J, François 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 Sep;30(9):e170-8

⁹⁷ van den Bergh MR, Spijkerman J, Swinnen KM, 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 Feb;56(3):e30-9.

⁹⁸ Study No.: 110142 & 111053 (10PN-PD-DIT-027 PRI & BST). Non-inferiority of co-administration of GSK Biologicals' pneumococcal conjugate vaccine GSK1024850A with DTPa-IPV-Hib versus co-administration with DTPa-HBV-IPV/Hib. Źródło: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/d9c3a702-c636-4100-a26f-3a93c96fe3a4> [dostęp: 16.10.2013]

⁹⁹ 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 Apr;28(4 Suppl):S66-76.

¹⁰⁰ Study No.: 105553 (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. Źródło: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/7807b63e-60b8-4a0a-9ce3-b2af84263b31> [dostęp: 16.10.2013]

¹⁰¹ Study No.: 107046 (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. Źródło: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/a7ac1083-e3e4-4c4d-98c5-af90aa4ae872> [dostęp: 16.10.2013]

¹⁰² Wysocki J, Tejedor JC, 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 Apr;28(4 Suppl):S77-88.

¹⁰³ Study No.: 107005 (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. Źródło: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/acb9e8fb-6bef-4be1-b32c-3185de113ff2> [dostęp: 16.10.2013]

¹⁰⁴ Study No.: 109507 (10PN-PD-DIT-017 BST: 011). Booster vaccination with pneumococcal vaccine GSK 1024850A, a DTPa-combined and MenC or Hib-MenC vaccines. Źródło: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/467b4210-5418-4a77-h181-0f385f9c94f9> [dostęp: 16.10.2013]

¹⁰⁵ European Medicines Agency. Assessment Report for Synflorix®. Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed). Procedure No. EMEA/H/C/000973. <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp: 16.10.2013]

¹⁰⁶ World Health Organization. Expert Committee On Biological Standardization. Recommendation to Assure the Quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. Geneva, 19 to 23 October 2009. http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/pneumo/Pneumo_final_23APRIL_2010.pdf [dostęp: 31.12.2012]

¹⁰⁷ Siber GR, Chang I, Baker S, et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine*. 2007 May 10;25(19):3816-26.

¹⁰⁸ Karczyński M., Grzesiowski P. Laboratoryjna ocena odpowiedzi poszczepiennej na przykładzie szczepionek skoniugowanych przeciw *Streptococcus pneumoniae*. <http://www.termedia.pl/>, dostęp: 31.12.2012

¹⁰⁹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Prevenar 13[®]. źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf [dostęp: 08.07.2013].

¹¹⁰ Jefferson T, Ferroni E, Curtale F, Giorgi Rossi P, Borgia P. *Streptococcus pneumoniae* in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(7):405-10.

¹¹¹ EMEA. Prevenar. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://www.emea.europa.eu> [dostęp 15.11.2012]

¹¹² Santosham M, Reid R, Chandran A, Millar EV, et al. Contributions of Native Americans to the global control of infectious diseases. *Vaccine*. 2007;25(13):2366-74.

¹¹³ Skoczyńska A, Kuch A, Gołębiewska A, et al. Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w roku 2010. *Pol. Merk. Lek.*, 2011, XXXI, 182, 80

114

- - [dostęp: 25.11.2013]

¹¹⁵ Ministry of Health and Long-Term Care, Ontario. Memorandum to: Health Care providers. źródło: http://www.health.gov.on.ca/fr/pro/publications/vaccine/pdf/prevnar_memo.pdf [dostęp: 25.11.2013]

¹¹⁶ Tam YH. Laboratory surveillance on invasive pneumococcal disease in Hong Kong, January, 2007 to September, 2011. *Communicable Diseases Watch*. Hong Kong Centre for Health Protection. January 2012 Vol 9 No 2 p.6-8 http://www.chp.gov.hk/files/pdf/cdw_compendium_2012.pdf [dostęp: 25.11.2013]

¹¹⁷ Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, et al. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Mar;32(3):203-7.

¹¹⁸ Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, et al. Expansion of serotype coverage in the universal pediatric vaccination calendar: short-term effects on age- and serotype-dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations in Madrid, Spain. *Clin Vaccine Immunol*. 2013 Oct;20(10):1524-30.

¹¹⁹ Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al.; Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003;348(18):1737-46

¹²⁰ Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, et al.; Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1455-63.

¹²¹ Poehling KA, Lafleur BJ, Szilagyi PG, et al. Population-based impact of pneumococcal conjugate vaccine in young children. *Pediatrics*. 2004;114(3):755-61.

¹²² Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al.; Active Bacterial Core Surveillance Team. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2005;294(16):2043-51.

- ¹²³ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease--United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54(36):893-7.
- ¹²⁴ Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA.* 2006;295(14):1668-74.
- ¹²⁵ Center for Disease Control and Prevention. Active Core Surveillance (ABCs) Report. Emerging Infections Program Network. *Streptococcus pneumoniae* (1997 - 2011). <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/surv-reports.html> [dostęp 15.11.2013]
- ¹²⁶ Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet.* 2007;369(9568):1179-86.
- ¹²⁷ Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG, et al. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics.* 2007;119(4):707-15.
- ¹²⁸ Patrzalek M, Gorynski P, Albrecht P. Indirect population impact of universal PCV7 vaccination of children in a 2 + 1 schedule on the incidence of pneumonia morbidity in Kielce, Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Nov;31(11):3023-8.
- ¹²⁹ Cox CM. Early Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) On Invasive Pneumococcal Disease — United States, 2010–11. Presentation #30196, Presented at the 1st National Immunization Conference Online, March 26, 2012. Źródło: <http://cdc.confex.com/cdc/nic2012/webprogram/Paper30196.html> [dostęp: 12.11.2013]
- ¹³⁰ Kim L, Gierke R, Lewis M, et al. Indirect Effects of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Invasive Pneumococcal Pneumonia in Adults. Oral Abstract Session: 679. Infectious Diseases Society of America (IDSA): IDWeek 2013 Meeting, san Francisco, october 2-6, 2013. Źródło: <https://idsa.confex.com/idsa/2013/webprogram/#srch=words|pcv-13|method|and|page|3> [dostęp: 12.11.2013]
- ¹³¹ 29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID), The Hague, The Netherlands, June 7-11, 2011. Źródło: <http://www.kenes.com/espид2011/cd/Search.htm> [dostęp: 12.11.2013]
- ¹³² 30th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID), Thessaloniki, Greece, May 8-12, 2012. Źródło: <http://www.kenes.com/espид2012/abstracts/Search.htm> [dostęp: 12.11.2013]
- ¹³³ Infectious Diseases Society of America (IDSA): 49th Annual Meeting, Boston, 2011; IDWeek 2012 Meeting, San Diego 2012. Źródło: <https://idsa.confex.com/idsa/archives.cgi> [dostęp: 12.11.2013]
- ¹³⁴ Infectious Diseases Society of America (IDSA): IDWeek 2013 Meeting, san Francisco, october 2-6, 2013. Źródło: <https://idsa.confex.com/idsa/2013/webprogram/#srch=words|pcv-13|method|and|page|3> [dostęp: 12.11.2013]
- ¹³⁵ 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD). Iguazu Falls, Brazil, March 11-15, 2012 Źródło: <http://www2.kenes.com/ISPPD/Scientific/Documents/FinalAbstractbook.pdf> [dostęp: 12.11.2013]
- ¹³⁶ 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Chicago, September 17-20, 2011. <http://www.abstractsonline.com/Plan/AdvancedSearch.aspx> [dostęp: 16.11.2013]
- ¹³⁷ 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, September 9-12, 2012. <http://www.abstractsonline.com/Plan/AdvancedSearch.aspx> [dostęp: 16.11.2013]
- ¹³⁸ 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Denver, September 10-13, 2013. źródło: <http://www.abstractsonline.com/Plan/AdvancedSearch.aspx> [dostęp: 16.11.2013]

¹³⁹ Andrews N, Kaye P, Slack M, George R, Miller E. Effectiveness of the 13 Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against IPD in England and Wales. 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD). Iguacu Falls, Brazil, March 11-15, 2012 Źródło: <http://www2.kenes.com/ISPPD/Scientific/Documents/FinalAbstractbook.pdf> [dostęp: 12.11.2013]

¹⁴⁰ Ben-Shimol S, Greenberg D, et al. Invasive Pneumococcal Disease (IPD) in Young Children in Israel shortly after Sequential Introduction of PCV7 followed by PCV13. Poster Abstract Session. Poster 442. Infectious Diseases Society of America (IDSA): IDWeek 2013 Meeting, san Francisco, october 2-6, 2013. Źródło: <https://idsa.confex.com/idsa/2013/webprogram/#srch=words|pcv-13|method|and|pge|3> [dostęp: 12.11.2013]

¹⁴¹ Bruce M, Wenger J, Zulz T, et al. Invasive Pneumococcal Disease (IPD) in Alaska Children: Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13). 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD). Iguacu Falls, Brazil, March 11-15, 2012 Źródło: <http://www2.kenes.com/ISPPD/Scientific/Documents/FinalAbstractbook.pdf> [dostęp: 12.11.2013]

¹⁴² Dagan R, Givon-Lavi N, Leibovitz E, et al. Rapid Reduction in the Incidence of Culture-Positive Nonsusceptible Streptococcus pneumoniae (NSSP) Otitis Media (AOM) Following Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines (PCVs) in Southern Israel. Abstarct G-1050. 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, September 9-12, 2012. <http://www.abstractsonline.com/Plan/AdvancedSearch.aspx> [dostęp: 16.11.2013]

¹⁴³ Dagan R, Givon-Lavi N, Leibovitz E, et al. Incidence Dynamics of Culture-Proven Otitis Media 4 Years before and 3 Years after Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines (PCVs) in Southern Israel. Infectious Diseases Society of America (IDSA): 49th Annual Meeting, Boston, 2011; IDWeek 2012 Meeting, San Diego 2012. Źródło: <https://idsa.confex.com/idsa/archives.cgi> [dostęp: 12.11.2013]

¹⁴⁴ Dagan R, Ben-Shimol S, Greenberg D, et al. Trends in Serotype-Specific Pneumococcal Carriage in Children Visiting Emergency Room (PER) Post PCV7 and PCV13 Introduction Correlate with Trends in Serotype-Specific Otitis Media Incidence (OM). Poster Abstract Session: 445. Infectious Diseases Society of America (IDSA): IDWeek 2013 Meeting, san Francisco, october 2-6, 2013. Źródło: <https://idsa.confex.com/idsa/2013/webprogram/#srch=words|pcv-13|method|and|pge|3> [dostęp: 12.11.2013]

¹⁴⁵ Gentile A, Bakir J, Bialorus L, et al. Introduction of the PCV13 in Argentina: Assessment of effectiveness to prevent Consolidated Pneumonia In Children. Presentation B-497. 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Denver, September 10-13, 2013. źródło: <http://www.abstractsonline.com/Plan/AdvancedSearch.aspx> [dostęp: 16.11.2013]

¹⁴⁶ Hortal M, Estevan M, Laurani H, et al. Decline in Pediatric Pneumonia Hospitalizations Following PCV7 And PCV13 Introduction in Uruguay. 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD). Iguacu Falls, Brazil, March 11-15, 2012 Źródło: <http://www2.kenes.com/ISPPD/Scientific/Documents/FinalAbstractbook.pdf> [dostęp: 12.11.2013]

¹⁴⁷ Lambertsen L, Ingels H, Valentiner-Branth P, et al. Nationwide Surveillance of Invasive Pneumococcal Disease in Denmark Four Years After Introduction of Pneumococcal Conjugate-Vaccine in the Childhood Immunisation Programme. 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD). Iguacu Falls, Brazil, March 11-15, 2012 Źródło: <http://www2.kenes.com/ISPPD/Scientific/Documents/FinalAbstractbook.pdf> [dostęp: 12.11.2013]

¹⁴⁸ Moore M, Link-Gelles R, Farley M, et al. Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (Pcv13) on Invasive Pneumococcal Disease (IPD), U.S, 2010-11. 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD). Iguacu Falls, Brazil, March 11-15, 2012 Źródło: <http://www2.kenes.com/ISPPD/Scientific/Documents/FinalAbstractbook.pdf> [dostęp: 12.11.2013]

¹⁴⁹ Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, et al. Serotype Distribution of Invasive Pneumococcal Disease Cases After the Introduction of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (Pcv13) in Children in Madrid. 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD). Iguacu Falls,

Brazil, March 11-15, 2012 Źródło:
<http://www2.kenes.com/ISPPD/Scientific/Documents/FinalAbstractbook.pdf> [dostęp: 12.11.2013]

¹⁵⁰ Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, et al. First Impact Data of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) on Invasive Pneumococcal Disease in Children in Madrid, 2010-2011 (Heracles Study). 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD). Iguazu Falls, Brazil, March 11-15, 2012 Źródło:
<http://www2.kenes.com/ISPPD/Scientific/Documents/FinalAbstractbook.pdf> [dostęp: 12.11.2013]

¹⁵¹ Van Der Linden M, Von Kries R, Imöhl M. Effects of Immunization With Higher Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in German Children on Numbers of Reported IPDCases (1997-2012). 30th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID), Thessaloniki, Greece, May 8-12, 2012. Źródło: <http://www.kenes.com/espид2012/abstracts/Search.htm> [dostęp: 12.11.2013]

¹⁵² Van der Linden M, Perniciaro SR, Imöhl M. Effects of 4 Years of Immunization with Higher Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in German Children and Adults. Presentation G-1452. 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Denver, September 10-13, 2013. źródło: <http://www.abstractsonline.com/Plan/AdvancedSearch.aspx> [dostęp: 16.11.2013]