

ANALIZA KLINICZNA

Szczepionka przeciw pneumokokom (Synflorix®) stosowana w czynnym uodpornianiu przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych

Wersja 2.00

Kraków, styczeń 2020 r.

Autorzy:

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



Pracownia HTA Magdalena Mrozek-Gąsiorowska, Marcin Gąsiorowski, Oskar Pankiewicz S.C.

ul. Rusznikarska 12/42

31-261 Kraków

tel.: +48 12 444 10 92

e-mail: biuro@pracowniaHTA.pl

www.pracowniaHTA.pl

Autorzy analizy i ich wkład w opracowanie analizy:

[REDACTED]

*Projekt sfinansowany i zrealizowany na zlecenie firmy GSK Services Sp. z o.o.
Brak innego konfliktu interesów zgłoszony przez wszystkich autorów analizy*

Niniejsza analiza uwzględnia zmiany i uzupełnienia zgodnie z przekazanymi przez AOTMiT uwagami w piśmie nr OT.4320.17.2019.AW.34.

Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa

Kopiowanie, powielanie lub jakiegokolwiek inne wykorzystywanie tekstu w całości lub we fragmentach bez zgody właściciela praw majątkowych – zabronione.

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów i akronimów	6
Streszczenie	9
1. Wstęp	16
1.1. Cel analizy.....	16
1.2. Problem decyzyjny	16
1.2.1. Populacja	17
1.2.2. Interwencja	17
1.2.3. Komparatory i uzasadnienie ich wyboru.....	18
1.2.4. Punkty końcowe.....	18
2. Problem zdrowotny	21
3. Opis ocenianej interwencji oraz technologii opcjonalnych.....	22
4. Metodyka analizy klinicznej	23
4.1. Etapy analizy klinicznej.....	23
4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych	23
4.3. Źródła danych.....	27
4.4. Strategia wyszukiwania	28
4.5. Selekcja informacji	29
4.6. Ocena jakości informacji	29
4.7. Ekstrakcja danych.....	30
4.8. Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	31
4.9. Analiza statystyczna	32
5. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej	34
6. Wyniki i wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych	38
7. Charakterystyka i ocena wiarygodności eksperymentalnych badań klinicznych uwzględnionych w analizie.....	53
7.1. Charakterystyka badań dla porównania bezpośredniego PCV10 vs brak szczepienia przeciwko pneumokokom	53
7.2. Charakterystyka badań dla porównania bezpośredniego PCV10 vs PCV13	73
7.3. Charakterystyka badań dla porównania PCV10 w schemacie 3+1 vs 2+1	90
8. Porównanie bezpośrednio PCV10 (Synflorix®) względem braku szczepienia przeciwko pneumokokom (szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych)	93
8.1. Inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP)	93
8.1.1. IChP wywołana serotypem szczepionkowym	93
8.1.2. IChP wywołana przez jakikolwiek serotyp pneumokokowy.....	96
8.1.3. IChP wywołana przez serotypy reagujące krzyżowo.....	98
8.1.4. IChP wywołana przez inne serotypy	100
8.1.5. Prawdopodobna (niepotwierdzona) IChP.....	102
8.1.6. Potwierdzona lub prawdopodobna (niepotwierdzona) IChP.....	102
8.1.7. IChP rozpoznana na podstawie objawów klinicznych	105
8.2. Zapalenie płuc	106
8.2.1. Potwierdzone zapalenie płuc	106
8.2.2. Zapalenie płuc z obecnością zagęszczeń na zdjęciu RTG.....	109
8.2.3. Zapalenie płuc bez obecności zagęszczeń na zdjęciu RTG	111
8.2.4. Zapalenie płuc z lub bez zagęszczeń na zdjęciu RTG	111
8.2.5. Prawdopodobne zapalenie płuc	114
8.3. Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ)	116
8.3.1. Klinicznie potwierdzone OZUŚ	116
8.3.2. Bakteriologicznie potwierdzone OZUŚ.....	119
8.3.3. Klinicznie potwierdzone OZUŚ wywołane przez jakikolwiek serotyp pneumokokowy	119
8.3.4. Klinicznie potwierdzone OZUŚ wywołane przez serotyp pneumokokowy zawarty w szczepionce	120
8.3.5. Klinicznie potwierdzone OZUŚ wywołane przez serotypy reagujące krzyżowo	121
8.3.6. Klinicznie potwierdzone OZUŚ wywołane przez inne serotypy pneumokokowe niż te zawarte w szczepionce lub reagujące krzyżowo	121

8.3.7.	Klinicznie potwierdzone OZUŚ wywołane przez <i>Haemophilus influenzae</i>	122
8.3.8.	Klinicznie potwierdzone OZUŚ wywołane przez bezotoczkowe szczepy <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi)	123
8.3.9.	Klinicznie potwierdzone nawracające OZUŚ.....	123
8.3.10.	Klinicznie potwierdzone OZUŚ wymagające antybiotykoterapii	124
8.4.	Ocena bezpieczeństwa	125
8.4.1.	Zgony	125
8.4.2.	Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych	127
8.4.3.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	129
8.4.4.	Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (NOP)	133
8.4.5.	Spodziewane uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne (NOP)	136
8.4.6.	Niespodziewane zdarzenia niepożądane	140
9.	Porównanie PCV10 (Synflorix®) względem PCV13 (Prevenar13®)	143
9.1.	Wyniki badań randomizowanych dla porównania bezpośredniego PCV10 vs PCV13 (schemat 3+1 – populacja europejska)	143
9.1.1.	Seropozytywność mierzona stężeniem poziomu przeciwciał	143
9.1.2.	Seropozytywność mierzona w teście OPA	150
9.1.3.	Średnie geometryczne stężeń (GMC) przeciwciał	156
9.1.4.	Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał	166
9.1.5.	Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych	177
9.1.6.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym ocenione jako związane ze szczepieniem)	177
9.1.7.	Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne.....	180
9.1.8.	Spodziewane uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne	182
9.1.9.	Niespodziewane zdarzenia niepożądane	187
9.2.	Wyniki badań randomizowanych dla porównania bezpośredniego PCV10 vs PCV13 (schemat 2+1 – populacja azjatycka, Wietnam)	189
9.2.1.	Seropozytywność mierzona stężeniem poziomu przeciwciał	189
9.2.2.	Średnie geometryczne stężeń (GMC) przeciwciał	191
9.2.3.	Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych	193
9.2.4.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym ocenione jako związane ze szczepieniem)	193
9.2.5.	Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne.....	193
9.2.6.	Spodziewane uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne	194
9.2.7.	Niespodziewane zdarzenia niepożądane	194
9.3.	Wyniki badań randomizowanych dla porównania bezpośredniego PCV10 vs PCV13 (schemat 3+0 – populacja afrykańska, Gambia)	195
9.3.1.	Seropozytywność mierzona stężeniem poziomu przeciwciał	195
9.3.2.	Seropozytywność mierzona w teście OPA	196
9.3.3.	Średnie geometryczne stężeń (GMC) przeciwciał	197
9.3.4.	Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych	199
9.3.5.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym ocenione jako związane ze szczepieniem)	199
9.3.6.	Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne.....	199
9.3.7.	Spodziewane uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne	200
9.3.8.	Niespodziewane zdarzenia niepożądane	201
9.4.	Wyniki badania nierandomizowanego dla porównania bezpośredniego PCV10 vs PCV13	201
9.4.1.	Seroprotekcja	201
9.4.2.	Średnie geometryczne stężeń przeciwciał (GMC)	204
9.4.3.	Średnie geometryczne mian przeciwciał w teście opsonofagocytozy (OPA GMT)	206
9.4.4.	Awidność przeciwciał	207
9.5.	Porównanie pośrednie PCV10 względem PCV13	209
10.	Porównanie schematów szczepień 3+1 oraz 2+1	214
10.1.	Ocena skuteczności.....	214
10.1.1.	Inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP)	214
10.1.2.	Zapalenie płuc	216
10.1.3.	Ostre zapalenie ucha środkowego	218
10.2.	Ocena immunogenności	220
10.2.1.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał	220
10.2.2.	Aktywność opsonofagocytarna (OPA)	223

10.3.	Ocena bezpieczeństwa	227
10.3.1.	Zgony	227
10.3.2.	Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych	227
10.3.3.	Ciężkie zdarzenia niepożądane	228
10.3.4.	Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (NOP).....	230
10.3.5.	Spodziewane uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne (NOP).....	232
10.3.6.	Niespodziewane zdarzenia niepożądane	234
11.	Ocena szczepionek przeciwko pneumokokom na podstawie badań postmarketingowych	236
11.1.	Charakterystyka włączonych do analizy badań postmarketingowych	236
11.2.	Wyszczególnienie dowodów dotyczących skuteczności praktycznej umożliwiających bezpośrednie porównanie PCV10 oraz PCV13.....	264
11.3.	Wyniki badań dla krajów europejskich, w których stosowana była PCV10.....	267
11.4.	Wyniki badań dla krajów europejskich, w których stosowane były PCV10/PCV13	278
11.5.	Wyniki badań dla krajów europejskich, w których stosowana była PCV13	298
12.	Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa	315
12.1.	Informacje dotyczące bezpieczeństwa szczepionki Synflorix® zawarte w ChPL	316
12.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron FDA, EMA, URPL i WHO oraz dane NIZP-PZH.....	320
13.	Podsumowanie wyników i wnioski końcowe.....	324
13.1.	Porównanie bezpośrednie Synflorix® vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych.....	324
13.2.	Porównanie Synflorix® vs Prevenar13®	327
13.3.	Porównanie schematów 3+1 vs 2+1	330
13.4.	Badania obserwacyjne/postmarketingowe oceniające efektywność praktyczną szczepionek przeciwko pneumokokom	332
13.5.	Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych	334
13.6.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	335
13.7.	Wnioski końcowe	335
14.	Ograniczenia	337
15.	Dyskusja	340
16.	Bibliografia	351
17.	Spis tabel	371
18.	Spis rysunków	376
19.	Aneks	378
19.1.	Strategie i wyniki wyszukiwania doniesień naukowych	378
19.2.	Wytyczne i rekomendacje kliniczne oraz rekomendacje finansowe	381
19.3.	Doniesienia naukowe wykluczone z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia.....	381
19.4.	Badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych	387
19.5.	Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii	392
19.6.	Formularze do oceny jakości doniesień naukowych oraz ekstrakcji danych	393

Wykaz skrótów i akronimów

AE	Zdarzenie/zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Event(s)</i>)
AK	Analiza kliniczna (<i>Clinical Analysis</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (<i>Agency for Health Technology Assessment and Tariff System</i>)
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego (<i>Decision Problem Analysis</i>)
ARR	Bezwzględna redukcja ryzyka (<i>Absolute Risk Reduction</i>)
ATP	Kohorta spełniająca warunki protokołu (<i>According-to-protocol</i>)
BCG	Szczepionka przeciw gruźlicy (<i>Bacillus Calmette-Guérin vaccine</i>)
bd	Brak danych (<i>No data available</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
COMPAS	Akronim badania randomizowanego dla PCV10: <i>Clinical Otitis Media and Pneumonia Study</i>
CRP	Białko C-reaktywne (<i>C-Reactive Protein</i>)
diagram PRISMA	Graficzne przedstawienie etapów selekcji badań klinicznych do przeglądu (<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>)
DTP	Szczepionka błonniczo-tężcowo-krztuścowa (<i>Vaccine against diphtheria, tetanus and pertussis</i>)
DTPa	Skojarzona szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa) (<i>Diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine</i>)
DTPw	Skojarzona szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (całokomórkowa) (<i>Diphtheria-tetanus-whole-cell pertussis vaccine</i>)
ELISA	Test immunoenzymatyczny (<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FinIP	Akronim badania randomizowanego dla PCV10: <i>Finnish Invasive Pneumococcal disease</i>
GMC	Średnie geometryczne stężenia przeciwciał (<i>Geometric Mean Concentration</i>)
GMT	Średnia geometryczna miana (<i>Geometric Mean Titres</i>)
HAV	Wirus zapalenia wątroby typu A (<i>Hepatitis A Virus</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>)
HepB	Szczepionka przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (<i>Hepatitis B vaccine</i>)
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> typ b (<i>Haemophilus influenzae type B</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)

IChP	Inwazyjna Choroba Pneumokokowa (<i>Invasive pneumococcal disease</i>)
IgG	Immunoglobulina typu G (<i>Immunoglobulin G</i>)
IPV	Inaktywowana szczepionka przeciw poliomyelitis (<i>Inactivated poliovirus vaccine</i>)
IRR	Iloraz współczynników wystąpienia jakiegoś zjawiska (<i>Incidence Rate Ratio</i>)
IS	Istotny statystycznie (<i>Statistically significant</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat analysis</i>)
KOROUN	Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakazań Ośrodkowego Układu Nerwowego
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MMR	Szczepionka przeciwko odrze-świnie-różyczce (<i>Measles, mumps, rubella vaccine</i>)
MZ	Minister Zdrowia (<i>Ministry of Health</i>)
N	Liczba osób ogółem
n	Liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy
ND	Nie dotyczy (<i>Not applicable</i>)
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (<i>National Institute of Public Health-National Institute of Hygiene</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej interwencji zamiast komparatora spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym czasie (<i>Number Needed to Treat</i>)
NOP	Niepożądany odczyn poszczepienny (<i>Adverse reaction following immunisation</i>)
NOS	Skala oceny wiarygodności badań (<i>Newcastle - Ottawa Quality Scale</i>)
NS	Nieistotny statystycznie (<i>Not statistically significant</i>)
NTHi	Bezotczkowe szczepy <i>Haemophilus influenzae</i> (<i>Nontypeable Haemophilus influenzae</i>)
OPA	Aktywność opsonofagocytarna (<i>Opsonophagocytosis</i>)
OPV	Doustna szczepionka przeciw polio (<i>Oral polio vaccine</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
OZUŚ	Ostre zapalenie ucha środkowego (<i>Acute otitis media</i>)
p	Wartość p (<i>p-value</i>)
PCV10/ PHiD-CV	10-walentna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom (<i>10-valent conjugated pneumococcal vaccine</i>)
PCV13	13-walentna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom (<i>13-valent conjugated pneumococcal vaccine</i>)
PCV7	7-walentna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom (<i>7-valent conjugated pneumococcal vaccine</i>)

PetoOR	Iloraz szans liczony metodą Peto (<i>Peto Odds Ratio</i>)
PICO	Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
PSO	Program Szczepień Ochronnych (<i>Immunization Programme</i>)
RB	Korzyść względna (<i>Relative Benefit</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RRR	Względna redukcja ryzyka (<i>Relative risk reduction</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie/zdarzenia niepożądane (<i>Serious Adverse Event(s)</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
TVC	Populacja zaszczepionych co najmniej jedną dawką (<i>Total Vaccinated Cohort</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<i>The Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products</i>)
VE	Skuteczność/efektywność szczepionki (<i>Vaccine efficacy</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (<i>Weighted Mean Difference</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej, w tym skuteczności klinicznej (zarówno efektywności eksperymentalnej - *efficacy*, jak również efektywności praktycznej – *effectiveness*), a także profilu bezpieczeństwa 10-walentnej szczepionki przeciw pneumokokom – PCV10 (Synflorix®) stosowanej w czynnym uodparnianiu przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u dzieci od ukończenia 6. tygodnia życia do 6 miesięcy życia, szczepionych zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Synflorix® w tej grupie wiekowej oraz zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych (PSO) w populacji ogólnej w Polsce. W ramach analizy przeprowadzono porównanie efektywności klinicznej PCV10 względem innej, dostępnej na rynku w Polsce szczepionki stosowanej w ocenianym wskazaniu – Prevenar13® (PCV13).

Metodyka analizy

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została dokonana na podstawie wszystkich, spełniających kryteria włączenia, doniesień naukowych odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu źródeł informacji medycznej, przeprowadzonego zgodnie z aktualnymi Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Analiza spełnia również minimalne wymagania określone dla analiz klinicznych w Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) oraz Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0 poz. 388).

Ocenę efektywności klinicznej oparto w głównej mierze na wynikach badań randomizowanych i nierandomizowanych porównujących bezpośrednio PCV10 z PCV13, a także badań RCT bezpośrednio porównujących PCV10 względem braku szczepienia przeciwko pneumokokom (brak badań RCT dla PCV13 w odniesieniu do oceny klinicznie istotnych punktów końcowych w zakresie skuteczności). Przedstawiono również wyniki badań postmarketingowych oceniających efektywność praktyczną szczepionki PCV10 oraz PCV13. Analiza profilu bezpieczeństwa PCV10 została rozszerzona zgodnie z wymaganiami Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku i przedstawiono wszystkie odnalezione komunikaty bezpieczeństwa dla ocenianej szczepionki przeciwko pneumokokom. Przedstawiono także wyniki odnalezionych w sposób systematyczny przeglądów systematycznych oraz raportów HTA dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego oraz interwencji. Przeszukano wiele źródeł informacji medycznej, w tym najważniejsze elektroniczne bazy informacji medycznej tj. Medline, Embase i The Cochrane Library oraz rejestry badań klinicznych w celu identyfikacji wszystkich doniesień naukowych spełniających określone *a priori* kryteria włączenia. Selekcja badań klinicznych na każdym etapie dokonywana była przez co najmniej dwóch analityków pracujących niezależnie. Przeszukanie najważniejszych źródeł informacji medycznej przeprowadzono 2 sierpnia 2019 roku. Pozostałe źródła informacji medycznej przeszukano w dniach 29-30 września 2019 roku. Aktualizację wyszukiwania w 3 najważniejszych bazach informacji medycznej (Medline, Embase i The Cochrane Library) przeprowadzono w 18 listopada 2019 roku.

Dodatkowo aktualizację przeszukania 3 wskazanych powyżej najważniejszych baz informacji medycznej przeprowadzono 18 stycznia 2020 r., aktualizując analizę zgodnie z uwagami AOTMiT.

Charakterystyka randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych

Odnaleziono 7 RCT, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo szczepionki PCV10 (schemat 2+1 lub schemat 3+1) względem braku szczepienia przeciwko pneumokokom. Grupa obejmowała łącznie 45 608 dzieci, z tego 22 963 osób włączono do grupy badanej, natomiast do grupy kontrolnej zostało przydzielonych 22 645 osób. W badaniach uczestniczyły zdrowe dzieci, w wieku od 6 tygodni do 6 miesięcy w chwili otrzymania pierwszej dawki szczepienia. Badania przeprowadzono zarówno w Europie, jak również w Ameryce Południowej, Afryce oraz w Azji. Okres obserwacji dla oceny skuteczności wynosił od 25 miesięcy do 33 miesięcy.

Odnaleziono również 4 RCT oraz jedno eksperymentalne badanie z grupą kontrolną bez randomizacji, w których oceniano immunogenność i/lub bezpieczeństwo szczepionki PCV10 względem szczepionki PCV13. W dwóch badaniach RCT przeprowadzonych w Europie grupa obejmowała łącznie 890 dzieci z krajów europejskich w tym z Polski, z tego 441 osób włączono do grupy badanej, natomiast do grupy kontrolnej zostało przydzielonych 449 osób. Pozostałe badania RCT dotyczyły populacji azjatyckiej (łącznie 501 dzieci z Wietnamu w analizowanych ramionach badania) oraz afrykańskiej (łącznie 400 dzieci z Gambii w analizowanych ramionach badania), natomiast badanie nierandomizowane populacji europejskiej (Holandia). We wszystkich badaniach RCT uczestniczyły dzieci w wieku pomiędzy 6 a 14 tygodni w chwili otrzymania pierwszej dawki szczepienia, natomiast w badaniu nierandomizowanym w wieku 2 do 6 miesięcy. We wszystkich 3 badaniach europejskich zastosowano schemat szczepienia pierwotnego obejmujący trzy dawki, z których pierwszą podano dzieciom w wieku 2 miesięcy, a kolejne w odstępie 1 miesiąca pomiędzy dawkami, dawkę przypominającą podano natomiast w 12.-15. miesiącu życia dziecka w przypadku prac RCT oraz w 11. miesiącu życia dziecka w pracy bez randomizacji. W badaniu azjatyckim oceniano schemat 2+1, a w badaniu afrykańskim schemat 3+0 (w ramach niniejszej analizy uwzględniono wyniki tego badania dotyczące immunogenności po trzydawkowym szczepieniu pierwotnym).

W ramach systematycznego przeszukania baz danych odnaleziono również jedno randomizowane badanie kliniczne, które umożliwiło porównanie skuteczności szczepionki przeciwko pneumokokom Synflorix® podawanej w schemacie 3+1 i w schemacie 2+1 u zdrowych dzieci w wieku od 6 tygodni do 6 miesięcy. W badaniu oceniano również immunogenność oraz profil bezpieczeństwa obu schematów szczepienia. Dodatkowo odnaleziono jedno badanie, w którym porównywano immunogenność oraz bezpieczeństwo schematu 3+1 oraz 2+1 dla szczepionki Synflorix®. Oba badania przeprowadzono w Europie.

Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Odnaleziono 14 przeglądów systematycznych dotyczących efektywności klinicznej szczepionek przeciwko pneumokokom - Synflorix® i/lub Prevenar13®. Dwa spośród odnalezionych przeglądów systematycznych dotyczyły oceny efektywności eksperymentalnej obu ocenianych w niniejszej analizie szczepionek stosowanych u dzieci, natomiast w jednej pracy dokonano oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego (metodą sieciową) szczepionki PCV10 i PCV13 w zakresie skuteczności eksperymentalnej i praktycznej.

Na podstawie wyników odnalezionych systematycznych opracowań wtórnych ocenia się, że obie szczepionki są skuteczne w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej, jak również innych chorób wywołanych przez pneumokoki. Skuteczność obu szczepionek została potwierdzona zarówno

w warunkach eksperymentalnych na podstawie randomizowanych badań klinicznych, jak również w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie badań obserwacyjnych oraz danych z nadzoru epidemiologicznego. W żadnej z odnalezionych prac nie wskazano na wyższość jednej z dostępnych na rynku szczepionek przeciwko pneumokokom nad drugą. Brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność tych szczepionek. Wskazano również, że porównanie pośrednie skuteczności zarówno eksperymentalnej, jak i rzeczywistej obu szczepionek w oparciu o dostępne dowody naukowe nie jest możliwe. Powodem braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego tych interwencji jest głównie brak badań randomizowanych o wspólnym komparatorze oraz znaczna heterogeniczność pomiędzy odnalezionymi badaniami obserwacyjnymi, w tym populacjami włączonymi do tych badań.

Wykazano, że szczepionki mają zbliżoną immunogenność i podobny profil bezpieczeństwa. Na podstawie wyników odnalezionych opracowań wtórnych można stwierdzić, że obie szczepionki przeciwko pneumokokom obecnie dostępne na rynku są ogólnie dobrze tolerowane. Profil bezpieczeństwa obu szczepionek jest podobny do profilu bezpieczeństwa innej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (Prevenar®), która dostępna była na rynku od wielu lat.

Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują także na obecność efektu pośredniego szczepień przeciwko pneumokokom.

Porównanie bezpośrednio Synflorix® vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych

Wykazano, że szczepionka Synflorix® niezależnie od zastosowanego schematu podania (3+1 oraz 2+1) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych pozwala istotnie statystycznie zmniejszyć ryzyko występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej zarówno przez serotypy zawarte w szczepionce (efektywność eksperymentalna schemat 3+1: VE=100 [77,3; 100], efektywność praktyczna schemat 3+1: VE=100 [83; 100], efektywność praktyczna schemat 2+1: VE=92 [58; 100]), jak i ogółem, przez jakiegokolwiek serotypy pneumokokowe (efektywność eksperymentalna schemat 3+1: VE= 66,7 [21,8; 85,9], efektywność praktyczna schemat 3+1: VE=100 [85,6; 100], efektywność praktyczna schemat 2+1: VE=85,8 [49,1; 97,8]) w okresie 25-33 miesięcy od szczepienia. Szczepienie z zastosowaniem szczepionki Synflorix® (schemat 3+1 oraz schemat 2+1) zmniejsza również istotnie statystycznie ryzyko potwierdzonego zapalenia płuc (efektywność eksperymentalna schemat 3+1: VE=10,0 [1,7; 17,7], efektywność praktyczna schemat 3+1: VE=26,7 [4,9; 43,5], efektywność praktyczna schemat 2+1: VE=29,3 [7,5; 46,3]) i prawdopodobnego zapalenia płuc oraz ostrego zapalenia ucha środkowego potwierdzonego klinicznie, wywołanego przez serotyp szczepionkowy oraz przez jakiegokolwiek serotyp pneumokokowy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka IChP oraz OZUŚ wywołanych przez serotypy 6A i 19A, jednak należy zaznaczyć, że w analizowanym okresie obserwacji w badanej populacji wystąpiło zaledwie kilka przypadków IChP wywołanej przez serotypy 6A i 19A łącznie w obu grupach oraz po kilka przypadków OZUŚ wywołanych przez serotypy 6A i 19A w każdej z grup.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonów, utraty z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem oraz niespodziewanych (raportowanych spontanicznie) zdarzeń niepożądanych. Szczepionka Synflorix® podawana w schemacie 2+1 oraz schemacie 3+1 w porównaniu ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych istotnie statystycznie zwiększa ryzyko spodziewanych miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych takich jak obrzęk, ból i zaczerwienienie w miejscu podania oraz zwiększa

ryzyko spodziewanych uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych związanych ze szczepieniem (ospałość, drażliwość, utrata apetytu, gorączka).

Porównanie Synflorix® vs Prevenar13®

Nie odnaleziono eksperymentalnych badań klinicznych porównujących bezpośrednio skuteczność (w tym m.in. wpływ na występowanie IChP i innych chorób wywoływanych przez pneumokoki) szczepionek przeciwko pneumokokom Synflorix® oraz Prevenar13®. Nie odnaleziono również badań klinicznych umożliwiających pośrednie porównanie skuteczności obu produktów leczniczych. Odnalezione prace umożliwiają ocenę dwóch szczepionek wyłącznie pod względem poziomu immunogenności, a także profilu bezpieczeństwa, choć nie zostały zaprojektowane w celu porównania PCV10 i PCV13 w tym zakresie. Z tego powodu wnioski z tych badań dotyczące bezpośredniego porównania PCV10 i PCV13 należy interpretować z ostrożnością.

Na podstawie 2 badań randomizowanych przeprowadzonych na populacji europejskiej wykazano, że po 1 miesiącu od podania dawki uzupełniającej wskaźniki seropozytywności (poziom przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$) wynosiły 100% dla większości wspólnych serotypów niezależnie od zastosowanej szczepionki. Wskaźniki nieco poniżej 100% odnotowano dla serotypów 6B i 18C w przypadku obu szczepionek, dla serotypu 14 dla szczepionki Synflorix® oraz serotypu 23F dla szczepionki Prevenar13®. Biorąc pod uwagę odpowiedź immunologiczną wobec wspólnych serotypów, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ($\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$) ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym dla wspólnych serotypów. Po dawce uzupełniającej Synflorix® wywołał odpowiedź immunologiczną na reagujący krzyżowo serotyp 19A u od 86,1% do 93,9% zaszczepionych, natomiast w przypadku serotypu 6A odsetki te wynosiły 88,0% i 89,3% odpowiednio. W grupie Prevenar13® w porównaniu do grupy Synflorix® stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ($\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$) ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym w odniesieniu do serotypów specyficznych dla szczepionki 13-walentnej: 3, 6A, 19A. Po 1 miesiącu od podania dawki uzupełniającej wskaźniki seropozytywności mierzone w teście OPA wahały się w granicach od 88% do 100% w odniesieniu do wspólnych serotypów niezależnie od zastosowanej szczepionki. Biorąc pod uwagę wyniki uzyskane wobec wspólnych serotypów, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka dzieci, u których 1 miesiąc po dawce uzupełniającej test OPA był dodatni w rozcieńczeniu $\geq 1:8$, z wyjątkiem serotypu 5, gdzie wynik metaanalizy wskazuje na przewagę Prevenar13® nad Synflorix® (aczkolwiek wynik znajduje się na granicy istotności statystycznej). Po dawce uzupełniającej odsetek pacjentów z grupy Synflorix® z mianami przeciwciał ≥ 8 w teście OPA w odniesieniu do reagującego krzyżowo serotypu 6A wynosił 89,6% zaszczepionych w badaniu SPNG-003 i 71,7% zaszczepionych w badaniu SPNG-009, natomiast w przypadku serotypu 3 odsetek ten wynosił 41,5%. W grupie Prevenar13® w porównaniu do grupy Synflorix® stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek dzieci, u których miesiąc po dawce uzupełniającej test OPA był dodatni w rozcieńczeniu $\geq 1:8$ w odniesieniu do serotypów specyficznych dla szczepionki 13-walentnej: 3, 6A. Jedną z różnic pomiędzy dostępnymi szczepionkami jest to, że w szczepionce Synflorix® antygeny polisacharydowe 8 typów pneumokoka skoniugowano z białkiem D bezotczkowych szczepów *Haemophilus influenzae*, aby uzyskać ochronę także przeciwko zakażeniom wywołanym przez NTHi. W analizowanych badaniach wykazano, że po 1 miesiącu od podania 3 dawki szczepienia pierwotnego przeciwko pneumokokom wskaźnik seropozytywności (poziom przeciwciał ≥ 100 EU/ml) wobec białka D bezotczkowych szczepów *Haemophilus influenzae* wynosił 93,4% i 99,0% w grupie Synflorix® oraz 17,9% i 40,9% w grupie Prevenar13® w zależności od badania. Zaobserwowane pomiędzy grupami różnice są istotne

statystycznie na korzyść szczepionki Synflorix®. Miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej zaobserwowane różnice również są istotne statystycznie na korzyść szczepionki Synflorix® względem szczepionki Prevenar13®.

Należy podkreślić, że poziomów immunogenności uzyskiwanych w badaniach klinicznych przez poszczególne interwencje w odniesieniu do danych serotypów pneumokoka, nie można przenosić bezpośrednio na poziomy skuteczności tych interwencji w praktyce. Skuteczność praktyczna szczepionek oceniana jest przede wszystkim w badaniach obserwacyjnych postmarketingowych i na podstawie danych z nadzoru epidemiologicznego po wprowadzeniu szczepień ochronnych w danym kraju.

W analizie profilu bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do utraty z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz niespodziewanych zdarzeń niepożądanych. Ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych było wyższe w grupie Synflorix®, aczkolwiek w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do uogólnionych i miejscowych niepożądanych odczynów poszczeniennych po szczepieniu pierwotnym.

Porównanie schematów 3+1 vs 2+1

Wykazano, że Synflorix® podawany w schemacie 2+1 jest równie skuteczny jak Synflorix® podawany w schemacie 3+1 w odniesieniu do ryzyka inwazyjnej choroby pneumokokowej, zapalenia płuc i ostrego zapalenia ucha środkowego. Synflorix® podawany w schemacie 3+1 jest bardziej immunogeny wobec niektórych serotypów zawartych w szczepionce i reagujących krzyżowo, niż podawany w schemacie 2+1. Zaobserwowano silniejszą immunogenność schematu 3+1 w porównaniu do schematu 2+1 przed podaniem dawki uzupełniającej (istotne statystycznie różnice wobec 6 serotypów), natomiast już nie po dawce uzupełniającej (istotne statystycznie różnice tylko wobec 1 serotypu).

Profil bezpieczeństwa szczepionki Synflorix® podawanej w schemacie 2+1 w porównaniu do schematu 3+1 jest nieco korzystniejszy z uwagi na mniejszą liczbę dawek szczepionki, co wpływa na mniejsze ryzyko niektórych spodziewanych miejscowych i uogólnionych niepożądanych odczynów poszczeniennych oraz niespodziewanych zdarzeń niepożądanych po szczepieniu pierwotnym.

Badania obserwacyjne oceniające efektywność praktyczną szczepień przeciwko pneumokokom po wprowadzeniu na rynek

W ramach systematycznego przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 215 doniesień naukowych oceniających efektywność praktyczną szczepionki PCV10 (Synflorix®) i szczepionki PCV13 (Prevenar13®) po wprowadzeniu na rynek w krajach europejskich (badania postmarketingowe).

Wyniki odnalezionych badań obserwacyjnych prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w różnych krajach w Europie potwierdzają skuteczność szczepień przeciwko pneumokokom z zastosowaniem zarówno szczepionki PCV10, jak i PCV13. Skuteczność obu szczepionek wykazano w odniesieniu do zapobiegania inwazyjnej chorobie pneumokokowej (w tym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych), zapaleniu płuc oraz zapaleniu ucha środkowego u dzieci, które zostały poddane szczepieniu. Obie szczepionki skutecznie zmniejszają liczbę zachorowań wywołanych przez serotypy zawarte w tych szczepionkach. Dane fińskie i austriackie wskazują, że szczepionka PCV10 zapewnia dodatkowo długotrwałą bezpośrednią i pośrednią ochronę przed zachorowaniami

wywołanymi przez serotyp 6A reagujący krzyżowo z serotypem 6B zawartym w szczepionce. Dane z pierwszych lat po wprowadzeniu PCV10 w Finlandii i Holandii wskazywały również na zmniejszenie liczby zachorowań wywołanych przez serotyp 19A reagujący krzyżowo z serotypem 19F, który jest zawarty w PCV10. Najnowsze dane jednak w większości nie potwierdzają tych wyników i obserwowany jest wzrost zachorowań wywołanych tym serotypem, choć, jak wskazano w części prac, są to przypadki rzadziej lekooporne niż te występujące przed wprowadzeniem szczepień. Skala i tempo wzrostu zachorowań wywołanych przez serotyp 19A, stwierdzona w niektórych w krajach europejskich, wymaga jednak dalszej obserwacji, w celu potwierdzenia kierunku trendu. Z kolei wyniki badań obserwacyjnych dotyczących szczepionki PCV13 przemawiają za brakiem istotnego wpływu tej szczepionki na zmniejszenie zachorowań wywołanych serotypem 3, a najnowsze dane brytyjskie wskazują również na zmniejszoną skuteczność PCV13 w zapobieganiu chorobom wywołanym przez serotyp 19A. Dane z kilku krajów europejskich (Wielka Brytania, Francja, Turcja) wskazują, że u dzieci zaszczepionych PCV13 serotypy 3 i 19A odpowiadają za największą liczbę zachorowań. Wyniki badań węgierskich i francuskich, gdzie stosowana jest PCV13, wskazują na ponowne pojawienie się serotypu 19F, zarówno u nosicieli, jak i u chorych dzieci.

W pierwszych latach po wprowadzeniu PCV10 i PCV13 do programów szczepień dziecięcych odnotowano spadek zachorowań również u osób niezaszczepionych (efekt pośredni szczepień), jednak ostatnie dane opublikowane m.in. w Wielkiej Brytanii, Francji czy Niemczech pokazują, że efekt ten został zniwelowany z powodu znacznego wzrostu zachorowań wywołanych przez serotypy nieszczepionkowe (zjawisko zastępowania serotypów).

Na chwilę obecną jedynym badaniem, które umożliwia najbardziej wiarygodne porównanie bezpośrednio skuteczności praktycznej szczepionki Synflorix® oraz szczepionki Prevenar13® w odniesieniu do ryzyka IChP, jest populacyjne badanie kohortowe przeprowadzone w Szwecji, gdzie obie szczepionki są stosowane w różnych regionach kraju. W Szwecji obie szczepionki stosowane są w schemacie 2+1, a decyzję o wyborze szczepionki w danym regionie podejmowały władze lokalne. Na podstawie danych ze Szwecji wykazano, że ogólny wpływ szczepień na częstość występowania IChP w całej populacji, jak również w poszczególnych grupach wiekowych (w tym dzieci w wieku 0-4 lata), nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy regionami stosującymi PCV10 a regionami stosującymi PCV13.

Ze względu na dużą heterogenność dostępnych badań postmarketingowych pod względem przede wszystkim badanej populacji, a także statusu zaszczepienia oraz metodyki prac, nie jest możliwe przeprowadzenie porównania efektywności praktycznej obu szczepionek. ***Brak obecnie dowodów, by móc wykazać wyższość jednej szczepionki nad drugą w zakresie ogólnej efektywności praktycznej w zapobieganiu zakażeniom pneumokokowym.***

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Nie odnaleziono żadnych informacji/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Synflorix® wydanych przez FDA, EMA czy URPL. Dodatkowo sprawdzono raporty publikowane przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*, w których również nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Ocenia się, że szczepionki skoniugowane przeciw zakażeniom pneumokokowym są bezpieczne, jednak jak po każdym szczepieniu mogą wystąpić niepożądane odczyny poszczepienne. Najczęściej mają one charakter łagodny. Do najczęstszych odczynów poszczepiennych, zgodnie z ChPL Synflorix®, zalicza się: gorączkę ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, senność, utratę

łaknienia oraz drażliwość. Większość raportowanych w badaniach reakcji wykazuje nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i ma charakter przemijający. Nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania lub ciężkości zdarzeń niepożądanych po podaniu kolejnych dawek szczepienia pierwotnego.

Na podstawie danych NIZP-PZH ustalono, że w 2017 roku w Polsce zgłoszono 143 NOP po podaniu szczepionki Synflorix® (co stanowiło 4,0% wszystkich zgłoszonych NOP), natomiast w przypadku szczepionki Prevenar13® było to odpowiednio 118 NOP (3,3%). Liczba NOP po podaniu Synflorix® jest wyższa obecnie niż liczba NOP po podaniu Prevenar13®, jednak należy wskazać, że liczba osób szczepionych obecnie szczepionką Synflorix® jest również dużo wyższa w porównaniu do liczby osób szczepionych szczepionką Prevenar13®. Najczęściej występującymi ogólnymi NOP w przypadku obu szczepionek są odczyny gorączkowe, a najczęstsze miejscowe NOP to odczyny o średnicy 3-5 cm.

Wnioski końcowe

Wyniki badań randomizowanych porównujących szczepionkę Synflorix® względem braku szczepienia przeciwko pneumokokom oraz wyniki badań obserwacyjnych przeprowadzonych po wprowadzeniu szczepionki Synflorix® na rynek wskazują na efektywność eksperymentalną oraz praktyczną szczepionki Synflorix® w odniesieniu do zapobiegania inwazyjnej chorobie pneumokokowej, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia ucha środkowego, a także zapalenia płuc u dzieci poddanych szczepieniu. Część prac wskazuje również na występowanie efektu populacyjnego występującego u nieszczepionych osób dorosłych oraz dzieci.

Odnalezione badania wskazują, że Synflorix® podawany w schemacie 3+1 jest bardziej immunogenny wobec niektórych serotypów zawartych w szczepionce i reagujących krzyżowo, niż podawany w schemacie 2+1. Zaobserwowane różnice w immunogenności nie wpływają jednak na skuteczność (nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy oboma schematami podania szczepionki Synflorix® w odniesieniu do ryzyka inwazyjnej choroby pneumokokowej, zapalenia płuc i ostrego zapalenia ucha środkowego). Profil bezpieczeństwa szczepionki Synflorix® podawanej w schemacie 2+1 w porównaniu do schematu 3+1 jest nieco korzystniejszy z uwagi na mniejszą liczbę dawek szczepionki, co wpływa na mniejsze ryzyko wystąpienia niektórych spodziewanych miejscowych i uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych oraz niespodziewanych (raportowanych spontanicznie) zdarzeń niepożądanych.

Nie odnaleziono prac bezpośrednio porównujących skuteczność szczepionek Synflorix® oraz Prevenar13®. Wyniki odnalezionych badań randomizowanych i nierandomizowanych, które umożliwiły porównanie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Synflorix® oraz szczepionki Prevenar13®, wskazują, że oba produkty są immunogenne oraz indukują wytworzenie aktywnych biologicznie przeciwciał przeciwko wszystkim serotypom zawartym w obu szczepionkach. Szczepionka Prevenar13® generalnie wykazuje silniejszą immunogenność w odniesieniu do przeciwciał przeciwko serotypom 3, 6A i 19A. Aczkolwiek należy zauważyć, że zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak również w badaniach obserwacyjnych, przeprowadzonych po wprowadzeniu szczepionki Synflorix® na rynek, wykazano, że może ona zapewniać ochronę przed serotypami reagującymi krzyżowo (6A i 19A), natomiast skuteczność szczepionki Prevenar13® względem zapobiegania zachorowaniom wywołanym serotypem 3 jest w części odnalezionych prac w ogóle kwestionowana lub niska. Profil bezpieczeństwa obu szczepionek należy uznać za zbliżony.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej, w tym skuteczności klinicznej (zarówno efektywności eksperymentalnej - *efficacy*, jak również efektywności praktycznej – *effectiveness*), a także profilu bezpieczeństwa 10-walentnej szczepionki przeciw pneumokokom – PCV10 (Synflorix®) stosowanej w czynnym uodparnianiu przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Streptococcus pneumoniae* u dzieci od ukończenia 6. tygodnia życia do 6 miesięcy życia, szczepionych zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Synflorix® oraz Programem Szczepień Ochronnych (PSO) w populacji ogólnej dzieci w Polsce. W ramach analizy przeprowadzono porównanie efektywności klinicznej PCV10 względem innej, dostępnej na rynku w Polsce skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom, stosowanej w ocenianym wskazaniu – Prevenar13® (PCV13).

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] i spełnia wymagania dotyczące analiz klinicznych zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) [8] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0 poz. 388) [7].

1.2. Problem decyzyjny

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) [6] jasno sprecyzowano i opisano badaną technologię profilaktyczną – Synflorix®, stosowaną w określonej sytuacji klinicznej (czynne uodparnianie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Streptococcus pneumoniae* niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6 tygodnia życia do ukończenia 5 lat), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Synflorix® oraz PSO dla populacji ogólnej, obowiązującym w Polsce w 2019 roku oraz tym planowanym na rok 2020. Poniżej przedstawiono opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe), natomiast w rozdziale 4.2 przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia oraz wykluczenia doniesień naukowych.

1.2.1. Populacja

Populację docelową dla szczepionki Synflorix[®], zgodnie z ChPL oraz mając na uwadze wprowadzenie w Polsce od dnia 1 stycznia 2017 r. szczepień przeciwko pneumokokom do Programu Szczepień Ochronnych jako obowiązkowych szczepień ochronnych przeciwko inwazyjnym zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* dla populacji ogólnej dzieci, w przypadku których pierwsza dawka szczepienia podstawowego przeciwko pneumokokom powinna być podana w 2 miesiącu życia (po ukończeniu 6 tygodnia życia), w niniejszej analizie stanowią zdrowe niemowlęta i dzieci w wieku po ukończeniu 6. tygodnia życia do 6 miesięcy życia, urodzone po 31 grudnia 2016 roku, u których zgodnie z ChPL produktu Synflorix[®] można zastosować szczepienie w celu czynnego uodpornienia przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Streptococcus pneumoniae*.

1.2.2. Interwencja

Ocenianą interwencją jest szczepionka przeciwko pneumokokom Synflorix[®]. Do analizy włączono badania, w których stosowano szczepionkę Synflorix[®] zgodnie z zalecanym schematem dawkowania dla niemowląt od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia [9].

Zgodnie z ChPL u niemowląt od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia można zastosować trójdawkowy (schemat 3+1) lub dwudawkowy (schemat 2+1) schemat szczepienia pierwotnego. Schemat trójdawkowy szczepienia pierwotnego jest schematem zalecanym w celu zapewnienia optymalnej ochrony i składa się z czterech dawek, każda po 0,5 ml. Schemat szczepienia pierwotnego niemowląt obejmuje trzy dawki, z których pierwsza jest zwykle podawana w wieku 2 miesięcy, a kolejne w odstępie co najmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Pierwsza dawka może być podana już po ukończeniu 6 tygodnia życia. Zaleca się podanie dawki uzupełniającej (czwartej) po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego i po ukończeniu przez dziecko 9 miesięcy (najlepiej pomiędzy 12. a 15. miesiącem życia dziecka). Alternatywnie, kiedy Synflorix[®] jest podawany w ramach obowiązującego programu szczepień niemowląt, można podać trzy dawki szczepionki, każda po 0,5 ml. Pierwsza dawka może być podana już w wieku 6 tygodni, a druga dawka dwa miesiące później. Zaleca się podanie dawki uzupełniającej (trzeciej) po upływie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego i po ukończeniu przez dziecko 9 miesięcy (najlepiej pomiędzy 12. a 15. miesiącem życia dziecka) [9].

Zgodnie z aktualnie obowiązującym PSO w Polsce, a także PSO na 2020 rok w populacji ogólnej dzieci szczepienie przeciw inwazyjnemu zakażeniu *Streptococcus Pneumoniae* u dzieci nienależących do grup ryzyka obejmuje podanie dwóch dawek szczepienia podstawowego (podawanych w odstępach 8 tygodniowych) w 1 roku życia oraz trzeciej dawki szczepienia podstawowego (uzupełniającej) podanej w 2 roku życia (co najmniej po upływie 6 miesięcy od 2 dawki szczepienia podstawowego),

o ile producent szczepionki nie wskazuje innego schematu uodpornienia. Wskazane jest podanie pierwszej dawki szczepienia w 2 miesiącu życia (po ukończeniu 6 tygodnia życia). Z tego względu ocenianą interwencję w ramach analiz HTA stanowi szczepienie podane w schemacie 2+1. Dodatkowo w analizie klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla oceny szczepienia podanego w schemacie 3+1 w ocenianej populacji docelowej.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzone zostanie także porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa obu schematów szczepienia (schemat 2+1 vs schemat 3+1) wskazanych w ChPL szczepionki Synflorix® do stosowania u niemowląt od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia.

1.2.3. Komparatory i uzasadnienie ich wyboru

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania profilaktycznego dla ocenianej interwencji (podanie szczepionki Synflorix® w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych), brano pod uwagę przede wszystkim stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, zarejestrowane wskazania do stosowania dla dostępnych na rynku szczepionek przeciwko pneumokokom, a także polskie i światowe wytyczne postępowania profilaktycznego.

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego zdecydowano, że w ramach analizy klinicznej szczepionka Synflorix® zostanie porównana względem szczepionki Prevenar13® - skoniugowana 13-walentna szczepionka przeciw pneumokokom.

Potencjalnymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi) dla produktu leczniczego Synflorix®, obok szczepionki Prevenar13®, były inne szczepionki przeciw pneumokokom stosowane w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych, jednak 23-walentne szczepionki polisacharydowe (Pneumo 23® i Pneumovax 23®) nie są stosowane u dzieci poniżej 2 r.ż., dlatego nie zostały uznane za technologię opcjonalną dla szczepionki Synflorix® w ocenianej populacji.

Ze względu na to, że szczepienie przeciwko pneumokokom zostało wprowadzone do PSO w Polsce w 2017 roku jako szczepienie obowiązkowe u dzieci w populacji ogólnej, brak szczepienia przeciwko pneumokokom (placebo/szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych) nie stanowi obecnie technologii opcjonalnej dla szczepionki Synflorix® w ocenianym wskazaniu.

1.2.4. Punkty końcowe

Ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną dokonana została, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, poprzez analizę wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w jednostkach chorobowych, którym zapobiega szczepienie przeciwko pneumokokom. W analizie zostały uwzględnione wszystkie punkty końcowe odnoszące się do występowania i przebiegu/nasilenia tych chorób, które były oceniane w odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badaniach klinicznych.

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciwko pneumokokom Synflorix® uwzględnione zostały następujące punkty końcowe:

1. skuteczność:

- inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP) (w tym m.in. IChP wywołana przez serotyp szczepionkowy, IChP wywołana przez jakikolwiek serotyp pneumokokowy, IChP niepotwierdzona/potwierdzona lub rozpoznana na podstawie objawów klinicznych),
- zapalenie płuc (w tym m.in. zapalenie płuc potwierdzone/niepotwierdzone, z lub bez obecności zagęszczeń na zdjęciu RTG),
- ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ) (w tym m.in. OZUŚ potwierdzone/niepotwierdzone, OZUŚ wywołane przez jakikolwiek serotyp szczepionkowy, OZUŚ wywołane przez jakikolwiek serotyp pneumokokowy),
- wszystkie inne klinicznie istotne punkty końcowe oceniane w odnalezionych badaniach klinicznych odnoszące się do występowania chorób wywołanych zakażeniami pneumokokowymi;

2. bezpieczeństwo:

- utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych ocenionych jako związane ze szczepieniem,
- zgon,
- ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem,
- miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, w tym zdarzenia o 3 stopniu nasilenia,
- niespodziewane/spodziewane zdarzenia niepożądane.

W analizie klinicznej przeprowadzonej na podstawie badań klinicznych porównujących bezpośrednio szczepionkę Synflorix® ze szczepionką Prevenar13® oraz porównujących dwa schematy podania szczepionki Synflorix® założono, że w przypadku braku lub skąpych wyników dotyczących oceny skuteczności (pojedyncze badania kliniczne), analiza zostanie rozszerzona poprzez uwzględnienie również punktów końcowych oceniających immunogenność szczepienia tj.:

- seropozytywność tj. liczba dzieci seropozytywnych czyli tych, u których osiągnięto minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ i/lub $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$),
- aktywność opsonofagocytarna (OPA) (osiągnięcie miana aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał ≥ 8),
- średnie geometryczne stężeń przeciwciał,

- średnie geometryczne miana aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał,
- awidność przeciwciał – wskaźnik oceniający siłę wiązania antygen-przeciwciało (wyższa wartość oznacza większą siłę wiązania).

Surogat efektywności klinicznej, jakim jest immunogenność mierzona stężeniem swoistych przeciwciał, jest często wykorzystywany w badaniach klinicznych oceniających szczepionki. Uzyskanie odpowiedniego poziomu przeciwciał zapewniającego ochronę przed zachorowaniem jest uznanym zastępczym wskaźnikiem skuteczności i często projektuje się badania kliniczne mające na celu wykazanie nie mniejszej/nie gorszej immunogenności (badania typu „*non-inferiority*”) nowej szczepionki w porównaniu do szczepionki stosowanej do tej pory w określonym wskazaniu wobec wspólnych serotypów. Taka sytuacja miała miejsce w przypadku szczepionek PCV10 i PCV13, oceniając ich skuteczność w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej pośrednio, porównując immunogenność tych szczepionek ze standardem wyznaczonym przez pierwszą zarejestrowaną do stosowania w tym wskazaniu skoniugowaną 7-walentną szczepionkę przeciwko pneumokokom (PCV7). Bezpośrednia ocena skuteczności wymagałaby uczestniczenia w badaniach nieszczepionej grupy kontrolnej, a wówczas niepotrzebnie narażano by te dzieci na ryzyko powikłań zakażeń pneumokokowych [11].

Jak wykazano we wcześniejszej analizie klinicznej dla produktu Synflorix® [12], w oparciu o literaturę medyczną można stwierdzić, że uwzględnione w niniejszym raporcie surogaty są przydatne do oceny immunogenności szczepionek przeciw pneumokokowym. Wzięto pod uwagę ocenę: aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał, czyli ich zdolności do opłaszczania rozpoznanych antygenów (siły, z jaką dane przeciwciało przyłącza się do rozpoznanego antygeny), ponieważ ochrona przed zakażeniem wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* jest głównie wynikiem fagocytozy zależnej od opsonin; oraz minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał indukowanych podaniem szczepionki, czyli odpowiednio wysokiego stężenia przeciwciał zapewniającego ochronę przeciw zakażeniu pneumokokami. Analizowane surogaty są obecnie uznawane za najbardziej wiarygodne parametry oceny immunogenności szczepionek i zalecane przez WHO, a wyniki uzyskane za pomocą obu metod są ze sobą skorelowane. Należy jednak zaznaczyć, na co wskazuje również WHO, że poziomów immunogenności uzyskiwanych w badaniach klinicznych nie można bezpośrednio przenosić na poziom skuteczności szczepionek w odniesieniu do zapobiegania danym chorobom wywołanym przez określony serotyp [13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

2. Problem zdrowotny

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji, przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD), będącej częścią raportu HTA dla ocenianej technologii medycznej [6].

Streptococcus pneumoniae (pneumokok, dwoinka zapalenia płuc) są patogenem szeroko rozpowszechnionym w środowisku, wywołującym zakażenia zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Do chorób inwazyjnych wywoływanych przez pneumokoki, trudnych do leczenia i stanowiących zagrożenie dla życia należą m.in.: zapalenie płuc z bakteriamią, posocznica (sepsa) oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i są one określane mianem inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP). Pneumokoki odpowiadają również za łagodniejsze nieinwazyjne postacie zakażeń, które występują nieporównywalnie częściej niż IChP, takie jak: zapalenie ucha środkowego, zatok, oskrzeli czy zapalenie płuc przebiegające bez bakteriemii [6].

Zestawienie odnalezionych wytycznych i rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu oraz rekomendacji i decyzji finansowych dla szczepionek przeciwko pneumokokom wraz z opisem aktualnej sytuacji w odniesieniu do szczepień przeciwko pneumokokom w Polsce i na świecie przedstawiono również w analizie problemu decyzyjnego [6].

3. Opis ocenianej interwencji oraz technologii opcjonalnych

Szczegółowy opis ocenianej interwencji, a także opis technologii opcjonalnych (tj. procedur medycznych w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym we wnioskowanym wskazaniu, dostępnych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej), z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych (technologie opcjonalne finansowane ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej), z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, przedstawiono w analizie problemu zdrowotnego (APD), będącej częścią raportu HTA dla ocenianej technologii medycznej [6].

Obowiązkowe szczepienie ochronne przeciwko inwazyjnym zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* w populacji ogólnej wprowadzono do Programu Szczepień Ochronnych w Polsce od 1 stycznia 2017 r. Szczepienie objęło dzieci urodzone po dniu 31 grudnia 2016 roku. Zgodnie z PSO szczepienie powinno być wykonywane w schemacie 3-dawkowym obejmującym podanie dwóch dawek szczepienia podstawowego (podawanych w odstępach 8 tygodniowych) w 1 roku życia oraz trzeciej dawki szczepienia podstawowego (uzupełniającej) podanej w 2 roku życia (co najmniej po upływie 6 miesięcy od podania 2 dawki szczepienia podstawowego) (schemat 2+1). Szczepienia te są przeprowadzane szczepionką zakupioną przez Ministra Zdrowia z przeznaczeniem do realizacji PSO w populacji ogólnej. Wybór produktu leczniczego do stosowania w ramach obowiązkowych szczepień ochronnych realizowanych w PSO odbywa się na podstawie wyników przeprowadzanych przetargów w ramach zamówień publicznych prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia [6].

W Polsce dostępne są dwie skoniugowane szczepionki przeciwko pneumokokom - oceniana interwencja (Synflorix®; PCV10; szczepionka 10-walentna) oraz komparator (Prevenar13®; PCV13; szczepionka 13-walentna). Brak jest innych metod profilaktycznych zapobiegających zakażeniom pneumokokowym w ocenianej populacji docelowej. W latach 2017-2019 szczepienie w populacji ogólnej realizowane było i jest z zastosowaniem szczepionki Synflorix® [6].

4. Metodyka analizy klinicznej

4.1. Etapy analizy klinicznej

W ramach prac nad analizą kliniczną w pierwszej kolejności sprecyzowano kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych do analizy, następnie:

- opracowano strategię wyszukiwania odpowiedzi do zdefiniowanego problemu klinicznego,
- przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie doniesień naukowych w wybranych źródłach informacji medycznej,
- dokonano selekcji odnalezionych doniesień naukowych (na podstawie kryteriów włączenia oraz kryteriów wykluczenia),
- przygotowano formularze do ekstrakcji wyników oraz oceny badań klinicznych,
- scharakteryzowano oraz oceniono jakość i homogeniczność dostępnych doniesień naukowych,
- wyekstrahowano wyniki wszystkich włączonych badań klinicznych,
- przeprowadzono analizę wyników (w tym analizę ilościową - metaanalizy), analizę wrażliwości oraz analizę w podgrupach i porównanie pośrednie,
- opracowano podsumowanie wyników oraz wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcja danych odbywały się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do wyszukiwania informacji medycznych, który zawierał m.in. kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych

Kryteria włączenia:

Populacja:

Populację docelową dla szczepionki Synflorix® stanowią zdrowe niemowlęta i dzieci w wieku od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia, u których można zastosować szczepienie w celu czynnego uodparniania przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Streptococcus pneumoniae*.

Uwzględniając zapisy aktualnego PSO w Polsce i kryteria w zakresie obowiązkowych szczepień ochronnych przeciwko pneumokokom, populację docelową stanowią dzieci po ukończeniu 6 tygodnia życia, u których pierwsza dawka szczepienia podana może być w drugim miesiącu życia.

Interwencja:

- szczepionka przeciwko pneumokokom, polisacharydowa, skoniugowana, adsorbowana, 10-walentna - Synflorix® (zawierająca adsorbowane na fosforanie glinu polisacharydy pneumokokowe serotyp 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F skoniugowane z białkiem nośnikowym D, oraz serotyp 18C i 19F skoniugowane odpowiednio z toksoidem tężcowym i błoniczym jako nośnikiem białkowym) (zgodnie z ChPL produktu Synflorix® szczepionka ta zapewnia także ochronę przed reagującym krzyżowo serotypem 19A) [9]

(szczepionka w postaci zawiesiny do wstrzykiwań, stosowana zgodnie z zalecanym schematem dawkowania opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego w grupie niemowląt od ukończenia 6 tygodni do 6 miesięcy życia).

Komparatory:

- szczepionka przeciwko pneumokokom 13-walentna – Prevenar13® (polisacharydy pneumokokowe serotyp 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) (ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa, a w przypadku braku możliwości przeprowadzenia oceny skuteczności również ocena immunogenności),

(szczepionki stosowane w ocenianej populacji zgodnie ze wskazaniem do stosowania oraz schematem dawkowania, określonymi w Charakterystyce Produktów Leczniczych).

W przypadku braku randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio szczepionkę PCV10 względem szczepionki PCV13 w analizie zostanie podjęta próba przeprowadzenia porównania pośredniego obu szczepionek. Uwzględnione zostaną badania randomizowane oceniające skuteczność tych szczepionek względem placebo/braku szczepienia przeciwko pneumokokom, albo względem innej szczepionki (np. PCV7)/interwencji stanowiącej wspólny komparator dla szczepionek PCV10 i PCV13.

Ze względu na to, iż w przypadku ocenianej populacji docelowej (dzieci do ukończenia 6 miesięcy) szczepienie przeciwko pneumokokom z zastosowaniem szczepionki Synflorix® może być podane w dwóch schematach (schemat 3+1 lub schemat 2+1), w ramach niniejszej analizy przeprowadzono również ocenę skuteczności, immunogenności oraz bezpieczeństwa dla porównania obu tych schematów.

Wyboru komparatorów do analizy dokonano w ramach analizy problemu decyzyjnego.

Metodyka doniesień naukowych:

- randomizowane badania kliniczne (a także badania nierandomizowane w przypadku porównania bezpośredniego PCV10 względem PCV13),
- badania postmarketingowe oceniające efektywność praktyczną PCV10 i PCV13 po wprowadzeniu tych produktów leczniczych na rynek (kryteria wyszukiwania zawężono do badań przeprowadzonych w Europie – badania oceniające szczepienie przeciwko pneumokokom ogółem, a także badania przeprowadzone w krajach, gdzie stosowano poszczególne szczepionki – PCV10, PCV10/PCV13 lub PCV13),
- raporty HTA i przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy.

W analizie zostały uwzględnione prace opublikowane w postaci pełnego tekstu oraz badania dostępne w rejestrach badań klinicznych (nie uwzględniano prac opublikowanych w formie doniesienia konferencyjnego).

Wyszukiwanie badań dotyczyło publikacji w języku polskim i angielskim.

Punkty końcowe:

Ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną dokonana zostanie, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, poprzez analizę wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w jednostkach chorobowych, którym zapobiega szczepienie przeciwko pneumokokom. W analizie zostaną uwzględnione wszystkie punkty końcowe odnoszące się do występowania i przebiegu/nasilenia tych chorób, które będą oceniane w odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badaniach klinicznych.

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciwko pneumokokom Synflorix® uwzględnione zostaną następujące punkty końcowe:

3. skuteczność:

- inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP) (w tym m.in. IChP wywołana przez serotyp szczepionkowy, IChP wywołana przez jakikolwiek serotyp pneumokokowy, IChP niepotwierdzona/potwierdzona lub rozpoznana na podstawie objawów klinicznych),
- zapalenie płuc (w tym m.in. zapalenie płuc potwierdzone/niepotwierdzone, z lub bez obecności zagęszczeń na zdjęciu RTG),
- ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ) (w tym m.in. OZUŚ potwierdzone/niepotwierdzone, OZUŚ wywołane przez jakikolwiek serotyp szczepionkowy, OZUŚ wywołane przez jakikolwiek serotyp pneumokokowy), a także

- wszystkie inne klinicznie istotne punkty końcowe oceniane w odnalezionych badaniach klinicznych odnoszące się do występowania chorób wywołanych zakażeniami pneumokokowymi;

4. bezpieczeństwo:

- utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych ocenionych jako związane ze szczepieniem,
- zgon,
- ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem,
- miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, w tym zdarzenia o 3 stopniu nasilenia,
- niespodziewane/spodziewane zdarzenia niepożądane.

W ramach wstępnej analizy klinicznej odnaleziono badania randomizowane oceniające skuteczność szczepionki PCV10 względem braku szczepienia przeciwko pneumokokom w zapobieganiu IChP. Skuteczność szczepionki Prevenar13[®] w zapobieganiu IChP nie była natomiast badana w ramach randomizowanych badań klinicznych. Ocena potencjalnej skuteczności PCV10 i PCV13 w zapobieganiu IChP przed rejestracją, zgodnie z zaleceniami WHO, oparta była na porównaniu odpowiedzi immunologicznej w odniesieniu do siedmiu serotypów zawartych zarówno w szczepionce Synflorix[®], Prevenar13[®] i w innej skoniugowanej szczepionce pneumokokowej, której skuteczność ochronną oceniono wcześniej (tj. w 7-walentnej szczepionce Prevenar). W przypadku analizy klinicznej przeprowadzonej na podstawie badań klinicznych porównujących bezpośrednio szczepionkę Synflorix[®] ze szczepionką Prevenar13[®] oraz porównujących dwa schematy podania szczepionki Synflorix[®] w przypadku braku lub skąpych wyników dotyczących oceny skuteczności w zakresie wskazanych powyżej istotnych klinicznie punktów końcowych, zakłada się z tego względu rozszerzenie analizy poprzez uwzględnienie również punktów końcowych oceniających immunogenność szczepionek, tj.:

- seropozytywność tj. liczba dzieci seropozytywnych czyli tych, u których osiągnięto minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ i/lub $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$),
- aktywność opsonofagocytarna (OPA) (osiągnięcie miana aktywności opsonofagocytarne przeciwciał ≥ 8),
- średnie geometryczne stężeń przeciwciał,
- średnie geometryczne miana aktywności opsonofagocytarne przeciwciał,
- awidność przeciwciał – wskaźnik oceniający siłę wiązania antygen-przeciwciało (wyższa wartość oznacza większą siłę wiązania).

Kryteria wykluczenia:

Z analizy wykluczono badania kliniczne, w których oceniano szczepionki przeciwko pneumokokom niezarejestrowane do stosowania (szczepionki prototypowe/będące w fazie badań klinicznych, przed dopuszczeniem na rynek lub wycofane z rynku), inne niż szczepionki skoniugowane (m.in. szczepionki polisacharydowe 23-walentne: Pneumo23® i Pneumovax23®, przeznaczone do stosowania u osób w wieku 2 lat i starszych, u których istnieje zwiększone ryzyko zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób wywoływanych przez pneumokoki) albo stosowane w schemacie i dawkowaniu innym niż ten określony w ChPL ocenianych produktów leczniczych dla analizowanej grupy wiekowej (np. badania oceniające wyłącznie podanie dawki uzupełniającej lub szczepienia wychwytyjącego tzw. *catch-up*, albo porównanie schematów szczepienia z zastosowaniem PCV10 innych niż 2+1 vs 3+1, a także schematów przyspieszonych lub mieszanych tj. z zastosowaniem różnych produktów leczniczych u jednej osoby). Przyjęto również, że w analizie nie zostaną uwzględnione badania randomizowane, w których do badania włączono mniej niż 100 osób/ramię badania.

Spośród doniesień wtórnych, do analizy włączano wyłącznie raporty HTA oraz przeglądy systematyczne, natomiast przeglądy niesystematyczne i prace pogładowe zostały wykluczone na etapie oceny doniesień naukowych na podstawie pełnych tekstów (weryfikacja wraz z oceną systematyczności prac). Nie włączano także prac opublikowanych w formie doniesień konferencyjnych.

4.3. Źródła danych

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wszystkich doniesień naukowych, które dotyczą rozpatrywanego problemu zdrowotnego i spełniają kryteria włączenia do analizy. Poszukiwano badań pierwotnych, a także m.in. już istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych.

Przeszukano następujące źródła i bazy informacji medycznej:

- The Cochrane Library,
- Medline (przeszukanie przez PubMed),
- Embase,
- strony rejestrów badań klinicznych:
 - rejestr badań klinicznych - *ClinicalTrials.gov*,
 - rejestr badań RCT - *ISRCTN Register (International Standard Randomised Controlled Trial Number Register)*,
 - rejestr badań klinicznych - *EU Clinical Trials Register*,
 - rejestr badań klinicznych prowadzonych przez firmę GSK – *GSK Clinical Study Register*,

- strony instytucji zawierających się oceną bezpieczeństwa produktów leczniczych:
 - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
 - Europejska Agencja Leków – *European Medicines Agency* (EMA),
 - agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki – *Food and Drug Administration* (FDA),
 - Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) oraz *WHO Uppsala Monitoring Centre*.

By odnaleźć wszystkie doniesienia naukowe, spełniające kryteria włączenia do analizy, wykorzystano również odniesienia bibliograficzne zawarte w odnalezionych publikacjach.

W analizie klinicznej przy wyszukiwaniu uwzględniono zarówno badania, których wyniki zostały opublikowane, jak również prace, których wyników nie opublikowano do tej pory (badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych – rozdział 19.4), dzięki temu oceniono i zmniejszono ryzyko nieprawidłowego odczytania wyników przeglądu ze względu na błąd publikacji.

Źródła informacji medycznej oraz sposób ich przeszukania oraz wyniki, uwzględnione przy wyszukiwaniu m.in. wytycznych i rekomendacji klinicznych oraz rekomendacji i decyzji finansowych, przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [6].

4.4. Strategia wyszukiwania

W ramach prac nad analizą opracowano strategię wyszukiwania odpowiednią do zdefiniowanego problemu klinicznego. Dla poszczególnych baz informacji medycznej starano się zastosować strategię wyszukiwania o możliwie najwyższej czułości. W żadnej z przeszukanych 3 najważniejszych baz informacji medycznej nie zawężano przeszukania do populacji ani punktów końcowych – problemu zdrowotnego, ze względu na różnorodność zdarzeń, którym może zapobiegać szczepienie przeciwko pneumokokom (w tym m.in. inwazyjna choroba pneumokokowa, zapalenie opon mózgowych, posocznica, zapalenie płuc, zapalenie ucha i inne) ani wybranych komparatorów (w bazach rozszerzono natomiast przeszukiwanie o wyszukiwanie wszystkich doniesień naukowych dotyczących komparatora – szczepionki Prevenar13®). Wyszukiwania danych nie zawężano również odnośnie metodyki prac. Użyte w strategiach wyszukiwania słowa kluczowe dotyczące interwencji i komparatora (słowa kluczowe dla szczepionki PCV10 oraz PCV13 połączono operatorem „OR”, wyszukując szeroko doniesień naukowych dotyczących dostępnych na rynku skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom) zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 1).

Tabela 1. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania

Obszar	Słowa kluczowe
Interwencja i komparator	Synflorix, PHiD-CV, PHID-CV, "PHID CV", "PHiD CV", PCV10, PCV-10, "PCV 10", "PHiD-CV10", "Prevenar 13", Prevenar-13, Prevenar13, Pevnar-13, Pevnar13, "Pevnar 13", PCV-13, PCV13, "PCV 13", 10-valent, ten-valent, "10 valent", "ten valent", 10valent, 13-valent, "13 valent", 13valent, thirteen-valent, "thirteen valent", vaccine, vaccines, vaccination, immunization, vaccine*, immuni*, pneumococcal, pneumococcus, streptococcus pneumoniae, pneumoniae

Strategie wyszukiwania zastosowane w 3 najważniejszych bazach informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) nie różnią się czułością wyszukiwania (zastosowano te same słowa kluczowe we wszystkich bazach).

Wyszukiwanie doniesień naukowych dotyczyło publikacji w języku angielskim oraz polskim. Przy wyszukiwaniu nie stosowano żadnych filtrów, a wyszukiwaniem objęty został przedział czasowy do dnia przeprowadzenia wyszukiwania.

Wyniki przeszukiwania poszczególnych źródeł informacji medycznej wraz ze szczegółową strategią uwzględniającą użyte operatory logiki Boole'a i słowa kluczowe oraz deskryptory, a także okres przeszukania, przedstawiono w aneksie (rozdział 19.1).

4.5. Selekcja informacji

Proces weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych pod względem ich przydatności do analizy (spełnianie przyjętych kryteriów) przeprowadzono etapowo (Rysunek 1). Na początku dokonano selekcji na podstawie abstraktów i tytułów (włączano wszystkie prace uznane za spełniające kryteria włączenia przez co najmniej jednego analityka), a następnie na podstawie pełnych tekstów publikacji (włączano prace uznane za przydatne przez dwóch analityków; w przypadku braku zgodności, decyzja była podejmowana w drodze konsensusu). Selekcja prac dokonywana była na podstawie przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriów włączania i wyłączenia (rozdział 4.2).

Na wszystkich etapach selekcja doniesień naukowych była wykonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących niezależnie (██████████). W ramach analizy oceniono stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji (██████████).

4.6. Ocena jakości informacji

Analizę efektywności klinicznej oparto na dowodach naukowych o najwyższym dostępnym poziomie wiarygodności zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii zawartą w wytycznych AOTMiT (rozdział 19.5).

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT ocenę wiarygodności odnalezionych badań randomizowanych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook* (ocena przeprowadzona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* dla badań z randomizacją) (Tabela 148) [2].

Badania te oceniono dodatkowo w skali Jadad. Wynik uzyskany w tej skali mieści się w granicach od 0 do 5 punktów (im wyższy wynik, tym wyższa wiarygodność badania). Kwestionariusz oceny zawiera trzy podstawowe pytania:

- Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?
- Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie?
- Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji?

Za każdą odpowiedź „tak” należy przyznać 1 punkt, natomiast za każdą odpowiedź „nie” – 0 punktów. Dodatkowo należy doliczyć 1 punkt, jeśli opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa, a także w sytuacji, gdy opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa. W przypadku, w którym opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa, a także w sytuacji, gdy opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa, należy odjąć 1 punkt (Tabela 149) [3]. Do analizy włączane były wszystkie badania RCT bez względu na wynik uzyskany w skali Jadad.

Inne badania eksperymentalne (nierandomizowane) oceniono natomiast z wykorzystaniem skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS) (Tabela 150) [4].

Do oceny przeglądów systematycznych wykorzystano skalę AMSTAR (przyjęte w literaturze kryteria oceny: <5 pkt - przegląd o niskiej jakości, ≥5 i <9 pkt – przegląd o umiarkowanej jakości, ≥9 pkt – przegląd o wysokiej jakości) (Tabela 151) [5].

Formularze oceny pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych, w których wykorzystano wskazane powyżej narzędzia oceny wiarygodności doniesień naukowych zamieszczono w aneksie (rozdział 19.6). Zestawienie wszystkich prac włączonych do analizy klinicznej wraz z krytyczną oceną (*critical appraisal*) wykonano w oparciu o klasyfikację doniesień naukowych odnoszących się do terapii i dla każdego badania określono jego rodzaj zgodnie z tą klasyfikacją.

Odnalezione badania kliniczne zostały ocenione niezależnie przez dwóch analityków biorących udział w pracach nad analizą kliniczną (■■■■■). Poprawność oceny odnalezionych doniesień została sprawdzona dodatkowo przez innego analityka (■■■■■).

4.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z poszczególnych doniesień naukowych włączonych do analizy została dokonana przez dwóch analityków (■■■■■) przy wykorzystaniu opracowanych wcześniej formularzy

(wzory formularzy wraz z rodzajem informacji ekstrahowanych z opracowań przedstawiono w rozdziale 19.6), natomiast jej poprawność (zgodność z danymi źródłowymi) została oceniona przez innego analityka [REDACTED]). W analizie uwzględniano wyniki dla wszystkich punktów końcowych, które zostały wskazane w kryteriach włączenia do niniejszej analizy.

W analizie bezpieczeństwa przyjęto nazewnictwo punktów końcowych za Wytycznymi AOTMiT, zgodnie z którymi zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*) to każde zdarzenie natury medycznej występujące po zastosowaniu u pacjenta lub uczestnika badania klinicznego produktu leczniczego lub badanego produktu leczniczego i wywołujące u niego negatywne skutki, niezależnie od tego, czy istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem leczniczym lub badanym produktem leczniczym a tym zdarzeniem. Z kolei o działaniu niepożądanym (ang. *adverse drug reaction*) mówi się w odniesieniu do każdego zdarzenia natury medycznej występującego po zastosowaniu u pacjenta produktu leczniczego i wywołującego u niego negatywne skutki (w odniesieniu do działań niepożądanych zachodzą przesłanki pozwalające przypuszczać, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem a tym działaniem).

4.8. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

W ramach analizy przeprowadzono ocenę heterogeniczności włączonych badań w odniesieniu do m.in. okresu obserwacji oraz różnic w charakterystykach dzieci (w szczególności dotyczących wieku, płci, rasy itp.). Analizowano również różnice pomiędzy badaniami pod względem zastosowanej interwencji, metodyki prac oraz ich jakości i wiarygodności metodycznej. W razie stwierdzenia heterogeniczności, starano się określić jej źródło lub odstępowano od przeprowadzenia metaanalizy, a interpretacji dokonywano na podstawie wyników poszczególnych badań. Nie poddawano syntezie ilościowej danych w zakresie oceny skuteczności, jeśli wyniki poszczególnych badań klinicznych dotyczyły zarówno oceny efektywności/skuteczności eksperymentalnej, jak i praktycznej (badanie *FinIP* oraz *COMPAS*).

W ocenie skuteczności i immunogenności przedstawiono również wyniki badań klinicznych w podgrupach ze względu na schemat szczepienia, a także okres obserwacji (okres przed podaniem w porównaniu do okresu po podaniu dawki uzupełniającej).

Heterogeniczność wyników poszczególnych badań uwzględnianych w metaanalizie dla danego punktu końcowego badano również przy użyciu testu Cochran Q. Przyjęto, że wyniki badań włączonych do analizy nie są homogeniczne, jeżeli w teście statystycznym dla oceny heterogeniczności Cochran Q wartość p jest mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności wyników badań klinicznych ($p < 0,1$) założono, iż zostanie przeprowadzona synteza

ilościowa metodą *random effect model*, natomiast w przypadku homogeniczności wyników ($p \geq 0,1$) - synteza ilościowa metodą *fixed effect model*.

4.9. Analiza statystyczna

Dane dostępne w badaniach klinicznych, tj. m.in. dane dotyczące liczby pacjentów ogółem oraz liczby pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy, odsetki pacjentów, wartości średnie, odchylenia standardowe, przedziały ufności oraz współczynniki istotności statystycznej (wartość p) zostały ekstrahowane z włączonych do analizy doniesień naukowych, a następnie na ich podstawie zostały przeprowadzone odpowiednie obliczenia i analizy przez dwóch analityków (██████████). Zarówno ekstrakcja, jak również obliczenia przeprowadzone w niniejszej analizie zostały poddane kontroli przez innego analityka (██████████).

W ramach analizy założono przeprowadzenie, tam gdzie będzie to możliwe, syntezy ilościowej (metaanaliza) wyników randomizowanych badań klinicznych dla parametrów dychotomicznych oraz ciągłych. W przypadku oceny immunogenności PCV10 vs PCV13 metaanalizy przeprowadzono dla okresu po podaniu pełnego cyklu szczepień tj. po podaniu szczepienia uzupełniającego. Nie przeprowadzano metaanaliz dla okresu po podaniu szczepienia pierwotnego.

Dla punktów końcowych dychotomicznych obliczono parametry względne (RR – ryzyko względne dla negatywnych punktów końcowych; RB – korzyść względna dla pozytywnych punktów końcowych) i parametry bezwzględne (RD – bezwzględna różnica ryzyka; NNT – *Number Needed to Treat*; NNH – *Number Needed to Harm*) wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI). Szczegółowe wyniki poszczególnych badań wraz z obliczonymi parametrami względnymi i bezwzględnymi zestawiono w odniesieniu do danego punktu końcowego w formie tabelarycznej. Dodatkowo przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności szczepienia - VE (*vaccine efficacy*), o ile odpowiednie dane zostały przedstawione we włączonych badaniach klinicznych. Wskaźnik VE obliczany jest według wzoru $VE = 1 - IRR$, gdzie IRR oznacza iloraz współczynników zapadalności (zapadalność w grupie zaszczepionych/zapadalność w grupie niezaszczepionych). Interpretacja wskaźnika VE jest identyczna jak parametru stosowanego w EBM, a mianowicie RRR (względna redukcja ryzyka), mówiącego jaka część prawdopodobieństwa (ryzyka) wystąpienia niekorzystnego punktu końcowego została "usunięta" w wyniku zastosowania określonej interwencji medycznej.

Dla punktów końcowych ciągłych, tam gdzie było to możliwe, obliczono wartość MD (*Mean Difference* – średnia różnica) dla poszczególnych badań klinicznych oraz WMD (*Weighted Mean Difference* - średnia ważona różnica) dla syntezy ilościowej wyników w metaanalizach wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI). Wyniki poszczególnych prac w odniesieniu do danego punktu końcowego zestawiono również w formie tabelarycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z programu StatsDirect (wersja 3.1.22) oraz MS Excel 2013. W przypadku rozbieżności między danymi i wynikami dla poszczególnych punktów końcowych prezentowanymi w publikacjach a wynikami przedstawionymi w rejestrach badań klinicznych (w tym w rejestrze ClinicalTrials.gov) w analizie uwzględniano dane i wyniki z publikacji pełnotekstowych.

Poszukiwano badań klinicznych bezpośrednio porównujących produkt leczniczy Synflorix® i Prevenar13®. Przyjęto jednak, iż w przypadku braku takich prac przeprowadzone zostanie porównanie pośrednie, jeśli będzie to możliwe. W celu oceny możliwości dokonania takiego porównania przeprowadzono ocenę heterogeniczności włączonych badań dla obu interwencji w odniesieniu do m.in. okresu obserwacji oraz różnic w charakterystykach populacji i interwencji w ramieniu komparatora. Analizowano również różnice pomiędzy badaniami pod względem metodyki prac oraz ich jakości i wiarygodności metodycznej oraz definicji punktów końcowych.

5. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

Informacje dotyczące systematycznego wyszukiwania wytycznych i zaleceń klinicznych oraz rekomendacji i decyzji finansowych, a także obecnej sytuacji dotyczącej szczepień przeciwko pneumokokom w Polsce i na świecie (w tym przeszukane źródła danych, sposób i wyniki wyszukiwania) przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD). W ramach analizy klinicznej (AK) poszukiwano przede wszystkim badań pierwotnych oraz przeglądów systematycznych dotyczących oceny efektywności klinicznej szczepionki przeciwko pneumokokom Synflorix®, a także technologii opcjonalnej stanowiącej komparator dla interwencji ocenianej – szczepionki Prevenar13®.

Wyszukiwanie doniesień naukowych dla 3 najważniejszych baz danych (Medline, Embase, The Cochrane Library) przeprowadzono 2 sierpnia 2019 roku. Pozostałe źródła informacji medycznej przeszukano natomiast w dniach 29-30 września 2019 roku. W wyniku przeszukiwania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3, zarówno najważniejszych baz informacji medycznej, jak również rejestrów badań klinicznych i stron instytucji zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, odnaleziono łącznie 6 549 doniesień naukowych (w tym powtarzające się tytuły). Szczegółowe wyniki przeszukania baz informacji medycznej przedstawiono w rozdziale 19.1.

Po odrzuceniu duplikatów pozostało 4 958 doniesień naukowych. Wstępną weryfikację odnalezionych prac przeprowadzono na podstawie tytułów oraz abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy 328 doniesień naukowych. Publikacje te zweryfikowano pod kątem spełniania kryteriów włączenia bądź kryteriów wykluczenia na podstawie pełnych tekstów. Odnaleziono 3 dodatkowe prace z przeglądu odniesień bibliograficznych zawartych we wstępnie włączonych publikacjach. Aktualizację przeszukania 3 najważniejszych baz informacji medycznej przeprowadzono w dniu 18 listopada 2019 roku, kwalifikując wstępnie do analizy 11 dodatkowych doniesień naukowych (9 badań obserwacyjnych, które uwzględniono ostatecznie w analizie oraz 2 przeglądy niesystematyczne, które zostały ostatecznie wykluczone z analizy).

Dodatkową aktualizację przeszukania najważniejszych źródeł informacji medycznej przeprowadzono w dniu 18 stycznia 2020 r., odnajdując i włączając do analizy 7 nowych doniesień naukowych (wszystkie odnalezione prace to publikacje dotyczące badań postmarketingowych dla PCV10 i/lub PCV13 w różnych krajach).

Łącznie, spośród 349 prac, do analizy włączono 291 doniesień naukowych:

- 14 przeglądów systematycznych [46-59] (rozdział 6),

- 7 randomizowanych badań klinicznych opisanych w 30 doniesieniach naukowych dla porównania PCV10 względem braku szczepienia przeciwko pneumokokom (w tym publikacje pełnotekstowe oraz rekordy z rejestrów badań klinicznych) [60-89] (rozdział 7.1 oraz rozdział 8) (jedno z tych badań uwzględniono również w analizie porównującej schemat 3+1 względem schematu 2+1),
- 1 dodatkowe randomizowane badanie kliniczne, opisane w 3 doniesieniach naukowych, dla porównania schematów szczepień 3+1 vs 2+1 [90-92] (rozdział 7.3 oraz rozdział 10),
- 5 badań klinicznych, opisanych w 14 doniesieniach naukowych, porównujących bezpośrednio PCV10 i PCV13 [93-106] (rozdział 7.2 oraz rozdziały 9.1-9.4),
- 37 badań postmarketingowych oceniających efektywność praktyczną szczepienia przeciwko pneumokokom po wprowadzeniu na rynek w krajach, w których stosowana była PCV10 [107-143] (rozdział 11.3),
- 78 badań postmarketingowych oceniających efektywność praktyczną szczepienia przeciwko pneumokokom po wprowadzeniu na rynek w krajach, w których stosowana była PCV10 oraz PCV13 [144-221] (rozdział 11.4),
- 100 badań postmarketingowych oceniających efektywność praktyczną szczepienia przeciwko pneumokokom po wprowadzeniu na rynek w krajach, w których stosowana była PCV13 [222-321] (rozdział 11.5),
- 15 rekordów badań klinicznych odnalezionych w rejestrach badań klinicznych (rozdział 19.4),

natomiast 58 doniesień naukowych wykluczono z analizy [322-379] (rozdział 19.3).

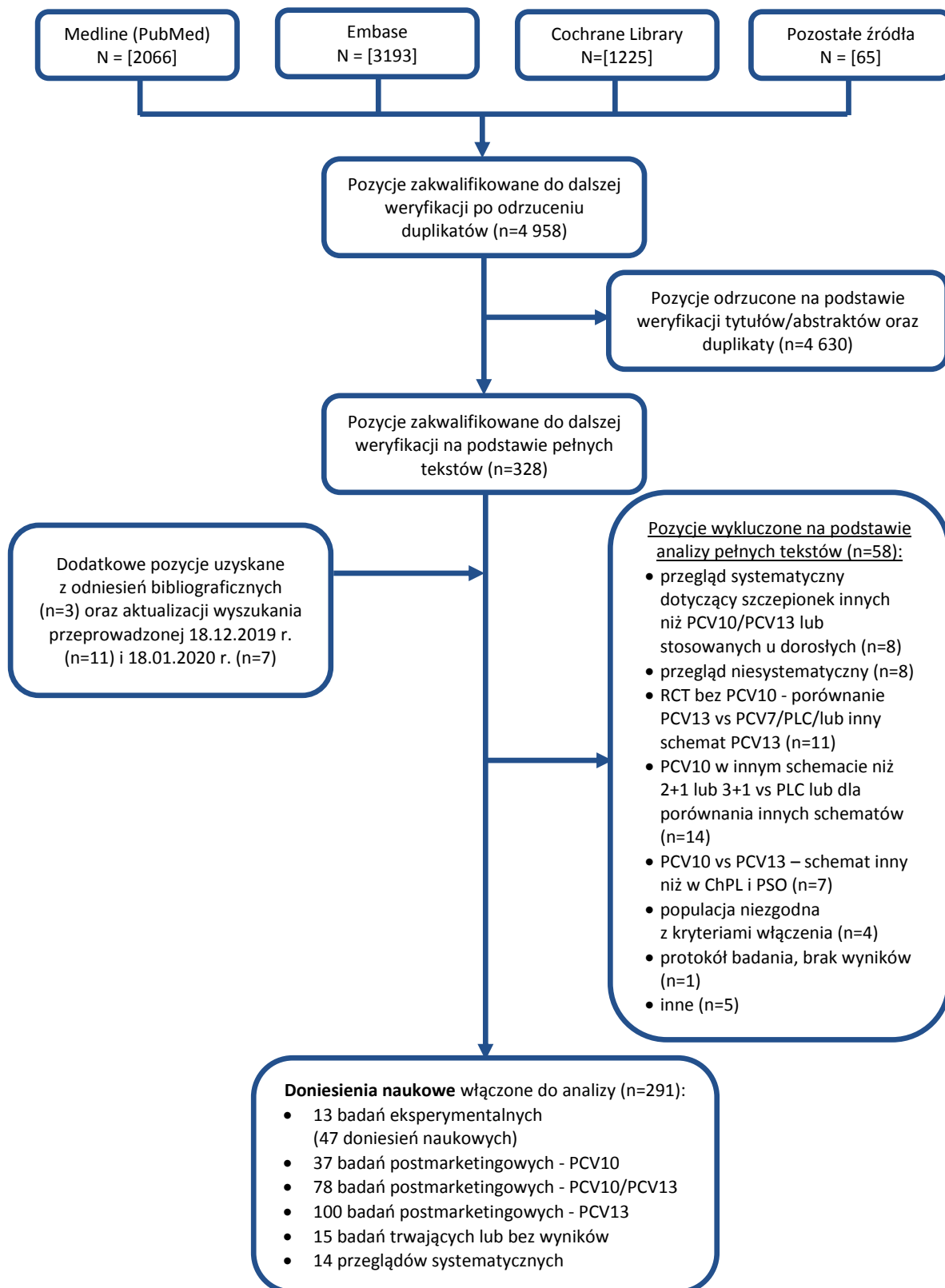
W ramach analizy nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki Synflorix[®], wydanych przez instytucje zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (rozdział 12).

W ramach analizy klinicznej, na etapie selekcji doniesień naukowych, rozważano przeprowadzenie analizy dla porównania bezpośredniego szczepionki Synflorix[®] względem szczepionki Prevenar[®] oraz porównania pośredniego szczepionki Synflorix[®] względem szczepionki Prevenar13[®] poprzez wspólną grupę referencyjną – Prevenar[®] (tak jak to przeprowadzono w analizie klinicznej dla produktu Synflorix[®], będącej częścią raportu HTA ocenionego przez AOTMiT w 2014 roku [22, 23]). Ze względu na odnalezienie dowodów naukowych dla porównania bezpośredniego PCV10 względem PCV13 odstąpiono jednak od porównania pośredniego tych interwencji (w rozdziale 9.5 zaprezentowano wyniki dla tego porównania dostępne w analizie z 2014 r.). Nie odnaleziono dodatkowo nowych prac (względem tych włączonych do analizy z 2014 r.) oceniających PCV10 w porównaniu z PCV7, dlatego odstąpiono także od bezpośredniego porównania PCV10 względem PCV7 (wyniki analizy z 2014 roku w tym przypadku należy uznać za aktualne).

Rysunek poniżej (Rysunek 1) przedstawia proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych wraz z najważniejszymi przyczynami wykluczenia prac na etapie weryfikacji pełnych tekstów. W rozdziale 19.3 przedstawiono szczegółowo przyczyny wykluczenia wszystkich doniesień naukowych wykluczonych z analizy na etapie weryfikacji w oparciu o pełne teksty. Najczęstszą przyczyną wykluczenia prac w przypadku badań pierwotnych była niezgodność z kryteriami włączenia do analizy w odniesieniu do ocenianej interwencji (w tym schemat podania) lub komparatora. W przypadku opracowań wtórnych najczęstszym powodem wykluczenia z analizy był natomiast brak systematyczności (przeгляд niesystematyczny) lub niezgodna z kryteriami włączenia interwencja (przeگłady systematyczne dotyczące szczepień, jednak bez analizy wyników dla PCV10 lub PCV13).

Odnotowano całkowitą zgodność między analitykami () dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji. Wynika to z tego, iż przy włączaniu badań klinicznych do analizy nie stosowano zawężeń w stosunku do jakości badań klinicznych (zarówno badania eksperymentalne, jak również obserwacyjne) ani okresu obserwacji i punktów końcowych, a kryteria włączenia odnoszące się do populacji, interwencji oraz komparatora były bardzo precyzyjnie określone.

Rysunek 1. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych (diagram PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)



6. Wyniki i wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych

W ramach niniejszej analizy poszukiwano w sposób systematyczny raportów HTA oraz innych przeglądów systematycznych dotyczących oceny efektywności klinicznej szczepień przeciwko pneumokokom u dzieci z wykorzystaniem szczepionki Synflorix® (PCV10) i/lub Prevenar13® (PCV13), opublikowanych w okresie ostatnich 5 lat (lata 2014-2019). W tabeli poniżej (Tabela 2) przedstawiono najważniejsze wyniki oraz wnioski z 14 odnalezionych przeglądów systematycznych. Wiarygodność metodyczną przeglądów oceniono za pomocą skali AMSTAR (Tabela 3). Większość odnalezionych opracowań wtórnych charakteryzuje się umiarkowaną bądź wysoką wiarygodnością metodyczną.

W 7 spośród 14 prac wyniki włączonych badań klinicznych poddano syntezie ilościowej (metaanaliza). Jeden z odnalezionych przeglądów dotyczył zarówno oceny skuteczności eksperymentalnej, jak również praktycznej, a także immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionki PCV10 (Plosker 2014). Oceny skuteczności praktycznej u dzieci w wieku poniżej 5 lat obu ocenianych szczepionek dokonano w 2 pracach (Alicino 2017, de Oliveira 2016), zaś w pracy Sings 2017 przedstawiono dane dotyczące efektywności praktycznej wśród dzieci tylko szczepionki PCV13. Dwa kolejne odnalezione przeglądy systematyczne (Ciapponi 2017, Fortainer 2019) dotyczyły oceny efektywności eksperymentalnej obu ocenianych szczepionek stosowanych u dzieci. Z kolei w 5 innych pracach dokonano oceny pośredniego efektu szczepień przeciwko pneumokokom u osób niezaszczepionych, w tym w szczególności u osób dorosłych (Chalmers 2016, DeAntonio 2017, Shiri 2017, Torres 2018 i Vadlamudi 2019). W pracy McGirr 2019 dokonano oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego (metodą sieciową) szczepionki PCV10 i PCV13 w zakresie skuteczności eksperymentalnej i praktycznej. W pracy Oligbu 2016 przedstawiono dane dotyczące przypadków nieskuteczności szczepień przeciwko pneumokokom, a w pracy Balsells 2017 ocenie poddano dystrybucję serotypów pneumokoka odpowiedzialnych za IChP po wprowadzeniu szczepień przeciwko pneumokokom u dzieci.

Na podstawie wyników odnalezionych systematycznych opracowań wtórnych ocenia się, że obie szczepionki dostępne w Europie (Synflorix® oraz Prevenar13®) są skuteczne w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej, jak również innych chorób wywołanych przez pneumokoki. Skuteczność obu szczepionek została potwierdzona zarówno w warunkach eksperymentalnych na podstawie randomizowanych badań klinicznych, jak również w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie pragmatycznych badań randomizowanych oraz badań obserwacyjnych, a także danych z nadzoru epidemiologicznego.

W żadnej z odnalezionych prac nie wskazano na wyższość jednej z dostępnych na rynku szczepionek

przeciwko pneumokokom nad drugą (PCV10 i PCV13). Brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność tych szczepionek. Porównanie pośrednie skuteczności zarówno eksperymentalnej, jak i rzeczywistej obu szczepionek w oparciu o dostępne dowody naukowe również nie jest możliwe, na co wskazano w pracy McGirr 2019. Powodem braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego tych interwencji jest głównie brak badań randomizowanych o wspólnym komparatorze oraz znaczna heterogeniczność pomiędzy odnalezionymi badaniami obserwacyjnymi. Wyniki prac Alicino 2017 i de Oliveira 2016 wskazują, że obie szczepionki wykazują znaczący wpływ na zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu IChP, zapalenia płuc oraz zapalenia opon mózgowych u zaszczepionych dzieci. Szczepionka PCV10 zapewnia dodatkowo ochronę przed OZUŚ, co wykazano w przeglądzie opracowanym przez *The Cochrane Collaboration* (Fortanier 2019). W pracy tej nie odnaleziono badań RCT oceniających ryzyko wystąpienia OZUŚ u dzieci zaszczepionych PCV13. W pracy Ciapponi 2017 również nie odnaleziono bezpośrednich danych porównawczych dotyczących wymienności między szczepionkami przeciwko pneumokokom, ale wykazano, że mają one zbliżoną immunogenność i podobny profil bezpieczeństwa.

Praca Plosker 2014 dotyczyła oceny efektywności eksperymentalnej, ale również oceny efektywności praktycznej szczepionki PCV10. Na podstawie wyników tego przeglądu systematycznego ocenia się, że PCV10 jest skuteczna w zapobieganiu przypadkom inwazyjnej choroby pneumokokowej u niemowląt i dzieci do 5 lat. W pracy zwrócono uwagę na mniejszą skuteczność szczepień przeciwko pneumokokom w zapobieganiu przypadkom zapalenia płuc i ostrego zapalenia ucha środkowego. Tłumaczyć to można tym, iż za te choroby odpowiadają często również inne, niż pneumokoki, bakterie i wirusy. W przeglądzie podjęto również dyskusję dotyczącą występowania ochrony krzyżowej PCV10 przeciwko serotypowi 19A, wskazując wyniki badań postmarketingowych, w których wykazano występowanie tej ochrony.

Wyniki 5 przeglądów systematycznych wskazują na obecność efektu pośredniego szczepień przeciwko pneumokokom. W żadnym z przeglądów nie przedstawiono danych porównawczych, które mogłyby wskazać, która z dostępnych szczepionek (PCV10 czy PCV13) zapewnia większy efekt populacyjny. W pracy Vadlamudi 2019, w której oceniano tylko PCV13, wskazuje się, że efekt ten jest umiarkowany u dorosłych niezaszczepionych osób. W pracy Shiri 2017 wykazano natomiast, że populacyjne programy szczepień przeciwko pneumokokom u dzieci prowadzą od średniej do znacznej ochrony całej populacji w ciągu dekady od wprowadzenia szczepienia do kalendarza szczepień. W obu tych pracach podkreśla się, że pośredni efekt szczepień widoczny jest w przypadku zakażeń wywołanych przez serotypy szczepionkowe, ale jednocześnie obserwowany jest wzrost zachorowań wywołanych przez serotypy nieszczepionkowe, zwłaszcza w grupie osób w wieku 65 lat i starszych. W krajach Ameryki Łacińskiej, jak wskazano w przeglądzie DeAntonio 2017, efekt pośredni szczepień był słabszy niż w Ameryce Północnej oraz Europie i obserwowany był raczej wśród niezaszczepionych

dzieci niż wśród osób dorosłych, choć mogło to być związane z niedoskonałym systemem nadzoru epidemiologicznego i skąpyimi danymi dla okresu przed włączeniem szczepień przeciwko pneumokokom do powszechnego programu szczepień. Dane z Wielkiej Brytanii (Chalmers 2016) pokazują, że choroby wywołane przez zakażenia pneumokokowe o serotypie szczepionkowym nadal stanowią znaczne obciążenie u dorosłych, pomimo zaobserwowanego pośredniego wpływu wprowadzenia szczepień przeciwko pneumokokom u dzieci.

W pracy Balsells 2017 na podstawie danych ogólnoswiatowych stwierdzono, że zastąpienie PCV7 przez szczepionki o szerszym zakresie serotypowym (PCV10 i PCV13) spowodowało zmniejszenie udziału IChP u dzieci wywołanego przez serotyp 19A, natomiast udział serotypów 6A i 3 pozostał na zbliżonym poziomie co w okresie stosowania PCV7. Dane z badań przeprowadzonych w Europie wskazują na zmniejszenie udziału serotypów 19A i 6A, natomiast udział serotypu 3, podobnie jak w przypadku danych ogólnoswiatowych, nie zmienił się znacząco (wzrost o 0,1%). Wprowadzenie PCV10 i PCV13 według danych ogólnoswiatowych spowodowało wzrost udziału zachorowań na IChP wywołaną przez serotypy nieobecne w PCV13.

Na podstawie wyników odnalezionych opracowań wtórnych można stwierdzić, że obie szczepionki przeciwko pneumokokom obecnie dostępne na rynku są ogólnie dobrze tolerowane. Profil bezpieczeństwa i reaktogenność PCV10 oraz PCV13 jest podobny do profilu bezpieczeństwa innych skoniugowanych szczepionek pneumokokowych, które dostępne były na rynku od wielu lat. Większość raportowanych w badaniach reakcji miejscowych i ogólnoustrojowych występujących po szczepieniu były to zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, typowe dla wielu szczepień ochronnych. Do najczęściej występujących reakcji miejscowych należą ból, tkliwość, obrzęk oraz zaczerwienienie w miejscu szczepienia.

W pracy Oligbu 2016 przedstawiono dane dotyczące przypadków nieskuteczności szczepionek przeciwko pneumokokom. Wskazano, że przypadki zachorowania na IChP po zaszczepieniu występują rzadko, niezależnie od zastosowanej szczepionki czy schematu szczepienia. Częstość występowania chorób współistniejących była wysoka wśród dzieci, u których szczepienie okazało się nieskuteczne, ale wskaźnik śmiertelności był stosunkowo niski. Z kolei w pracy Sings 2019 przedstawiono dane dotyczące skuteczności rzeczywistej szczepionki PCV13 w zapobieganiu zachorowaniom wywołanym przez serotyp 3. Wykazano, że wyniki odnalezionych badań są niejednoznaczne w tym zakresie, jednak wynik metaanalizy czterech badań kliniczno-kontrolnych wskazuje, że PCV13 zmniejsza ryzyko zachorowania u dzieci poniżej 5 roku życia na IChP wywołaną przez serotyp 3 pneumokoka.

Liczba badań klinicznych uwzględniona w poszczególnych przeglądach systematycznych różni się pomiędzy odnalezionymi pracami, a także względem niniejszej analizy. Wynika to z przyjętych odmiennych kryteriów włączenia oraz kryteriów wykluczenia, a także z różnego okresu przeszukania źródeł informacji medycznej. W części prac, tak jak wskazano powyżej, uwzględniano wyłącznie

badania nierandomizowane lub wyłącznie badania randomizowane. Mimo pewnych różnic w zakresie kryteriów włączenia i wykluczenia do poszczególnych prac, wyniki i wnioski opisanych przeglądów systematycznych są zbieżne z wynikami oraz wnioskami niniejszej analizy. Najbardziej aktualnym spośród odnalezionych przeglądów jest praca Fortanier 2019, przegląd The Cochrane Collaboration, w którym przegląd źródeł informacji medycznej przeprowadzono do dnia 28 marca 2019 roku. W niniejszej analizie klinicznej wyszukiwanie doniesień naukowych w 3 najważniejszych bazach informacji medycznej przeprowadzono w dniu 2 sierpnia 2019 roku, aktualizując dodatkowo wyszukanie w dniu 18 listopada 2019 roku.

Tabela 2. Zestawienie przeglądów systematycznych dotyczących oceny efektywności klinicznej szczepionek przeciwko pneumokokom – Synflorix® oraz Prevenar13®

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
Alicino 2017 [46]	Ocena wpływu szczepionek przeciwko pneumokokom (PCV10/PCV13) na zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc u dzieci do 5 lat	<p>Przeszukane bazy: PubMed, LILACS, SciELO; do 15.XII.2016 r.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p>Metodyka badań: badania quasi-eksperymentalne, tj. serie przypadków (badania obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną oraz badania bez grupy kontrolnej, badania typu przed-po)</p> <p>Populacja: dzieci w wieku do 5 lat</p> <p>Interwencja: szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV10 lub PCV13)</p> <p>Komparator: nie dotyczy</p> <p>Punkty końcowe: hospitalizacje z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc (CAP) potwierdzone klinicznie, hospitalizacje z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc potwierdzone radiologicznie</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p>Do analizy włączono 12 badań obserwacyjnych, w tym 4 badania bez grupy kontrolnej dotyczące PCV10 (Synflorix), 7 badań dotyczących PCV13 (w 4 z nich porównanie PCV13 z PCV7 oraz 3 badania bez grupy kontrolnej) oraz 1 porównujące zarówno PCV10 i PCV13 z PCV7. W 8 pracach dokonano oceny u dzieci w wieku <24 miesięcy, a w 4 pozostałych badaniach u starszych dzieci (w wieku 24-59 mies.).</p> <p>W grupie dzieci w wieku do 24 mies. wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu CAP po zastosowaniu zarówno PCV10, jak i PCV13. Niezależnie od zastosowanej szczepionki wynik metaanalizy wskazuje na 17% redukcję wskaźnika hospitalizacji z powodu CAP potwierdzonego klinicznie ($p<0,001$) oraz 31% redukcję wskaźnika hospitalizacji z powodu CAP potwierdzonego radiologicznie ($p<0,001$).</p> <p>W grupie starszych dzieci wyniki były również istotnie statystycznie lepsze w grupie szczepionych dzieci, a wskaźniki hospitalizacji zmniejszyły się odpowiednio o 9% ($p<0,001$) i 24% ($p<0,001$) niezależnie od zastosowanej szczepionki (wynik ogólny metaanalizy). Wykazano dużą heterogeniczność włączonych badań.</p> <p>Wnioski: Wykazano znaczący wpływ PCV10 i PCV13 na zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu zapalenia płuc, szczególnie u dzieci w wieku <24 miesięcy oraz w przypadku choroby potwierdzonej radiologicznie. Konieczne są dalsze odpowiednio zaprojektowane badania, porównujące wpływ PCV10 i PCV13 w celu uzyskania danych, na podstawie których można ustalić przyszłe strategie szczepienia dzieci.</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
Balsells 2017 [47]	Ocena dystrybucji serotypów pneumokoka odpowiedzialnych za IChP po wprowadzeniu szczepień u dzieci	<p>Przeszukane bazy: Medline, Embase, and Global Health (Ovid); EMRO, SEARO, and WPRO regional databases (Global Health Library), LILACS oraz Web of Science; od 1.I.2000 do 31.XII.2015 r.</p> <p>Kryteria włączenia: <u>Metodyka badań:</u> badania obserwacyjne, dane nadzoru epidemiologicznego <u>Populacja:</u> dzieci <u>Interwencja:</u> PCV7, PCV10, PCV13 <u>Komparator:</u> okres stosowania PCV7 vs PCV10/PCV13 <u>Punkty końcowe:</u> rozkład serotypów pneumokokowych po wprowadzeniu szczepień przeciwko pneumokokom Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA) Źródło finansowania: Sanofi Pasteur</p>	<p>Analizie poddano dane z 38 badań (14 krajów), w których oceniano wprowadzenie PCV7 oraz 20 badań (24 kraje), w których oceniano PCV10 lub PCV13.</p> <p>Po wprowadzeniu PCV7 do narodowych programów szczepień w latach 2001-2013 serotyp 19A okazał się najbardziej dominującą przyczyną dziecięcej IChP, odpowiadając za 21,8% [95% CI: 18,6; 25,6] przypadków.</p> <p>Po wprowadzeniu PCV10 lub PCV13 (we włączonych pracach najczęściej prezentowano wyniki dla okresu zamiany PCV7 na szczepionkę o szerszym zakresie serotypowym lub wczesne lata po wprowadzeniu PCV10 lub PCV13) - ogólny udział serotypu 19A spadł i wynosił 14,2% [95%CI: 11,1; 18,3], udział serotypów 3 i 6A pozostał na zbliżonym poziomie. Ogólnie serotypy nieszczepionkowe (nieobecne w PCV13) przyczyniły się do 42,2% [95%CI: 36,1; 49,5%] przypadków IChP u dzieci (w okresie stosowania PCV7 za 29,4%).</p> <p>Odnotowano jednak znaczne różnice regionalne w tym zakresie (57,8% w Ameryce Północnej, 71,9% w Europie, 45,9% w regionie Pacyfiku Zachodniego, 28,5% w Ameryce Łacińskiej, 42,7% w jednym kraju afrykańskim i 9,2% regionie wschodnim basenu Morza Śródziemnego – jeden kraj).</p> <p>Ogólnie wśród serotypów nieszczepionkowych dominujący udział miały 22F, 12F, 33F, 24F, 15C, 15B, 23B, 10A i 38 (w kolejności malejącej), jednak analizując dane dla poszczególnych regionów obserwowano różnice w dystrybucji tych serotypów.</p> <p>Wnioski: Za IChP u dzieci odpowiada wiele różnych serotypów pneumokoka. We wczesnych latach po wprowadzeniu PCV o szerszym zakresie serotypowym, udział serotypów nieobecnych w PCV13 odpowiadał za znaczną część zachorowań na IChP. Dane dotyczące dystrybucji serotypów, szczególnie z krajów mniej rozwiniętych o dużym obciążeniu IChP, są niezbędne do oceny ich udziału w różnych uwarunkowaniach. Zróżnicowanie geograficzne w zakresie dystrybucji serotypów pneumokoka podkreśla znaczenie ciągłego nadzoru w celu opracowania wytycznych i zaleceń dotyczących szczepionek.</p>

Przeгляд	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
Chalmers 2016 [48]	Ocena obciążenia chorobami, których można uniknąć przez zastosowanie szczepień przeciwko pneumokokom PCV13 u dzieci w Wielkiej Brytanii	<p>Przeszukane bazy: Pubmed, Embase; od 1990 do IX.2015 r.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Metodyka badań:</u> badania obserwacyjne</p> <p><u>Populacja:</u> dorośli</p> <p><u>Interwencja:</u> PCV13</p> <p><u>Komparator:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> choroby wywołane przez zakażenia pneumokokowe</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): jakościowa (IB)</p> <p>Źródło finansowania: Pfizer Ltd, UK.</p>	<p>Dane z nadzoru epidemiologicznego w Anglii i Walii z lat 2013/2014 wskazują, że częstość występowania IChP w populacji pacjentów dorosłych wynosi 6,85 na 100 000 oraz 20,58 na 100 000 u osób w wieku >65 lat.</p> <p>Częstość występowania IChP wywołanej przez serotypy zawarte w PCV13 w populacji dorosłych ogółem i osób w wieku >65 lat wynosiła 1,4 na 100 000 oraz 3,72 na 100 000 odpowiednio. Najnowsze dostępne dane dotyczące pozaszpitalnego zapalenia płuc, w tym choroby nieinwazyjnej, wskazują, że częstość występowania pneumokokowego zapalenia płuc u dorosłych wynosi 20,6 na 100 000 oraz 8,6 na 100 000 w przypadku choroby wywołanej przez serotypy obecne w PCV13.</p> <p>Dostępne dane wskazują na występowanie efektu pośredniego szczepień przeciwko pneumokokom (PCV13) u dzieci, powodującego zmniejszenie częstości przypadków IChP i pozaszpitalnego zapalenia płuc wywołanych przez serotypy szczepionkowe u dorosłych. Mimo to, szacuje się, że w Wielkiej Brytanii ponad 4000 pacjentów rocznie będzie hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc wywołanego przez serotypy zawarte w PCV13, a u ponad 900 osób zostanie zdiagnozowana IChP, chociaż liczby te będą się zmniejszały z czasem.</p> <p>Ograniczone dane dotyczące dystrybucji serotypów w grupach wysokiego ryzyka, takich jak przewlekłe choroby układu oddechowego lub serca oraz brak danych dotyczących niehospitalizowanych przypadków zapalenia płuc wywołanych przez serotypy zawarte w PCV13, mogą wskazywać na znaczne niedoszacowania powyższych wyników.</p> <p>Wnioski: Dostępne dane pokazują, że choroby wywołane przez zakażenia pneumokokowe o serotypie szczepionkowym nadal stanowią znaczne obciążenie u dorosłych w Wielkiej Brytanii, pomimo zaobserwowanego pewnego pośredniego wpływu zastosowania szczepień przeciwko pneumokokom u dzieci. Oszacowania związane z IChP stanowią tylko ułamek całkowitego obciążenia chorobami wywołanymi przez pneumokoki.</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
Ciapponi 2017 [49]	Ocena skuteczności, immunogenności, bezpieczeństwa oraz opłacalności kosztowej zamienności szczepionek PCV7, PCV10 i PCV13 w populacji pediatrycznej	<p>Przeszukane bazy: Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase i LILACS; do 27.XII.2010 r. (aktualizacji wyszukiwania dla analiz ekonomicznych – 19.IV.2015 r.)</p> <p>Kryteria włączenia: <u>Metodyka badań:</u> RCT, przeglądy systematyczne, metaanalizy, analizy ekonomiczne <u>Populacja:</u> dzieci w wieku do 5 lat <u>Interwencja:</u> szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV7, PCV10, PCV13) <u>Komparator:</u> inna szczepionka PCV względem ocenianej <u>Punkty końcowe:</u> immunogenność, bezpieczeństwo, koszty Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA) Źródła finansowania: Pan-American Health Organization oraz Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy</p>	<p>Do analizy włączono 4 RCT dotyczące immunogenności (porównujące PCV10 z PCV7) oraz 5 RCT dotyczących bezpieczeństwa (w 4 porównano PCV10 z PCV7, w 1 porównano szczepionkę PCV11 z placebo). Nie odnaleziono badań porównujących skuteczność ocenianych szczepionek. Włączono również analizy ekonomiczne dla PCV10 i PCV13. Immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki PCV10 i PCV7 podawanych wraz z innymi szczepionkami stosowanymi w ramach rutynowych szczepień u dzieci były zbliżone. PCV10 i PCV13 są efektywniejsze kosztowo w porównaniu do PCV7.</p> <p>Wnioski: Nie odnaleziono bezpośrednich danych dotyczących oceny wymienności między PCV, ale szczepionki mają stosunkowo podobną immunogenność i profil bezpieczeństwa. Efektywność kosztowa PCV10 i PCV13 różniła się w zależności od założeń dotyczących ceny, skuteczności pośredniej i kosztów pośrednich. PCV10 pozwala uzyskać więcej lat życia skorygowanych o jakość dzięki zapobieganiu częstszemu, ale mniej poważnym zdarzeniom, takim jak zapalenie ucha środkowego, a PCV13 zapobiega rzadszym, ale bardziej kosztownym zdarzeniom, takim jak IChP.</p>
de Oliveira 2016 [50]	Ocena skuteczności rzeczywistej (efektywność praktyczna) szczepionek przeciwko pneumokokom (PCV10/PCV13) u dzieci w wieku <5 lat w krajach Ameryki Łacińskiej	<p>Przeszukane bazy: Medline (PubMed), Scopus, Web of Science, Lilacs, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central), tzw. szara literatura, tj. prace nieopublikowane, publikacje z wybranych kongresów i konferencji oraz roczników; do I.2016 r.</p> <p>Kryteria włączenia: <u>Metodyka badań:</u> RCT, badania obserwacyjne kohortowe i kliniczno-kontrolne oraz badania quasi-eksperymentalne, w tym badania obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną (przed-po) oraz badania bez grupy kontrolnej, serie przypadków <u>Populacja:</u> dzieci w wieku do 5 lat <u>Interwencja:</u> szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV10, PCV13) <u>Komparator:</u> nie dotyczy <u>Punkty końcowe:</u> zgony i hospitalizacje z powodu IChP, zapalenia płuc, zapalenia opon mózgowych i sepsy, immunogenność, bezpieczeństwo, nosicielstwo Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA) Źródła finansowania: Pan-American Health Organization oraz the Sabin Vaccine Institute</p>	<p>Do analizy włączono 22 badań obserwacyjnych i quasi-eksperymentalnych. W 15 z nich oceniano PCV10, a 7 prac dotyczyło PCV13. W większości prac oceniano schemat 3+1 lub 2+1. Badania przeprowadzono w Brazylii, Chile, Urugwaju, Argentynie, Peru i Nikaragui.</p> <p>Skuteczność szczepień wahała się od 8,8% do 37,8% w przypadku hospitalizacji z powodu zapalenia płuc potwierdzonego radiologicznie, od 7,4% do 20,6% w przypadku zapalenia płuc potwierdzonego klinicznie, od 13,3% do 87,7% w przypadku hospitalizacji z powodu zapalenia opon mózgowych i od 56,0% do 83,3% w przypadku hospitalizacji z powodu IChP. Uzyskane wyniki wahały się w zależności od wieku, definicji punktu końcowego, rodzaju zastosowanej szczepionki oraz metodyki badania.</p> <p>Wnioski: Dostępne dowody wskazują na znaczący wpływ zarówno PCV10, jak i PCV13 na oceniane punkty końcowe, bez dowodów na wyższość jednej szczepionki nad drugą w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zapalenia płuc, IChP lub zapalenia opon mózgowych u dzieci w wieku poniżej 5 lat.</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
DeAntonio 2019 [51]	Ocena pośredniego efektu szczepień (w tym szczepień przeciwko pneumokokom PCV10/PCV13) w krajach Ameryki Łacińskiej	<p>Przeszukane bazy: PubMed, Virtual Health Library, Scopus, SciELO, inne źródła elektroniczne; do 2016 r.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Metodyka badań:</u> badania obserwacyjne i interwencyjne</p> <p><u>Populacja:</u> dzieci i dorośli</p> <p><u>Interwencja:</u> szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV10, PCV13)</p> <p><u>Komparator:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> liczba przypadków, zgony i hospitalizacje z powodu IChP, zapalenia płuc, zapalenia opon mózgowych</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): jakościowa (IB)</p> <p>Źródła finansowania: GlaxoSmithKline GSK Biologicals SA</p>	<p>Do analizy włączono 8 badań obserwacyjnych i quasi-eksperymentalnych dotyczących szczepień przeciwko pneumokokom. Dane dotyczące pośredniego wpływu szczepień przeciwko pneumokokom u dorosłych raportowano w 4 z 8 włączonych badań. Potencjalne dowody występowania efektu populacyjnego szczepień przeciwko pneumokokom zidentyfikowano u dzieci, chociaż dowody wydają się mniej wiarygodne niż to donoszą badania z innych regionów, takich jak Europa i Ameryka Północna.</p> <p>Wnioski: Więcej badań z dłuższymi okresami obserwacji i bardziej szczegółowe dane z nadzoru epidemiologicznego w różnych grupach wiekowych, a także wzmocnienie systemu nadzoru w regionie byłyby cenne dla pomiaru i dokładnego raportowania wpływu szczepień w Ameryce Łacińskiej. Stosunkowo niska częstość występowania ocenianych zdarzeń przed szczepieniem w większości przypadków nie pozwalała na ilościowe określenie efektu pośredniego szczepień przeciwko pneumokokom, jednak znacznie zmniejszona częstość zdarzeń sugeruje, że skutki takie mogą rzeczywiście istnieć. Potrzebne są badania o większej liczbie próbie i dłuższym okresie obserwacji, aby udowodnić te efekty.</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
Fortanier 2019 [52]	Ocena skuteczności szczepionek przeciwko pneumokokom w zapobieganiu OZUŚ u dzieci w wieku do 12 lat	<p>Przegląd The Cochrane Collaboration</p> <p>Przeszukane bazy: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2019, Issue 3), Medline (przez Ovid; 1995 – 29.III.2019), Embase (1995 – 29.III.2019), CINAHL (2007 – 28.III.2019), LILACS (2007 – 28.III.2019), Web of Science (2007 – 28.III.2019), rejestry badań klinicznych</p> <p>Kryteria włączenia: <u>Metodyka badań:</u> RCT <u>Populacja:</u> dzieci w wieku do 12 lat <u>Interwencja:</u> szczepionki przeciwko pneumokokom <u>Komparator:</u> placebo, brak szczepienia / interwencji, inna szczepionka <u>Punkty końcowe:</u> OZUŚ niezależnie od przyczyny, OZUŚ wywołane przez jakikolwiek serotyp pneumokokowy, OZUŚ wywołane przez serotyp pneumokokowy zawarty w szczepionce, OZUŚ wywołane przez serotyp pneumokokowy niezawarty w szczepionce, OZUŚ wywołane przez serotyp reagujący krzyżowo, nawracające OZUŚ, profil bezpieczeństwa</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): jakościowa (IB)</p> <p>Źródła finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p>Do analizy włączono 11 RCT obejmujących łącznie 60 733 dzieci, w tym 2 badania dotyczące PCV10 (Synflorix), jedno dotyczące PCV11, a pozostałe PCV7. Nie odnaleziono badań oceniających ryzyko wystąpienia OZUŚ u dzieci zaszczepionych PCV13.</p> <p>Efektywność kliniczna PCV10 w populacji dzieci do 1 roku życia: PCV10 względem placebo/braku szczepienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie wpływa istotnie statystycznie na zmniejszenie ryzyka OZUŚ niezależnie od przyczyny (wskaźnik RRR wynosił 6% [95% CI: -6%; 17%] w badaniu FinIP (5 095 dzieci) oraz 15% [95% CI: -1%; 28%] w badaniu COMPAS (7 359 dzieci)) istotnie zmniejsza ryzyko OZUŚ wywołanego przez serotyp pneumokokowy (wskaźnik RRR =53% [95% CI: 16%; 74%] - COMPAS) istotnie zmniejsza ryzyko OZUŚ wywołanego przez serotyp pneumokokowy zawarty w szczepionce (wskaźnik RRR=70% [95% CI: 30%; 87%] - COMPAS) nie wpływa istotnie na zmniejszenie ryzyka OZUŚ wywołanego przez serotyp reagujący krzyżowo (wskaźnik RRR=29% [95% CI: -123%; 77%] - COMPAS) nie wpływa istotnie na zmniejszenie ryzyka OZUŚ wywołanego przez inne serotypy niż te zawarte w szczepionce (wskaźnik RRR=15% [95% CI: -153%; 71%] - COMPAS) <p>Wnioski: PCV10 i PCV7 u dzieci do 1. roku życia zmniejsza istotnie statystycznie ryzyko OZUŚ wywołanego przez zakażenie pneumokokowe. Wpływ szczepień na zmniejszenie ryzyka OZUŚ niezależnie od przyczyny jest niepewny. W porównaniu ze szczepionkami kontrolnymi zastosowanie PCV wiąże się ze wzrostem ryzyka łagodnych miejscowych reakcji w miejscu wkłucia (zaczernienie, obrzęk), gorączki oraz bólu i/lub tkliwości. Nie wykazano wpływu PCV na wzrost ryzyka cięższych reakcji miejscowych, gorączki lub poważnych zdarzeń niepożądanych uznanych za przyczynowo związane ze szczepieniem.</p>
McGirr 2019 [53]	Studium wykonalności porównania pośredniego za pomocą metaanalizy sieciowej szczepionki PCV10 i PCV13 w zakresie skuteczności eksperymentalnej i rzeczywistej	<p>Przeszukane bazy: Medline, Embase oraz Cochrane Central Registry of Controlled Trials (CENTRAL) do 17.V.2017 r.</p> <p>Kryteria włączenia: <u>Metodyka badań:</u> RCT oceniające skuteczność eksperymentalną, badania obserwacyjne oceniające skuteczność rzeczywistą PCV <u>Populacja:</u> dzieci w wieku do 5 lat <u>Interwencja:</u> szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV7, PCV10, PCV13) bez względu na dawkę i schemat <u>Komparator:</u> inna szczepionka, placebo, kohorta nieszczepiona <u>Punkty końcowe:</u> IChP ogółem i IChP wywołana serotypami szczepionkowymi</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): brak (IB)</p> <p>Źródła finansowania: GSK Biologicals SA</p>	<p>Do analizy włączono ogółem 26 publikacji, w tym 2 RCT (4 publikacje), 7 populacyjnych badań kohortowych i 14 badań kliniczno-kontrolnych (15 publikacji). Jakość badań była ogólnie dobra.</p> <p>Z uwagi na brak wspólnego komparatora, włączenie badań RCT do porównania sieciowego nie było możliwe. Badania różniły się znacznie pod względem metodyki, liczby zastosowanych dawek, schematów podawania i analizowanych podgrup. Zaobserwowano również niespójne i ograniczone dane w odnalezionych badaniach w zakresie charakterystyki włączonej populacji oraz statusu ekspozycji.</p> <p>Wnioski: Na podstawie dostępnych dowodów naukowych stwierdzono, że porównanie skuteczności (eksperymentalnej i rzeczywistej) szczepionek PCV10 i PCV13 nie jest możliwe, głównie z powodu braku badań RCT o wspólnym komparatorze oraz z uwagi na znaczną heterogeniczność pomiędzy odnalezionymi badaniami.</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
Oligbu 2016 [54]	Ocena stanu klinicznego, chorób współistniejących, dystrybucji serotypów oraz wyników dotyczących przypadków niepowodzenia szczepień przeciwko pneumokokom u dzieci	<p>Przeszukane bazy: Medline, Embase oraz Cochrane Library; do 30.IV.2016 r.</p> <p>Kryteria włączenia: Metodyka badań: badania obserwacyjne (kohortowe, kliniczno-kontrolne, serie przypadków), dane z nadzoru epidemiologicznego Populacja: dzieci w wieku do 5 lat Interwencja: szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV7, PCV10, PCV13) Komparator: nie dotyczy Punkty końcowe: IChP po podaniu 2 lub 3 dawek szczepienia podstawowego i/lub po dawce przypominającej Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): jakościowa (IB) Źródła finansowania: brak danych</p>	<p>Do analizy włączono 20 publikacji z udziałem łącznie 7 584 dzieci w wieku do 5 lat: 5 202 dzieci otrzymało 2 dawki, a następnie dawkę przypominającą (10 badań (68,6%)), 64 dzieci otrzymało 3 dawki bez dawki przypominającej (2 badania (0,8%)), a 2 318 dzieci otrzymało 3 dawki, a następnie dawkę przypominającą (8 badań (30,6%)). Zidentyfikowano 159 przypadków niepowodzenia szczepienia, co stanowi 2,1% [95%CI: 1,8%; 2,4%] zgłoszonych IChP. Większość przypadków raportowano po PCV7, 9 przypadków odnotowano po szczepieniu PCV13, a 1 przypadek po szczepieniu PCV10, 2 przypadki po szczepieniu PCV7+PCV10 oraz 4 przypadki po szczepieniu PCV7+PCV13. W większości badań nie opisano charakterystyki klinicznej pacjentów ani wyników terapii. Spośród 8 badań, w których raportowano choroby współistniejące 33/77 pacjentów (42,9%) było w grupie ryzyka. Główne serotypy związane z niepowodzeniem szczepienia to: 19F (51/128 przypadków ze znanym serotypem; 39,8%), 6B (33/128; 25,8%) i 4 (10/128; 7,8%). Tylko w 5 badaniach raportowano wyniki leczenia pacjentów, przy czym śmiertelność wyniosła 2,4% (2/85; [95% CI: 0,3; 8,5%]).</p> <p>Wnioski: PCV są wdrażane w krajowych programach szczepień od ponad dekady, jednak istnieje tylko kilka badań opisujących przypadki niepowodzenia tych programów. Niepowodzenie szczepienia PCV występuje rzadko, niezależnie od szczepionki czy schematu. Częstość występowania chorób współistniejących była wysoka wśród przypadków niepowodzenia szczepienia, ale wskaźnik śmiertelności był stosunkowo niski. Istnieje potrzeba bardziej systematycznego zgłaszania przypadków niepowodzenia szczepień w krajach o ustalonych programach szczepień przeciwko pneumokokom.</p>
Plosker 2014 [55]	Ocena efektywności eksperymentalnej i praktycznej, immunogenności oraz bezpieczeństwa PCV10 w populacji niemowląt i dzieci	<p>Przeszukane bazy: Medline, Embase, rejestry badań klinicznych, bazy danych; do 27.VIII.2014 r.</p> <p>Kryteria włączenia: Metodyka badań: preferowane duże badania z grupą kontrolną, prawidłowo zaprojektowane Populacja: dzieci w wieku do 5 lat Interwencja: PCV10 Komparator: brak danych / niezależnie od komparatora Punkty końcowe: IChP, zapalenie płuc, OZUŚ, nosicielstwo, pośredni efekt szczepień, immunogenność, bezpieczeństwo Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): jakościowa (IB) Źródło finansowania: brak zewnętrznego finansowania publikacji</p>	<p>Dowody dotyczące efektywności eksperymentalnej i praktycznej szczepień przeciwko pneumokokom szczepionką PCV10 w odniesieniu do zapobiegania zakażeniom pneumokokowym pochodzą z wielu źródeł, w tym RCT z podwójnie ślełą próbą, jak badanie COMPAS oraz FinIP, a także badań postmarketingowych. PCV10 zapewnia ochronę przed serotypami pneumokoków, które często odpowiedzialne są za choroby pneumokokowe u niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat. Podanie PCV10 wywołuje odpowiedź immunologiczną na serotypy szczepionkowe, w tym zdolność funkcjonalną wytworzonych przeciwciał i indukcję pamięci immunologicznej. Jak można było oczekiwać, ochrona przeciwko zapaleniu płuc i OZUŚ jest niższa niż przeciw IChP, gdyż wiele mikroorganizmów, innych niż szczepy pneumokokowe zawarte w szczepionce, może powodować zapalenie płuc i OZUŚ. Profil bezpieczeństwa i reaktywności PCV10 są podobne jak w przypadku innych skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom. W pracy wskazano wyniki badań postmarketingowych wskazujących na występowanie ochrony krzyżowej PCV10 przeciwko serotypowi 19A.</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
Shiri 2017 [56]	Ocena pośredniego efektu szczepień przeciwko pneumokokom	<p>Przeszukane bazy: Medline, Embase oraz Web of Science; do 6.I.2016 r. (aktualizacja publikacji przeglądu z 2013 r.)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p>Metodyka badań: badania quasi-eksperymentalne i badania obserwacyjne z lub bez grupy kontrolnej</p> <p>Populacja: osoby niezaszczepione po wprowadzeniu PCV do PSO</p> <p>Interwencja: szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV7, PCV10, PCV13)</p> <p>Komparator: wynik przed i po interwencji (w ramach badań lub pomiędzy nimi)</p> <p>Punkty końcowe: IChP ogółem, IChP wywołana przez serotypy szczepionkowe</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: <i>Policy Research Programme of the Department of Health, Anglia</i></p>	<p>Do analizy włączono 70 badań objętych poprzednim przeglądem i 172 badań dodatkowych, obejmujących 27 krajów o wysokim dochodzie i 7 krajów o średnim dochodzie.</p> <p>Przewidywany średni czas do osiągnięcia 90% zmniejszenia IChP wywołanej przez serotypy zawarte w PCV7 w grupie niezaszczepionych bez względu na wiek wyniósł 8,9 lat [95% CrI: 7,8–10,3] oraz 9,5 roku [95% CrI: 6,1–16,6] dla IChP wywołanej przez 6 dodatkowych serotypów zawartych PCV13, ale nie w PCV7. IChP spowodowana serotypami zawartymi w 23-walentnej pneumokokowej szczepionce polisacharydowej (PPV23) zmniejszała się w podobnym rocznym tempie u dorosłych w wieku 19–64 lat (RR= 0,85 [95% CrI: 0,75;0,95]) oraz w wieku 65 lat i starszych (0,87 [95% CrI:0,84; 0,90]). Nie odnotowano jednak żadnych zmian w grupie pacjentów niezaszczepionych w żadnej grupie wiekowej w odniesieniu do IChP wywołanej dodatkowymi 11 serotypami zawartymi w PPV23, ale nieobecnymi w PCV13. Zaobserwowano wzrost zachorowań wywołanych przez serotypy niezawarte ani w PPV23 ani w PCV13 w grupie wiekowej >65lat (RR=1,18 [95% CrI: 1,12; 1,25]).</p> <p>Wnioski: Populacyjne programy szczepień przeciwko pneumokokom u dzieci prowadzą od średniej do znacznej ochrony całej populacji w ciągu dekady. Ten pośredni efekt szczepień należy wziąć pod uwagę przy ocenie szczepień w starszych grupach wiekowych.</p>
Sings 2019 [57]	Ocena skuteczności rzeczywistej szczepionki PCV13 w odniesieniu do redukcji IChP wywołanej serotypem 3 u dzieci	<p>Przeszukane bazy: PubMed, Embase oraz Cochrane Library; do 14.VIII.2017 r.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p>Metodyka badań: prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne, badania kliniczno-kontrolne, RCT</p> <p>Populacja: dzieci</p> <p>Interwencja: PCV13</p> <p>Komparator: nia dotyczy</p> <p>Punkty końcowe: IChP wywołana przez serotyp 3</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: Pfizer, Inc</p>	<p>Do analizy włączono 4 opublikowane badania i 2 plakaty konferencyjne, w których przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności szczepionki PCV13 w podziale według serotypu pneumokoka odpowiedzialnego za zachorowanie.</p> <p>Wynik metaanalizy (przy zastosowaniu metody efektów losowych z uwagi na heterogeniczność wyników badań) w odniesieniu do redukcji IChP wywołanej serotypem 3 wskazuje, że skuteczność szczepienia (VE) wynosi 63,5% [95% CI: 37,3%; 89,7%].</p> <p>Analiza wrażliwości obejmująca wyniki z danych nieopublikowanych (plakaty konferencyjne) wskazują na skuteczność na poziomie 72,4% [95% CI: 56,7%; 88,0%].</p> <p>Wnioski: Wyniki metaanalizy danych pochodzących z badań kliniczno-kontrolnych wskazują, że szczepionka PCV13 zapewnia bezpośrednią ochronę przed IChP wywołaną serotypem 3 u dzieci.</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
Torres 2018 [58]	Ocena częstości występowania pozaszpitalnego zapalenia płuc u dorosłych w Europie oraz wpływu szczepienia u dzieci na te wskaźniki	<p>Przeszukane bazy: Pubmed; od 1.1.2010 do 31.10.2016 r.</p> <p>Kryteria włączenia: <u>Metodyka badań:</u> metaanalizy, przeglądy systematyczne, badania kliniczne, listy, badania obserwacyjne przeprowadzone w Europie <u>Populacja:</u> dorośli <u>Interwencja:</u> PCV13 <u>Komparator:</u> nie dotyczy / niezależnie od komparatora <u>Punkty końcowe:</u> pozaszpitalne zapalenie płuc, pokrycie szczepionkowe Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): jakościowa (IB) Źródło finansowania: Pfizer Inc.</p>	<p>Ogólny wskaźnik zapadalności na pozaszpitalne zapalenie płuc (CAP) wynosił 68-7000 na 100 tys., a częstość hospitalizowanych przypadków CAP niezależnie od przyczyny wynosiła 16–3581 na 100 tys. Zatem wskaźniki te są bardzo zróżnicowane.</p> <p>Zasadniczo częstość występowania CAP wzrasta wraz z wiekiem. Dostępne dane wskazują na większe obciążenie CAP wywołanym przez pneumokoki w grupach z chorobami współistniejącymi. Większość przypadków pneumokokowego CAP (30-78%) spowodowana była serotypami zawartymi w szczepionce PCV13; częstość występowania zapalenia płuc wywołanego przez serotypy specyficzne dla PCV13 zmniejszyła się po wprowadzeniu szczepień przeciwko pneumokokom do narodowych programów szczepień u dzieci.</p> <p>Brytyjskie dane wskazują na pośredni efekt szczepień populacyjnych u dzieci w zapobieganiu pneumokokowego CAP bez bakteriemii u dorosłych. Wyniki badania przeprowadzonego w Holandii (CAPITA) wskazują, że PCV13 u dorosłych w wieku ≥ 65 lat pozwala uzyskać skuteczność na poziomie 45,5% ([95%CI: 21,8; 62,5]; $p < 0,001$) w zapobieganiu CAP wywołanym przez serotypy zawarte w PCV13, 45% ([95%CI 14,2; 65,3; $p < 0,001$) w zapobieganiu CAP bez bakteriemii wywołanym przez serotypy zawarte w PCV13 oraz 75% ([95%CI: 41,4; 90,8]; $p < 0,001$) w zapobieganiu IChP wywołanej przez serotypy szczepionkowe.</p> <p>Wnioski: Pomimo zastosowania 23-walentnej szczepionki przeciw pneumokokom, zaobserwowano znaczne obciążenie pneumokokowym CAP w Europie, w szczególności u starszych osób z chorobami współistniejącymi. Dane z nadzoru epidemiologicznego wskazujące na wielkość obciążenia chorobą znacznie różnią się w zależności od kraju. Pneumokokowe CAP musi być bardzo dokładnie monitorowane ze względu na możliwy efekt zastosowanych szczepień.</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
Vadlamudi 2019 [59]	Ocena wpływu szczepień populacyjnych u dzieci szczepionką PCV13 na częstość występowania IChP u dorosłych (pośredni efekt szczepień)	<p>Przeszukane bazy: PubMed, Medline, Embase oraz Cochrane Clinical Trial Registry; do V.2017 r.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Metodyka badań:</u> prospektywne i retrospektywne badania kohortowe, badania kliniczno-kontrolne, badania ekologiczne, dane z nadzoru epidemiologicznego, RCT</p> <p><u>Populacja:</u> osoby dorosłe</p> <p><u>Interwencja:</u> PCV13</p> <p><u>Komparator:</u> okres przed wprowadzeniem PCV13 do PSO</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> IChP, choroba nieinwazyjna, hospitalizacja, umieralność</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p>Do analizy włączono 29 badań obserwacyjnych o populacji łącznej 2 033 961 osób, a także 1 badanie RCT.</p> <p>Znacząco niższe wskaźniki IChP u dorosłych w wieku <65 lat obserwowano po wprowadzeniu PCV13 do PSO u dzieci (IRR (<i>Incidence Rate Ratio</i>)=0,78 [95% CI: 0,72; 0,85]). U pacjentów w wieku ≥65 lat również zaobserwowano istotny statystycznie spadek częstości IChP (IRR=0,86 [95% CI: 0,81; 0,91]).</p> <p>Niższe wskaźniki obserwowano zarówno w przypadku IChP wywołanej przez serotypy zawarte w PCV7 (IRR= 0,45 [95% CI: 0,38; 0,54]), jak i przez serotypy zawarte w PCV13 (IRR= 0,60 [95% CI: 0,54; 0,68]).</p> <p>Zaobserwowano natomiast znaczny wzrost częstości IChP wywołanej przez serotypy nieszczepionkowe (IRR= 1,10 [95% CI: 1,04; 1,17]), szczególnie wśród osób w wieku ≥65 lat (IRR=1,20 [95% CI: 1,11; 1,29]).</p> <p>Wnioski: Zastosowanie PCV13 w programach populacyjnych szczepień u dzieci miało umiarkowany wpływ na zmniejszenie ogólnej liczby IChP oraz IChP wywołanej serotypami szczepionkowymi, ale odnotowano znaczny wzrost liczby przypadków IChP wywołanej przez serotypy nieszczepionkowe wśród dorosłych, szczególnie u osób w wieku powyżej 65 lat.</p>

Tabela 3. Ocena wiarygodności przeglądów systematycznych dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepionek przeciwko pneumokokom z zastosowaniem skali AMSTAR

Pytanie	Alicino 2017	Balsells 2017	Chalmers 2016	Ciapponi 2017	de Oliveira 2016	DeAntonio 2019	Fortainer 2019	McGirr 2019	Oligbu 2016	Plosker 2014	Shiri 2017	Sings 2019	Torres 2018	Vadlamundi 2019
1. Czy przegląd (pytanie badawcze, kryteria włączenia) zaprojektowano <i>a priori</i> ?	bd	bd	tak	bd	tak	bd	tak	bd	bd	bd	bd	bd	bd	tak
2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone (przeprowadzone przez co najmniej dwóch analityków pracujących niezależnie; konsensus przy rozbieżnościach)?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	bd	tak	tak	tak	tak
3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury (przeszukanie co najmniej dwóch baz elektronicznych; podanie źródeł i daty przeszukania oraz słów kluczowych / strategii wyszukiwania)?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak
4. Czy status publikacji (tj. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia (przeszukanie niezależnie od typu publikacji; wskazanie czy wykluczone zostały publikacje z powodu np. typu/języka publikacji lub statusu publikacji)?	bd	nie	nie	tak	tak	tak	tak	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie
5. Czy przedstawiono wykaz (listę) badań włączonych oraz badań wykluczonych?	tak	tak	nie	nie	tak	nie	tak	nie	tak	nie	nie	nie	nie	nie
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak	tak	tak
7. Czy dokonano i przedstawiono ocenę jakości badań włączonych do przeglądu?	tak	nie	nie	tak	tak	nie	tak	tak	nie	nie	tak	tak	nie	tak
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków z przeglądu?	nie	nie	nie	nie	nie	nie	tak	tak	nie	nie	tak	nie	nie	nie
9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania syntezy / metaanalizy wyników?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacji (<i>publication bias</i>)?	nie	nie	nie	nie	nie	nie	tak	nie	nie	nie	tak	nie	nie	tak
11. Czy uwzględniono / opisano konflikt interesów oraz źródła finansowania?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak	tak	tak	tak	tak
Ocena	7/11	6/11	6/11	7/11	9/11	6/11	11/11	7/11	5/11	4/11	7/11	6/11	4/11	8/11

7. Charakterystyka i ocena wiarygodności eksperymentalnych badań klinicznych uwzględnionych w analizie

7.1. Charakterystyka badań dla porównania bezpośredniego PCV10 vs brak szczepienia przeciwko pneumokokom

W ramach systematycznego przeszukania baz danych odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne (badanie *FinIP* oraz *COMPAS*), w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki przeciwko pneumokokom Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych u zdrowych dzieci w wieku od 6 tygodni do 6 miesięcy (w pracy *FinIP* zaprezentowano również wyniki dla starszych dzieci). W badaniu *FinIP* oceniano efektywność praktyczną (*effectiveness*) szczepionki Synflorix® (Tabela 6-Tabela 7), natomiast w badaniu *COMPAS* oceniano efektywność eksperymentalną (*efficacy*) (Tabela 8-Tabela 9) tego produktu leczniczego. Profil bezpieczeństwa szczepionki Synflorix® względem braku szczepienia przeciwko pneumokokom oceniono dodatkowo w 5 innych randomizowanych badaniach klinicznych (Lagos 2011, Dicko 2011, Lalwani 2012, Iwata 2015, Huu 2013) (Tabela 10-Tabela 19).

Badanie *FinIP* przeprowadzono w Europie (Finlandia), badanie *COMPAS* w Ameryce Łacińskiej (Argentyna, Panama, Kolumbia), badanie Lagos 2011 w Chile, a Dicko 2011 w Afryce, natomiast 3 pozostałe prace w Azji (Indie, Wietnam, Japonia).

Oceny skuteczności (populacja TVC) dokonano w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące w badaniu *FinIP* i od 31 do 33 miesięcy w pracy *COMPAS* (w zależności od punktu końcowego). Występowanie spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych (miejscowych i uogólnionych) oceniano w okresie 4 lub 8 dni po podaniu każdej z dawek szczepienia w zależności od badania. W pracach raportowano także niespodziewane zdarzenia niepożądane występujące do 31 dni po podaniu każdej z dawek szczepionki, z kolei ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano w całym okresie trwania badania.

We wszystkich 7 pracach zastosowano schemat szczepienia pierwotnego obejmujący trzy dawki, które podawano w odstępach 1-miesięcznych (*FinIP*, Dicko 2011, Lalwani 2012, Iwata 2015, Huu 2013) lub 2-miesięcznych (*COMPAS*, Lagos 2011). Dawkę uzupełniającą podano natomiast nie wcześniej niż w 11. miesiącu życia dziecka, z wyjątkiem pracy Huu 2013, gdzie nie podano dawki uzupełniającej. W pracy *FinIP* dodatkowo uczestniczyły niemowlęta szczepione w schemacie 2+1, gdzie dawki w ramach szczepienia pierwotnego podawano w odstępach 2-miesięcznych, a dawkę uzupełniającą po minimum 4 miesiącach od drugiej dawki szczepienia pierwotnego, jednak nie wcześniej niż w 11. miesiącu życia dziecka.

W tabelach poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące odnalezionych prac (Tabela 4) oraz podsumowanie wyników oceny jakości badań (Tabela 5), natomiast w kolejnych tabelach (Tabela 6 - Tabela 19) przedstawiono szczegółową charakterystykę badań klinicznych, a także ocenę poziomu wiarygodności odnalezionych doniesień naukowych.

Tabela 4. Charakterystyka RCT dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Liczba osób	Średnia wieku [tyg.]		% chłopców		Podtyp badania*	Ocena#
				Synflorix®	Grupa kontrolna	Synflorix®	Grupa kontrolna		
FinIP	Zdrowe dzieci w wieku 6 tyg. – 6 mies.	do 25 mies.	10 273 (PCV10 3+1) vs 10 054 (PCV10 2+1) vs 10201 (grupa kontrolna)	14 (3+1) 14 (2+1)	14 (3+1) 14 (2+1)	49,8 (3+1) 51,6 (2+1)	51,6 (3+1) 50,7 (2+1)	IIA	5/5
COMPAS	Zdrowe dzieci w wieku 6 tyg. – 16 tyg.	do 33 mies.	11 875 vs 11 863	9,2	9,2	50,9	51,1	IIA	4/5
Lagos 2011	Zdrowe dzieci w wieku 6 tyg. – 12 tyg.	do 5 mies.	119 vs 121	8,4	8,4	49,6	48,8	IIA	3/5
Dicko 2011	Zdrowe dzieci w wieku 6 tyg. – 10 tyg.	do 3 mies.	239 vs 118	7,1	7,0	50,2	47,5	IIA	3/5
Lalwani 2012	Zdrowe dzieci w wieku 6 tyg. – 10 tyg.	do 3 mies.	240 vs 120	6,7	6,7	54,6	46,6	IIA	3/5
Iwata 2015	Zdrowe dzieci w wieku 3 mies.	do 15 mies.	237 vs 123	13,6	13,5	50,6	52,0	IIA	2/5
Huu 2013	Zdrowe dzieci w wieku 6 tyg. – 12 tyg.	do 3 mies.	199 vs 99	8,8	8,7	53,3	62,6	IIA	3/5

* - zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii przedstawioną w wytycznych AOTMiT; # - ocena wiarygodności w skali Jadad

Tabela 5. Podsumowanie wyników oceny jakości badań randomizowanych włączonych do przeglądu dla porównania PCV10 vs brak szczepienia

Rodzaj błędu	FinIP	COMPAS	Lagos 2011	Dicko 2011	Lalwani 2012	Iwata 2015	Huu 2013
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	+	+	?	+	+	+	+
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	?	+	?	-	-	-	-
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	?	+	?	-	-	-	-
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	-	+	+	?	+	+	+
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	+	+	+	+	+	+	+
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	+	+	+	+	+	+	+

Tabela 6. Charakterystyka badania *FinIP*

Badanie <i>FinIP</i> [60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71]	
Rodzaj badania: RCT, PCV10 vs brak szczepienia przeciwko pneumokokom (HBV lub HAV) (badanie typu <i>superiority</i>)	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdrowe dziecko w wieku od 6 tyg. do 18 mies. brak wcześniejszego szczepienia przeciw pneumokokom, zapaleniu wątroby typu A lub B pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów 	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze szczepienie z zastosowaniem zarejestrowanej lub niezarejestrowanej / eksperymentalnej szczepionki przeciw pneumokokom lub zapaleniu wątroby typu A lub B lub planowanie jej zastosowania w trakcie udziału w badaniu nadwrażliwość na jakikolwiek składnik zastosowanych szczepionek lub neomycynę jakiegokolwiek medyczne przeciwwskazania dotyczące rutynowych szczepień
Metodyka badania	
Cel badania / hipoteza badawcza	<p>Głównym celem badania była ocena różnic pomiędzy PCV10 (schemat 3+1) a grupą kontrolną (brak szczepienia przeciwko pneumokokom) w odniesieniu do zapobiegania IChP wywołanej przez serotypy zawarte w szczepionce (serotypy szczepionkowe) u niemowląt (dzieci, które otrzymały co najmniej 1 dawkę szczepienia przed 7. mies. życia).</p> <p>Celem badania była również ocena skuteczności schematu 2+1 względem braku szczepienia przeciwko pneumokokom dla wskazanego powyżej punktu końcowego w tej samej grupie wiekowej dzieci.</p>
Procedura przypisania osób do grupy/metoda randomizacji/stratyfikacja	Randomizacja klasterowa/prawidłowa/stratyfikacja ze względu na liczbę urodzeń w klasterze (powyżej i poniżej średniej), klasterzy włączone przez TAUVRC (50 z 78 klasterów), lokalizacje klastera (teren wiejski, zurbanizowany)
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie próby (badacz i pacjent)
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5
Analiza wyników	<p>Skuteczność: ITT (wszystkie dzieci, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki), PP (dzieci, u których protokół badawczy nie został naruszony)</p> <p>Bezpieczeństwo: ITT</p>
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	<p>PCV10 (schemat 3+1): 0,0% (2 – nie otrzymały żadnej dawki szczepienia)</p> <p>PCV10 (schemat 2+1): 3,3% (1 – nie otrzymały żadnej dawki szczepienia, 502 – błąd randomizacji)</p> <p>Komparator (schemat 3+1): 10,5% (4 – nie otrzymały żadnej dawki szczepienia, 879 – błąd randomizacji)</p> <p>Komparator (schemat 2+1): 0,0% (1 – utrata dokumentacji)</p>
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (666 ośrodków); Finlandia
Źródła finansowania badania/konflikt interesów	Badanie sfinansowane przez GlaxoSmithKline Biologicals i National Institute for Health and Welfare, Finland/część autorów pobierała honoraria lub otrzymywała granty od firmy GSK, część autorów to pracownicy firmy GSK

Badanie FinIP [60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71]

Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> • IChP spowodowana serotypem zawartym w szczepionce PCV10 • IChP ogółem • zapalenie płuc • zapalenie płuc z widocznymi naciekami na zdjęciu RTG (według kryteriów WHO) • zapalenie płuc z lub bez zagęszczenia pęcherzykowego/wysiękiem opłucnowym (według kryteriów WHO) • zapalenie płuc z widocznymi naciekami na zdjęciu RTG (według kryteriów WHO) • potwierdzone zapalenie płuc • tympanostomia • antybiotykoterapia • zakażenie górnych i dolnych dróg oddechowych, w tym ostre zapalenie ucha środkowego • immunogenność • profil bezpieczeństwa
--	---

Charakterystyka populacji

	PCV10 (schemat 3+1)	PCV10 (schemat 2+1)	Komparator (schemat 3+1)	Komparator (schemat 2+1)	p
Liczba osób	15 879 (ITT)	15 368 (ITT)	8 443 (ITT)	7 676 (ITT)	ND
Wiek (w tyg.) podczas podania 1 dawki szczepionki – średnia (zakres)	14 (6–31)	14 (4–30)	14 (6–30)	14 (6–30)	bd
Liczba (%) osób z masą urodzeniową <2 500 g	329 (3,2)	383 (3,8)	209 (4,2)	165 (3,1)	bd
Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej	bd	bd	bd	bd	bd
Liczba (%) chłopców	5 119 (49,8)	5 172 (51,4)	2 549 (51,6)	2 664 (50,7)	bd
Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki	9 936 (96,7)	9 899 (98,5)	4 808 (97,3)	5 220 (99,3)	bd

Charakterystyka procedur/schemat szczepienia

Interwencja	Synflorix [®] domięśniowo w schemacie 3+1 lub 2+1 u niemowląt w wieku od 6 tyg. do 6 mies.
Komparator	Engerix [®] -B - szczepionka przeciw zapaleniu wątroby typu B lub Havrix [®] 720 Junior - szczepionka przeciw zapaleniu wątroby typu A domięśniowo w schemacie 3+1 lub 2+1.
Okres obserwacji	25 miesięcy dla niemowląt, 28 miesięcy dla szczepień wychwytyjących

Dodatkowe informacje/uwagi

Charakterystyka populacji jest przedstawiona dla podgrupy niemowląt w wieku od 6 tyg. do 6 mies. życia. U dzieci starszych w wieku 7-11 mies. Synflorix[®] podawano w schemacie 2+1, a w wieku 12-18 mies. w schemacie 2+0. Szczepionkę Engerix[®]-B podawano dzieciom w wieku poniżej 12 mies. przy pierwszym szczepieniu. Szczepionkę Havrix[®] 720 Junior podawano dzieciom w wieku 12-18 mies. przy pierwszym szczepieniu. W schemacie 3-dawkowym (odstęp co najmniej 8 tyg. między dawkami w szczepieniu podstawowym), w schemacie 4-dawkowym (odstęp co najmniej 4 tyg. między dawkami w szczepieniu podstawowym), dawka uzupełniająca co najmniej 4 miesiące po 3 dawce i nie wcześniej niż w 11. miesiącu życia. Badanie oceniające efektywność praktyczną szczepienia.

Tabela 7. Ocena badania *FinIP* za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	<p>Niskie</p> <p>Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo. Centralny ośrodek randomizacji.</p> <p><i>“Clusters were randomized (2:2:1: 1: PHiD-CV 3+1, PHiD-CV 2+1, control 3+1, control 2+1) using a blocking scheme, stratified according to cluster size (below/ above average), urbanity (urban/rural), and Tampere University Vaccine Research Centre trial enrolment”</i></p> <p><i>“For nested study participants, individual randomization codes were used, aligned with cluster randomization based on place of residence”</i></p>
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	<p>Niejasne</p> <p>Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie. Brak szczegółów.</p>
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	<p>Niejasne</p> <p>Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie. Brak szczegółów.</p>
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	<p>Wysokie</p> <p>Duża utrata z badania spowodowana błędem w procedurze randomizacyjnej.</p>
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	<p>Niskie</p> <p>Przedstawiono wyniki dla wszystkich zaplanowanych p. końcowych</p>
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	<p>Niskie</p> <p>Nie zidentyfikowano</p>

Tabela 8. Charakterystyka badania COMPAS

Badanie COMPAS [72,73,74]	
Rodzaj badania: RCT, PCV10 vs brak szczepienia przeciwko pneumokokom (HBV) (badanie typu <i>superiority</i>)	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> niemowlęta w wieku 6-16. tyg. w chwili podania pierwszej dawki; dzieci przedwcześnie urodzone, osiągające chronologiczny wiek od 8 do 16 tyg. w chwili podania pierwszej dawki mogły zostać włączone do badania osoby mieszkające na terenie objętym systemem nadzoru występowania pozaszpitalnego zapalenia płuc, IChP oraz OZUŚ pisemna zgoda rodzica/opiekuna na udział dziecka w badaniu brak problemów zdrowotnych dzieci, których rodzice/opiekunowie w opinii badaczy będą wypełniać wymagania protokołu badania 	<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie jakichkolwiek badanych lub niezarejestrowanych leków, bądź planowanie ich stosowania w okresie obserwacji stosowanie lub planowanie stosowania jakichkolwiek badanych lub niezarejestrowanych szczepionek innych niż szczepionka badana wcześniejsze szczepienie przeciwko: błonicy, tężcowi, krztuścowi, <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i/lub <i>Streptococcus pneumoniae</i> (dopuszczone jest podanie szczepionek lokalnie rekomendowanych w chwili urodzenia dziecka, jednak powinny być one podane co najmniej 1 miesiąc przed podaniem pierwszej dawki szczepionki badanej; dopuszczalne jest podanie również innych lokalnie rekomendowanych szczepionek, nawet jeśli są one podawane równocześnie z przyjęciem szczepionki badanej) wcześniejsze szczepienie lub planowanie szczepienia inną szczepionką przeciw pneumokokową (np. Prevenar®) występowanie w wywiadzie chorób alergicznych lub reakcji alergicznych na którykolwiek składnik szczepionki występowanie w wywiadzie zaburzeń neurologicznych lub napadów padaczkowych występowanie choroby o ostrym przebiegu w chwili rekrutacji do badania w Kolumbii: niemowlęta z niską masą urodzeniową (<2 500 g)
Metodyka badania	
Cel badania / hipoteza badawcza	Głównym pierwszorzędowym celem badania była ocena skuteczności szczepionki PCV10 (schemat 3+1) w zapobieganiu pierwszemu epizodowi bakteriologicznie potwierdzonego pozaszpitalnego zapalenia płuc w okresie następującym po 2 tyg. od podania 3 dawki szczepionki w kohorcie ATP. Badanie zaprojektowano, aby wykazać 20% skuteczność szczepień (VE) na koniec badania, ale dopuszczono również wcześniejsze wnioskowanie na temat skuteczności w przypadku uzyskania wyższej skuteczności w ramach analizy wstępnej (<i>interim analysis</i>). Dodatkowo głównym drugorzędowym celem badania była ocena skuteczności PCV10 w odniesieniu do zapobiegania potwierdzonemu klinicznie OZUŚ. Ocena skuteczności szczepień w zapobieganiu IChP oraz ocena skuteczności szczepień w zapobieganiu innym przypadkom zapalenia płuc oraz OZUŚ były kolejnymi drugorzędowymi celami badania.
Procedura przypisania osób do grupy/metoda randomizacji/stratyfikacja	Randomizacja/metoda blokowa, centralna przy użyciu oprogramowania SAS i SBIR/brak
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie próby (wszyscy uczestnicy badania)
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe
Podtyp badania wg Wytucznych AOTMiT	IIA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	4
Analiza wyników	Skuteczność: ITT (wszystkie dzieci, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki), PP (dzieci, które otrzymały min. 3 dawki szczepienia podstawowego i był z nimi kontakt po 2 tygodniach od podania 3 dawki) Bezpieczeństwo: ITT (wszystkie dzieci)
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	PCV10: 0,3% (34 – małe rodzice, 1- choroba psychiczna rodziców, 1- niska masa urodzeniowa) Komparator: 0,4% (43 – małe rodzice, 1- choroba psychiczna rodziców, 1- niska masa urodzeniowa)

Badanie COMPAS [72,73,74]			
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (42 ośrodki); Argentyna, Panama, Kolumbia		
Źródła finansowania badania/konflikt interesów	Badanie sfinansowane przez firmę GlaxoSmithKline Biologicals/część autorów pobierała honoraria lub otrzymała granty od firmy GSK, część autorów to pracownicy firmy GSK		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> • IChP • zapalenie płuc • ostre zapalenie ucha środkowego • nosicielstwo • zużycie antybiotyków • immunogenność • profil bezpieczeństwa 		
Charakterystyka populacji			
	PCV10 (schemat 3+1)	Komparator (schemat 3+1)	P
Liczba osób	11 875 (ITT)	11 863 (ITT)	ND
Wiek (w tyg.) podczas 1 dawki szczepionki – średnia (SD)	9,2 (1,9)	9,2 (1,9)	bd
Liczba (%) osób z masą urodzeniową <2 500 g	bd	bd	bd
Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej	6 757 (56,9%)	6 751 (56,9%)	bd
Liczba (%) chłopców	6 049 (50,9%)	6 062 (51,1%)	bd
Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki	bd	bd	bd
Charakterystyka procedur/schemat szczepienia			
Interwencja	Synflorix® podawany ze szczepionką Infanrix hexa® (DTPa-HBV-IPV/Hib) lub Infanrix® - IPV/Hib (DTP+IPV+Hib) domięśniowo w schemacie 3+1 w 2., 4., 6. miesiącu życia i między 15.-18. mies. życia (dawka uzupełniająca)		
Komparator	Engerix®-B - szczepionka przeciw zapaleniu wątroby typu B lub Havrix® - szczepionka przeciw zapaleniu wątroby typu A podawana ze szczepionką Infanrix hexa® (DTPa-HBV-IPV/Hib) lub Infanrix® - IPV/Hib (DTP+IPV+Hib) domięśniowo w schemacie 3+1 w 2., 4., 6. miesiącu życia i między 15.-18. mies. życia (dawka uzupełniająca)		
Okres obserwacji	33 mies. dla oceny ryzyka zapalenia płuc/IChP, 31 mies. dla oceny ryzyka OZUŚ w analizie ITT		
Dodatkowe informacje/uwagi			
26 pacjentów zostało poinformowanych przez badacza odpowiedzialnego za monitorowanie bezpieczeństwa, jakie szczepienie / interwencja została u nich zastosowana z uwagi na stan kliniczny (23 osoby) lub podejrzenie nieoczekiwanych ciężkich NOP.			

Tabela 9. Ocena badania COMPAS za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	<p>Niskie</p> <p>Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo. Centralny ośrodek randomizacji.</p> <p><i>“The randomization list was generated by the sponsor using a standard SAS (SAS Institute) program and was used to number the vaccines. A randomization blocking scheme was used to ensure that balance between treatment groups was maintained”</i></p> <p><i>“Vaccine allocation at each site was performed using a central randomization system on the Internet (SBIR, GlaxoSmithKline Vaccines), and treatment was concealed from all study personnel”</i></p>
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	<p>Niskie</p> <p>Szczepionki zostały ponumerowane przez sponsora, a przydział do grupy został ukryty przed personelem badawczym. Wystąpiły niewielkie różnice w wyglądzie szczepionki, ale szczepionki zostały przygotowane i podane przez personel, który nie wziął udziału w badaniu.</p>
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	<p>Niskie</p> <p>Szczepionki zostały ponumerowane przez sponsora, a przydział do grupy został ukryty przed personelem badawczym. Wystąpiły niewielkie różnice w wyglądzie szczepionki, ale szczepionki zostały przygotowane i podane przez personel, który nie wziął udziału w badaniu.</p>
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	<p>Niskie</p> <p>Prawie wszystkie zrandomizowane dzieci zostały włączone do analizy ITT.</p>
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	<p>Niskie</p> <p>Przedstawiono wyniki dla wszystkich zaplanowanych p. końcowych</p>
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	<p>Niskie</p> <p>Nie zidentyfikowano</p>

Tabela 10. Charakterystyka badania Lagos 2011

Badanie Lagos 2011 [75,76,77]			
Rodzaj badania: RCT, PCV10 vs brak szczepienia przeciwko pneumokokom (HAV) (badanie typu <i>superiority</i>)			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak wcześniejszego szczepienia przeciwko pneumokokom • pierwsze szczepienie w 6.-12. tyg. życia • dziecko zdrowe, urodzone w 36.-42. tyg. ciąży • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów 		<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci wcześniej szczepione przeciw błonicy, tężecowi, krztuścowi, polio, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B lub typu A, chorobom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typu b i/lub <i>Streptococcus pneumoniae</i>, lub które chorowały w przeszłości lub obecnie chorują na powyższe schorzenia • stosowanie eksperymentalnego leku lub szczepionki w okresie 30 dni przed włączeniem do badania lub planowane jego zastosowanie w trakcie trwania badania • stosowanie lub planowanie zastosowania szczepionki nieprzewidzianej w protokole badania w ciągu 1 miesiąca przed włączeniem do badania i w czasie trwania badania 	
Metodyka badania			
Cel badania / hipoteza badawcza	Ocena profilu bezpieczeństwa (pierwszorzędowy punkt końcowy) i immunogenności (drugorzędowy punkt końcowy) szczepionki PCV10 podawanej w ramach szczepień podstawowych w schemacie 3+1 oraz w ramach szczepień wyjątkowych w schemacie dwudawkowym w Chile.		
Procedura przypisania osób do grupy/metoda randomizacji/stratyfikacja	Randomizacja/bd/bd		
Zaślepienie próby	podwójne (badacz i pacjent)		
Ukrycie kodu alokacji	bd		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMIT	IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	3		
Analiza wyników	<p>Immunogenność: ITT (wszystkie dzieci, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki), PP (dzieci, u których dostępne są wyniki dotyczące immunogenności)</p> <p>Bezpieczeństwo: ITT</p>		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	<p>PCV10 (schemat 3+1): 1,7% (2 – brak wyników)</p> <p>HAV (schemat 3+1): 4,1% (1 – zastosowanie niedozwolonych leków, 2 – <i>non-compliance</i>, 1 - brak wyników)</p>		
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (10 ośrodków); Chile		
Źródła finansowania badania/konflikt interesów	Badanie sfinansowane przez GlaxoSmithKline Biologicals/część autorów pobierała honoraria lub otrzymywała granty od firmy GSK, część autorów to pracownicy firmy GSK		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> • immunogenność • profil bezpieczeństwa 		
Charakterystyka populacji			
	PCV10 (schemat 3+1)	Komparator (schemat 3+1)	p
Liczba osób	119 (ITT)	121 (ITT)	ND
Wiek (w tyg.) – średnia (SD)	8,4 (1,25)	8,4 (1,22)	NS
Liczba (%) osób z masą urodzeniową <2 500 g	bd	bd	bd
Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej	119 (100)	120 (99,2)	NS
Liczba (%) chłopców	59 (49,6)	59 (48,8)	NS

Badanie Lagos 2011 [75,76,77]			
Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki	bd	bd	bd
Charakterystyka procedur/schemat szczepienia			
Interwencja	Synflorix [®] podawany ze szczepionką Infanrix hexa [®] (DTPa-HBV-IPV/Hib) domięśniowo w schemacie 3+1 w 2, 4, 6 i między 20. a 23. mies. życia,		
Komparator	Havrix [®] - podawany ze szczepionką Infanrix hexa [®] (DTPa-HBV-IPV/Hib) domięśniowo w schemacie 3+1 w 2, 4, 6 i między 18. a 21. mies. życia + 2 dawki Synflorix [®] w ramach szczepień wyłapujących między 18. a 21. mies. życia i 20. a 23. mies. życia,		
Okres obserwacji	1 miesiąc po zakończeniu szczepienia podstawowego (łącznie 5 miesięcy)		
Dodatkowe informacje/uwagi			
W II fazie badania porównano immunogenność i bezpieczeństwo u pacjentów, którzy otrzymali dawkę uzupełniającą do tych, którzy otrzymali szczepienie wyłapujące (2 dawki szczepionki Synflorix [®]), wyniki tej fazy badania nie były przedmiotem zainteresowania niniejszej analizy.			

Tabela 11. Ocena badania Lagos 2011 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	Niejasne Badanie zgłoszono jako randomizowane, ale nie przedstawiono szczegółów dotyczących procesu randomizacji. Brak szczegółów dotyczących ukrycia kodu alokacji
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niejasne Brak szczegółów
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	Niejasne Brak szczegółów
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	Niskie Niewielka utrata z badania wraz z podaniem przyczyn
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	Niskie Przedstawiono wyniki dla wszystkich zaplanowanych p. końcowych
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	Niskie Nie zidentyfikowano

Tabela 12. Charakterystyka badania Dicko 2011

Badanie Dicko 2011 [78,79,80]			
Rodzaj badania: RCT, PCV10 vs brak szczepienia przeciwko pneumokokom (badanie typu <i>superiority</i>)			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • brak wcześniejszego szczepienia przeciwko pneumokokom • pierwsze szczepienie w 6.-10. tyg. życia • brak jakichkolwiek chorób przed włączeniem do badania • pisemna zgoda na udział w badaniu rodziców/prawnych opiekunów 		<u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • brak danych 	
Metodyka badania			
Cel badania / hipoteza badawcza	Ocena immunogenności, reaktywności i bezpieczeństwa szczepionki PCV10 podawanej w schemacie 3+1 na terenie Afryki Subsaharyjskiej		
Procedura przypisania osób do grupy/metoda randomizacji/stratyfikacja	Randomizacja/metoda blokowa (przy wykorzystaniu programu SAS)/bd		
Zaślepienie próby	brak		
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe		
Podtyp badania wg Wytucznych AOTMiT	IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	3		
Analiza wyników	immunogenność: ITT (wszystkie dzieci, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki), PP (dzieci, u których dostępne są wyniki dotyczące immunogenności i u których protokół badawczy nie został naruszony) Bezpieczeństwo: ITT		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	PCV10 (schemat 3+1): 9,2% (8 – brak wyników po 3 dawce, 6 – błąd randomizacji, 6 – naruszenie protokołu, 2 - zastosowanie niedozwolonych leków) HAV (schemat 3+1): 5,1% (2 – brak wyników po 3 dawce, 2 – naruszenie protokołu, 2 - zastosowanie niedozwolonych leków)		
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (2 ośrodki); Nigeria, Mali		
Źródła finansowania badania/konflikt interesów	Badanie sfinansowane przez GlaxoSmithKline Biologicals/część autorów pobierała honoraria lub otrzymywała granty od firmy GSK, część autorów to pracownicy GSK		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> • immunogenność • profil bezpieczeństwa 		
Charakterystyka populacji			
	PCV10 (schemat 3+1)	Komparator (schemat 3+1)	P
Liczba osób	239 (ITT)	118 (ITT)	ND
Wiek (w tyg.) – średnia (SD)	7,1 (1,15)	7,0 (1,18)	NS
Liczba (%) osób z masą urodzeniową <2 500 g	bd	bd	bd
Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej	0 (0)	0 (0)	NS
Liczba (%) chłopców	120 (50,2)	56 (47,5)	NS
Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki	bd	bd	bd
Charakterystyka procedur/schemat szczepienia			
Interwencja	Synflorix® podawany ze szczepionką Zilbrix® (DTPw-HBV/Hib) domięśniowo i Polio Sabin® (OPV) doustnie w schemacie 3+1 w 6, 10, 14 + Synflorix® między 15. a 21. mies. życia		

Badanie Dicko 2011 [78,79,80]	
Komparator	Zilbrix® (DTPw-HBV/Hib) domięśniowo i Polio Sabin® (OPV) doustnie w schemacie 3+1 w 6, 10, 14 i pomiędzy 15. a 21. mies. życia + 2 dawki Synflorix® w ramach szczepień wyłapujących między 15. a 21. mies. życia i 17. a 23. mies. życia
Okres obserwacji	1 miesiąc po zakończeniu szczepienia podstawowego (łącznie 3 miesiące)
Dodatkowe informacje/uwagi	
W II fazie badania porównano immunogenność i bezpieczeństwo u pacjentów, którzy otrzymali dawkę uzupełniającą Synflorix® do tych, którzy otrzymali szczepienie wychwytnące (2 dawki szczepionki Synflorix®), wyniki tej fazy badania nie były przedmiotem niniejszej analizy.	

Tabela 13. Ocena badania Dicko 2011 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	Niskie Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo, przy zastosowaniu programu SAS. Centralny ośrodek randomizacji. <i>“A randomization list generated at GSK Biologicals, Rixensart, using a standard SAS® program was used to number the vaccines with a blocking scheme to ensure that balance between treatment groups was maintained.”</i>
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Wysokie Brak zaślepienia
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	Wysokie Brak zaślepienia
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	Niejasne Niewielka utrata z badania wraz z podaniem przyczyn, aczkolwiek 6 pacjentów (2,5%) z grupy badanej utracono z powodu błędu w procedurze randomizacyjnej
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	Niskie Przedstawiono wyniki dla wszystkich zaplanowanych p. końcowych
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	Niskie Nie zidentyfikowano

Tabela 14. Charakterystyka badania Lalwani 2012

Badanie Lalwani 2012 [81,82,83]	
Rodzaj badania: RCT, PCV10 vs brak szczepienia przeciwko pneumokokom (Hib) (badanie typu <i>superiority</i>)	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w opinii badacza dziecko i opiekunowie wypełnią wymagania protokołu badania • brak wcześniejszego szczepienia • pierwsze szczepienie w 6.-10. tyg. życia, • brak jakichkolwiek chorób przed włączeniem do badania • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów 	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie jakichkolwiek badanych lub niezarejestrowanych leków lub szczepionek w okresie 30 dni przed włączeniem do badania, bądź planowanie ich stosowania w czasie badania • uczestniczenie w innym badaniu klinicznym, w którym dziecko stosuje lub będzie stosowało produkt farmaceutyczny lub wyrób medyczny (eksperymentalny lub nie) • długotrwałe stosowanie (dłużej niż 14 dni) immunosupresantów lub innych leków modyfikujących funkcjonowanie układu odpornościowego • wrodzone lub dziedziczne zaburzenia odporności w wywiadzie rodzinnym • potwierdzone lub podejrzewane zaburzenia odporności w oparciu o badanie lekarskie lub historię medyczną • przyjmowanie przeciwciał i/lub produktów krwiopochodnych od urodzenia lub planowanie ich stosowania w trakcie badania (z wyjątkiem przeciwciał przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby przy urodzeniu) • wcześniejsze szczepienie przeciwko: błonicy, tężcowi, krztuścowi, paraliżowi dziecięcemu, Haemophilus influenzae typu b, i/lub <i>Streptococcus pneumoniae</i> (z wyjątkiem szczepionki przeciw HBV, którą podano przy urodzeniu lub w co najmniej 30 dni przed włączeniem do badania) • wcześniejsze przebycie lub aktualna choroba – błonica, tężec, krztusiec, zapalenie wątroby typu B, paraliż dziecięcy, zakażenie rotawirusem lub Haemophilus influenzae typu b • występowanie w historii chorób alergicznych lub reakcji alergicznych na którykolwiek składnik szczepionki • występowanie w historii choroby zaburzeń neurologicznych lub napadowych • poważne wady wrodzone lub poważna, przewlekła choroba • występowanie choroby o ostrym przebiegu w chwili rekrutacji do badania • dzieci o masie urodzeniowej poniżej 2 kg
Metodyka badania	
Cel badania / hipoteza badawcza	Ocena immunogenności szczepienia pierwotnego PCV10 (pierwszorządowy punkt końcowy), reaktywności oraz bezpieczeństwa (drugorzędowe punkty końcowe) szczepionki PCV10 podawanej w schemacie 3+1 w Indiach
Procedura przypisania osób do grupy/metoda randomizacji/stratyfikacja	Randomizacja/metoda blokowa (przy wykorzystaniu programu SAS)/bd
Zaślepienie próby	brak
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	3
Analiza wyników	<p>immunogenność: ITT (wszystkie dzieci, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki), PP (dzieci, u których dostępne są wyniki dotyczące immunogenności i u których protokół badawczy nie został naruszony)</p> <p>Bezpieczeństwo: ITT</p>
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	<p>PCV10 (schemat 3+1): 3,3% (8 – utrata z okresu obserwacji, 1 – SAE)</p> <p>HAV (schemat 3+1): 2,5% (3 – utrata z okresu obserwacji)</p>
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (4 ośrodki); Indie

Badanie Lalwani 2012 [81,82,83]			
Źródła finansowania badania/konflikt interesów	Badanie sfinansowane przez GlaxoSmithKline Biologicals/część autorów pobierała honoraria lub otrzymywała granty od firmy GSK, część autorów to pracownicy firmy GSK		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> immunogenność profil bezpieczeństwa 		
Charakterystyka populacji			
	PCV10 (schemat 3+1)	Komparator (schemat 3+1)	p
Liczba osób	240 (ITT)	120 (ITT)	ND
Wiek (w tyg.) – średnia (SD)	6,7 (1,08)	6,7 (1,05)	NS
Liczba (%) osób z masą urodzeniową <2 500 g	bd	bd	bd
Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej	bd	0 (0)	NS
Liczba (%) chłopców	125 (54,6)	54 (46,6)	NS
Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki	232 (96,7)	117 (97,5)	bd
Charakterystyka procedur/schemat szczepienia			
Interwencja	Synflorix® podawany ze szczepionką Hiberix® (Hib) + Tritanrix® HepB lub Tritanrix® HepB/Hib domięśniowo w schemacie 3+1 w 6, 10, 14 + Synflorix® między 9. a 18. mies. życia lub między 15. a 18. mies. życia,		
Komparator	Hiberix® (Hib) + Tritanrix® HepB lub Tritanrix® HepB/Hib domięśniowo w schemacie 3+0 w 6, 10, 14 + Synflorix® w schemacie 2+1 w ramach szczepień wyłapujących w 2 roku życia		
Okres obserwacji	1 miesiąc po zakończeniu szczepienia podstawowego (łącznie 3 miesiące)		
Dodatkowe informacje/uwagi			
W II fazie badania porównano immunogenność i bezpieczeństwo u pacjentów, którzy otrzymali dawkę uzupełniającą Synflorix® do tych, którzy otrzymali szczepienie wychwytyjące (2+1 dawki szczepionki Synflorix®), wyniki tej fazy badania nie były przedmiotem niniejszej analizy.			

Tabela 15. Ocena badania Lalwani 2012 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	<p>Niskie</p> <p>Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo, przy zastosowaniu programu SAS. Centralny ośrodek randomizacji.</p> <p><i>“Treatment allocation was performed at each investigator site using a central randomization system. The randomization list was generated using a standard Statistical Analysis System (SAS) program and a randomization blocking scheme (block size of 3) was used to ensure that balance between treatment groups was maintained.”</i></p>
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	<p>Wysokie</p> <p>Pojedyncze zaślepienie</p> <p><i>“The study was conducted in a single-blinded manner meaning that the investigator was aware of the treatment assignment but the infant’s parents/guardians were not.”</i></p>
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	<p>Wysokie</p> <p>Pojedyncze zaślepienie</p> <p><i>“The study was conducted in a single-blinded manner meaning that the investigator was aware of the treatment assignment but the infant’s parents/guardians were not.”</i></p>

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p>Niewielka utrata z badania wraz z podaniem przyczyn</p>
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p>Przedstawiono wyniki dla wszystkich zaplanowanych p. końcowych</p>
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p>Nie zidentyfikowano</p>

Tabela 16. Charakterystyka badania Iwata 2015

Badanie Iwata 2015 [84,85,86]	
Rodzaj badania: RCT, PCV10 vs brak szczepienia przeciwko pneumokokom (badanie typu <i>non-inferiority</i> dla pierwszorzędnego punktu końcowego)	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w opinii badacza dziecko i opiekunowie wypełnią wymagania protokołu badania dzieci zdrowe w wieku 3 miesięcy podczas podania 1 dawki szczepienia brak wcześniejszego szczepienia przeciwko pneumokokom dzieci urodzone w 36.-42. tyg. ciąży pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów dziecka 	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie jakichkolwiek badanych lub niezarejestrowanych leków lub szczepionek w okresie 30 dni przed włączeniem do badania, bądź planowanie ich stosowania w czasie trwania badania długotrwałe stosowanie immunosupresantów lub innych leków modyfikujących funkcjonowanie układu odpornościowego stosowanie lub planowanie zastosowania w trakcie badania szczepionki nieprzewidzianej w protokole badania w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania i do ostatniej wizyty kontrolnej, z wyjątkiem szczepionki przeciw <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, HBV, gruźlicy, paraliżowi dziecięcemu, japońskiemu zapaleniu opon mózgowych, ospie wietrznej, różyczce, śwince, odrze i grypie uczestniczenie w innym badaniu klinicznym, w którym dziecko stosuje lub będzie stosowało produkt farmaceutyczny lub wyrób medyczny (eksperymentalny lub nie) wcześniejsze szczepienie przeciw pneumokokom, z wyjątkiem dzieci włączonych do grupy kontrolnej (DTPa), które otrzymają 2 dawki szczepionki w ramach szczepień wyrównujących między 4. i 5. wizytą kontrolną (od pobrania drugiej próbki krwi do 7 dni przed przyjęciem dawki uzupełniającej) potwierdzone lub podejrzanе zaburzenia odporności w oparciu o badanie lekarskie lub historię medyczną wcześniejsze przebycie lub aktualna choroba – błonica, tężec, krztusiec występowanie w wywiadzie chorób alergicznych lub reakcji alergicznych na którykolwiek składnik szczepionki wady wrodzone lub ciężkie choroby przewlekłe występowanie w wywiadzie zaburzeń neurologicznych lub napadów przyjmowanie przeciwciał i/lub produktów krwiopochodnych od urodzenia lub planowanie ich stosowania w trakcie badania występowanie choroby i/lub gorączki o ostrym przebiegu w chwili rekrutacji do badania dzieci objęte opieką społeczną
Metodyka badania	
Cel badania / hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w celu wykazania, że immunogenność szczepień przy wykorzystaniu szczepionki PCV10 jest nie gorsza (<i>non-inferiority</i>) niż ta uzyskana w kluczowych badaniach europejskich. Ponadto dokonano oceny immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki PCV10 podawanej w schemacie 3+1 względem braku szczepienia przeciwko pneumokokom w Japonii.
Procedura przypisania osób do grupy/metoda randomizacji/stratyfikacja	Randomizacja/brak opisu metody (przy wykorzystaniu programu SAS)/bd
Zaślepienie próby	brak
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	2
Analiza wyników	immunogenność: ITT (wszystkie dzieci, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki), PP (dzieci, u których dostępne są wyniki dotyczące immunogenności i u których protokół badawczy nie został naruszony) Bezpieczeństwo: ITT

Badanie Iwata 2015 [84,85,86]			
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	PCV10 (schemat 3+1): 2,5% (3 – brak wyników, 3 – naruszenie protokołu) Brak PCV10 (schemat 3+1): 0,8% (1 – brak wyników)		
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (16 ośrodków); Japonia		
Źródła finansowania badania/konflikt interesów	Badanie sfinansowane przez GlaxoSmithKline Biologicals/część autorów pobierała honoraria lub otrzymywała granty od firmy GSK, część autorów to pracownicy firmy GSK		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> immunogenność profil bezpieczeństwa 		
Charakterystyka populacji			
	PCV10 (schemat 3+1)	Komparator (schemat 3+1)	P
Liczba osób	237 (ITT)	123 (ITT)	ND
Wiek (w tyg.) – średnia (SD)	13,6 (1,02)	13,5 (1,10)	NS
Liczba (%) osób z masą urodzeniową <2 500 g	bd	bd	bd
Liczba (%) osób rasy żółtej	237 (100)	122 (99,2)	NS
Liczba (%) chłopców	120 (50,6)	64 (52,0)	NS
Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki	bd	bd	bd
Charakterystyka procedur/schemat szczepienia			
Interwencja	Synflorix® podawany domięśniowo ze szczepionką Syringe® (DTPa) podskórnie w schemacie 3+1 (w 3, 4, 5 i między 17. a 19. mies. życia)		
Komparator	DPT Kaketsuken Syringe® (DTPa) podskórnie w schemacie 3+1 (w 3, 4, 5 i między 17. a 19. mies. życia)		
Okres obserwacji	15 miesięcy		
Dodatkowe informacje/uwagi			
W grupie kontrolnej po szczepieniu pierwotnym a przed otrzymaniem dawki uzupełniającej dozwolono (poza badaniem klinicznym) na podanie dwóch dawek szczepionki PCV7.			

Tabela 17. Ocena badania Iwata 2015 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badacza na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	<p>Niskie</p> <p>Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo, przy zastosowaniu programu SAS. Centralny ośrodek randomizacji. “A randomization list was generated by GlaxoSmithKline using MATEX (Statistical Analysis System [SAS] program) and treatment allocation performed via an internet-based system.”</p>
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	<p>Wysokie</p> <p>Brak zaślepienia</p>
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	<p>Wysokie</p> <p>Brak zaślepienia</p>
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	<p>Niskie</p> <p>Niewielka utrata z badania wraz z podaniem przyczyn</p>

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	<p style="text-align: center;">Niskie</p> Przedstawiono wyniki dla wszystkich zaplanowanych p. końcowych
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	<p style="text-align: center;">Niskie</p> Nie zidentyfikowano

Tabela 18. Charakterystyka badania Huu 2013

Badanie Huu 2013 [87,88,89]			
Rodzaj badania: RCT, PCV10 vs brak szczepienia przeciwko pneumokokom (badanie typu <i>superiority</i>)			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdrowe dzieci w wieku 6-12 tyg. przy pierwszym szczepieniu w opinii badacza dziecko i opiekunowie wypełnią wymagania protokołu badania pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów 		<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie jakichkolwiek badanych lub niezarejestrowanych leków lub szczepionek w okresie 30 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki szczepionki, bądź planowanie ich stosowania w czasie badania uczestniczenie w innym badaniu klinicznym, w którym dziecko stosuje lub będzie stosowało produkt leczniczy (eksperymentalny lub nie) choroba o ostrym przebiegu i/lub gorączka w chwili rekrutacji do badania choroby alergiczne lub reakcje nadwrażliwości na którykolwiek składnik szczepionki w wywiadzie przewlekłe schorzenie wymagające leczenia np. nowotwór lub choroba autoimmunologiczna nadwrażliwość na lateks wcześniejsze szczepienie przeciwko: błonicy, tężcowi, krztuścowi, <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, i/lub <i>Streptococcus pneumoniae</i>, inne lokalnie rekomendowane szczepionki stosowane przy urodzeniu były dozwolone, ale musiały być podane co najmniej 1 miesiąc przed pierwszą dawką szczepionki badanej 	
Metodyka badania			
Cel badania / hipoteza badawcza	Ocena reaktywności i bezpieczeństwa PCV10 podawanej w schemacie 3+0 w Wietnamie. Podstawowym celem była ocena ryzyka wystąpienia spodziewanych AE (miejscowych i uogólnionych) w 3 stopniu nasilenia objawów w okresie do 4 dni po podaniu szczepienia oraz niespodziewanych AE 3 stopnia w okresie 31 dni po podaniu szczepienia.		
Procedura przypisania osób do grupy/metoda randomizacji/stratyfikacja	Randomizacja/randomizacja blokowa/bd		
Zaślepienie próby	brak		
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMIT	IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	3		
Analiza wyników	bezpieczeństwo: ITT (wszystkie dzieci, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki)		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	PCV10 (schemat 3+0): 3,0% (1 – SAE, 2 – naruszenie protokołu, 1 – wycofanie zgody, 2 – utrata z okresu obserwacji) Brak PCV10 (schemat 3+0): 0%		
Miejsce badania	Jednośrodkowe; Wietnam		
Źródła finansowania badania/konflikt interesów	Badanie sfinansowane przez GlaxoSmithKline Biologicals/część autorów pobierała honoraria lub otrzymywała granty od firmy GSK, część autorów to pracownicy firmy GSK		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa 		
Charakterystyka populacji			
	PCV10 (schemat 3+0)	Komparator (schemat 3+0)	P
Liczba osób	199 (ITT)	99 (ITT)	ND

Badanie Huu 2013 [87,88,89]			
Wiek (w tyg.) – średnia (SD)	8,8 (1,24)	8,7 (1,11)	NS
Liczba (%) osób z masą urodzeniową <2 500 g	bd	bd	bd
Liczba (%) osób rasy żółtej	199 (100)	99 (100)	NS
Liczba (%) chłopców	106 (53,3)	62 (62,6)	NS
Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki	bd	bd	bd
Charakterystyka procedur/schemat szczepienia			
Interwencja	Synflorix® podawany ze szczepionką Infanrix hexa® (DTPa-HBV-IPV/Hib) domięśniowo w schemacie 3+0 w 2., 3., 4. mies. życia		
Komparator	Infanrix hexa® (DTPa-HBV-IPV/Hib) domięśniowo w schemacie 3+0 w 2., 3., 4. mies. życia		
Okres obserwacji	1 miesiąc po zakończeniu szczepienia podstawowego (łącznie 3 miesiące)		
Dodatkowe informacje/uwagi			
-			

Tabela 19. Ocena badania Huu 2013 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	Niskie Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo, przy zastosowaniu programu SAS. Centralny ośrodek randomizacji. <i>“Treatment allocation was performed at the investigator site using a central internet randomisation system. A randomisation blocking scheme (block size of 3) was used to ensure a balanced distribution of the infants in each group.”</i>
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Wysokie Brak zaślepienia
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	Wysokie Brak zaślepienia
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	Niskie Niewielka utrata z badania wraz z podaniem przyczyn
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	Niskie Przedstawiono wyniki dla wszystkich zaplanowanych p. końcowych
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	Niskie Nie zidentyfikowano

7.2. Charakterystyka badań dla porównania bezpośredniego PCV10 vs PCV13

W ramach niniejszej analizy klinicznej nie odnaleziono eksperymentalnych badań klinicznych porównujących bezpośrednio skuteczność (w tym m.in. wpływ na występowanie IChP i innych chorób wywoływanych przez pneumokoki) obu szczepionek przeciwko pneumokokom - Synflorix® oraz Prevenar13®. Nie odnaleziono również badań klinicznych umożliwiających pośrednie porównanie

skuteczności obu produktów leczniczych. Odnalezione prace umożliwiają ocenę dwóch szczepionek pod względem poziomu immunogenności, a także profilu bezpieczeństwa.

W ramach systematycznego przeszukania baz danych odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne (badanie SPNG-003 oraz SPNG-009), w których porównywano immunogenność oraz bezpieczeństwo eksperymentalnych szczepionek przeciwko pneumokokom ze szczepionką PCV10/Synflorix® oraz ze szczepionką PCV13/Prevenar13® u zdrowych dzieci w wieku od 6 do 14 tygodni (badanie SPNG-003) oraz od 6 do 12 tygodni (badanie SPNG-009) w populacji europejskiej (w niniejszej analizie uwzględniono wyniki tylko dla dwóch ramion – 145 osób dla Synflorix® i 142 osoby dla Prevenar13® w badaniu SPNG-003 oraz 230 osób dla Synflorix® i 241 osób dla Prevenar13® w badaniu SPNG-009). Badania przeprowadzono w Europie (w obu pracach ośrodki zlokalizowane były w Niemczech, Polsce i Czechach, a także, w zależności od badania, w Szwecji lub w Hiszpanii). Pomiarów immunogenności dokonywano 1 miesiąc po podaniu 3 dawki szczepienia pierwotnego oraz 1 miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej, natomiast występowanie spodziewanych zdarzeń niepożądanych (miejscowych i uogólnionych) oceniano w okresie 4 lub 7 dni po podaniu każdej z dawek szczepienia w zależności od badania. W obu pracach raportowano także niespodziewane zdarzenia niepożądane występujące do 31 dni po podaniu każdej z dawek szczepionki (Tabela 21-Tabela 24).

Analizując wyniki badania SPNG-009 trzeba wziąć pod uwagę, że celem głównym badania było wykazanie, że:

- 11vPHiD-CV w koadministracji z DTPa-HBV-IPV/Hib w 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego jest nie gorsza (*non-inferior*) w co najmniej 9 z 11 z serotypów szczepionkowych w porównaniu z PCV10 (dla 10 serotypów) lub z PCV13 (dla 19A) w zakresie odsetka dzieci ze stężeniem przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ i geometrycznym stężeniem przeciwciał (GMCs),
- 12vPHiD-CV w koadministracji z DTPa-HBV-IPV/Hib w 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego jest nie gorsza (*non-inferior*) w co najmniej 10 z 12 z serotypów szczepionkowych w porównaniu z PCV10 (dla 10 serotypów) lub z PCV13 (dla 6A i 19A) w zakresie odsetka dzieci ze stężeniem przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ i geometrycznym stężeniem przeciwciał (GMCs).

Drugorzędowym celem badania była ocena odpowiedzi immunologicznej na specyficzne serotypowo polisacharydy i białko D po szczepieniu pierwotnym i dawce uzupełniającej, utrzymywania się przeciwciał po 8-11 miesiącach od zakończenia schematu pierwotnego oraz ocena bezpieczeństwa i reaktogenności tych dwóch badanych szczepionek.

Najważniejszą zaletą badania był jego projekt, z wystarczającą mocą do zademonstrowania równoległe *non-inferiority* dla 9/11 (dla 11vPHiD-CV) lub 10/12 (dla 12vPHiD-CV) serotypów, zgodnie

z wytycznymi WHO w zakresie kryteriów *non-inferiority* dla każdego z serotypów zawartych w „kandydującej” szczepionce.

Wszystkie inne porównania dostępne w pracy SPNG-009 były opisowe i powinny być interpretowane z ostrożnością, ponieważ nie została dla nich przeprowadzona korekta liczebności [98].

Podobnie sytuacja wygląda w przypadku badania SPNG-003, które zostało skonstruowane tak jak badanie SPNG-009, przy czym różnicą są oceniane szczepionki eksperymentalne pomiędzy tymi dwoma badaniami.

Z powyższych powodów wnioski z bezpośredniego porównania wyników dla komparatorów, którymi były w tych badaniach PCV10 i PCV13, należy interpretować z ostrożnością. Należy również podkreślić, że poziomów immunogenności uzyskiwanych przez poszczególne interwencje w odniesieniu do danych serotypów pneumokoka, nie można przenosić bezpośrednio na poziomy skuteczności tych interwencji w praktyce. Skuteczność praktyczna szczepionek oceniana jest przede wszystkim w badaniach obserwacyjnych postmarketingowych i na podstawie danych z nadzoru epidemiologicznego po wprowadzeniu szczepień ochronnych w danym kraju.

Odnaleziono również jedno eksperymentalne badanie z grupą kontrolną bez randomizacji (Wijmenga-Monsuur 2015), w którym porównano immunogenność szczepionki Synflorix® względem szczepionki Prevenar13® u niemowląt w Holandii (Tabela 25).

Oprócz dwóch badań randomizowanych (SPNG-003 oraz SPNG-009) oraz jednego nierandomizowanego (Wijmenga-Monsuur 2015) przeprowadzonych w Europie odnaleziono również dwa badania randomizowane oceniające immunogenność oraz profil bezpieczeństwa szczepionek PCV10 i PCV13 w populacji azjatyckiej (badanie Temple 2019) lub populacji afrykańskiej (badanie Oduola 2017) (Tabela 26-Tabela 29).

W badaniach europejskich (SPNG-003, SPNG-009 i Wijmenga-Monsuur 2015) zastosowano schemat szczepienia pierwotnego obejmujący trzy dawki, z których pierwszą podano dzieciom w wieku 2 miesięcy, a kolejne w odstępie 1 miesiąca pomiędzy dawkami, dawkę przypominającą podano natomiast w 12.-15. miesiącu życia dziecka w przypadku prac SPNG-003 i SPNG-009 oraz w 11. miesiącu życia dziecka w pracy Wijmenga-Monsuur 2015. W pracy Temple 2019 oceniano natomiast schemat 2+1, a w pracy Oduola 2017 schemat 3+0 (w ramach niniejszej analizy uwzględniono wyniki dotyczące immunogenności po trydawkowym szczepieniu pierwotnym).

W tabeli poniżej (Tabela 20) przedstawiono podsumowanie oceny jakości badań randomizowanych, natomiast w kolejnych tabelach przedstawiono szczegółową charakterystykę odnalezionych prac wraz ze szczegółową oceną poziomu wiarygodności odnalezionych doniesień naukowych.

Tabela 20. Podsumowanie wyników oceny jakości badań randomizowanych włączonych do przeglądu dla porównania PCV10 vs PCV13

Rodzaj błędu	SPNG-003	SPNG-009	Temple 2019	Odutola 2017
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	?	?	+	+
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	+	-	-	+
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	+	-	-	+
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	+	+	?	+
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	+	+	+	+
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	+	+	+	+

Tabela 21. Charakterystyka badania SPNG-003

SPNG-003 (Prymula 2017) [93,94,95]	
Rodzaj badania: RCT II fazy, porównanie: PCV10 vs PCV13; NCT01204658/ID113994 (badanie typu <i>non-inferiority</i> dla oceny szczepionek eksperymentalnych vs szczepionki Synflorix i Prevenar13)	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdrowe dzieci obu płci w wieku 6-14 tyg. (42-104 dni) życia przy pierwszym szczepieniu dzieci urodzone po 36-42 tyg. ciąży uczestnicy badania (opiekunowie) zdolni w opinii badacza do spełnienia wymogów protokołu brak jakichkolwiek chorób w wywiadzie i badaniu lekarskim przed włączeniem do badania pisemna zgoda na udział w badaniu uzyskana od rodziców lub prawnych opiekunów 	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie jakichkolwiek badanych lub niezarejestrowanych produktów, z wyj. badanych szczepionek, w okresie 30 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki szczepionki, bądź planowanie ich stosowania podczas badania przewlekłe stosowanie od urodzenia immunosupresantów lub innych leków immunomodulujących stosowanie lub zamiar zastosowania szczepionki nieprzewidzianej w protokole badania w okresie 30 dni przed i po przyjęciu każdej dawki szczepionki, z wyj. zarejestrowanej szczepionki przeciw wirusowi grypy uczestniczenie w innym badaniu klinicznym, w którym dziecko stosuje lub będzie stosowało produkt leczniczy (eksperymentalny lub nie) wcześniejsze szczepienie przeciw <i>Streptococcus pneumoniae</i> występowanie w historii jakiegokolwiek reakcji nadwrażliwości na którykolwiek składnik szczepionki/szczepionek potwierdzone lub podejrzewane zaburzenia odporności w oparciu o badanie lekarskie lub historię medyczną wrodzone lub dziedziczne zaburzenia odporności w wywiadzie rodzinnym poważne wady wrodzone lub przewlekła choroba występowanie w wywiadzie zaburzeń neurologicznych lub drgawek/napadów padaczkowych choroba o ostrym przebiegu i/lub gorączka w chwili rekrutacji do badania (gorączkę definiowano jako temperaturę $\geq 38^{\circ}\text{C}$ mierzoną rektalnie lub $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ mierzoną w ustach lub pod pachą) dzieci z lżejszym przebiegiem choroby i bez gorączki mogły być włączone do badania za zgodą badacza przyjmowanie przeciwciał i/lub produktów krwiopochodnych od urodzenia lub planowanie ich stosowania w trakcie szczepień pierwotnych oraz w okresie 3 mies. przed przyjęciem dawki uzupełniającej oraz 1 mies. po jej przyjęciu
Metodyka badania	
Cel badania / hipoteza badawcza	Ocena immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki eksperymentalnej w porównaniu do zarejestrowanych szczepionek PCV10 i PCV13 stosowanych w schemacie 3+1. Głównym celem było wykazanie, że szczepionka eksperymentalna stosowana w wysokiej lub niskiej dawce jest nie gorsza (<i>non-inferiority</i>) od szczepionki PCV10 w odniesieniu do ryzyka wystąpienia gorączki ($\geq 40^{\circ}\text{C}$ w pomiarze rektalnym) związanej ze szczepieniem po podaniu 3 dawek szczepienia pierwotnego.
Procedura przypisania osób do grupy/metoda randomizacji/stratyfikacja	Randomizacja (brak opisu metody randomizacji)/brak stratyfikacji
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie próby (<i>observer-blind</i> ; badacz i pacjent)
Ukrycie kodu alokacji	Brak danych
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	3
Analiza wyników	<p>Immunogenność: ITT dla szczepienia pierwotnego (wszystkie dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki), ITT dla dawki uzupełniającej (dzieci, które otrzymały dawkę przypominającą), PP (dzieci, które spełniały kryteria włączenia do badania, dla których dostępne są wyniki dotyczące immunogenności dla ≥ 1 antygeny po dawce podstawowej szczepionki).</p> <p>Bezpieczeństwo: ITT dla szczepienia pierwotnego i ITT dla dawki uzupełniającej</p>

SPNG-003 (Prymula 2017) [93,94,95]			
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	Szczepienie pierwotne: PCV10: 0,7% (1 osoba – z powodu AE)/PCV13: 0% Szczepienie uzupełniające: PCV10: 0%/PCV13: 0%		
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (24 ośrodków); Niemcy, Polska, Czechy, Szwecja		
Źródła finansowania badania/konflikt interesów	Badanie sfinansowane przez GlaxoSmithKline Biologicals		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniające punkty końcowe)	gorączka >40°C, seropozytywność, stężenie przeciwciał, profil bezpieczeństwa		
Charakterystyka populacji			
	PCV10	PCV13	p
Liczba osób	145 (ITT)	142 (ITT)	ND
Wiek (w tygodniach) – średnia (SD)	10,1 (2,6)	10,2 (2,6)	bd
Liczba (%) osób rasy białej (pochodzenie kaukaskie/europejskie)	144 (99,3)	141 (99,3)	bd
Liczba (%) chłopców	75 (51,7)	76 (53,5)	bd
Waga urodzeniowa (w gramach) – średnia (SD)	bd	bd	bd
Wiek urodzeniowy (w tygodniach) – średnia (SD)	bd	bd	bd
Charakterystyka interwencji/schemat szczepienia			
Interwencja	Synflorix® podawany domięśniowo w schemacie 3+1 w 0., 1., 2. i 10-13. mies. trwania badania (2., 3., 4.i 12-15. m.ż. dziecka)		
Komparator	Prevenar13® podawany domięśniowo w schemacie 3+1 w 0., 1., 2. i 10-13. mies. trwania badania (2., 3., 4.i 12-15. m.ż. dziecka)		
Okres obserwacji	do 31 dni po podaniu szczepienia uzupełniającego		
Dodatkowe informacje/uwagi			
Szczepionki podawane równocześnie ze szczepionką DTPa-HBV-IPV/Hib			

Tabela 22. Ocena badania SPNG-003 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badacza na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	Niejasne Badanie zgłoszono jako randomizowane, ale nie przedstawiono szczegółów dotyczących procesu randomizacji. Centralny ośrodek randomizacji. <i>“Treatment allocation at the investigator site was performed using an internet central randomization system.”</i>
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie <i>“Due to differences in physical appearance of the study vaccines, the study was conducted in an observer-blind manner, meaning that vaccine recipients, persons evaluating study endpoints, and laboratory staff were unaware of the vaccine administered. Authorized medical personnel with no further role in the study prepared and administered the vaccines.”</i>
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	Niskie <i>“Due to differences in physical appearance of the study vaccines, the study was conducted in an observer-blind manner, meaning that vaccine recipients, persons evaluating study endpoints, and laboratory staff were unaware of the vaccine administered. Authorized medical personnel with no further role in the study prepared and administered the vaccines.”</i>

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p style="text-align: center;">Niewielka utrata z badania wraz z podaniem przyczyn</p>
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p style="text-align: center;">Przedstawiono wyniki dla wszystkich zaplanowanych p. końcowych</p>
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p style="text-align: center;">Nie zidentyfikowano</p>

Tabela 23. Charakterystyka badania SPNG-009

SPNG-009 (Carmona Martinez 2019) [96,97,98]	
Rodzaj badania: RCT II fazy, porównanie: PCV10 vs PCV13; NCT01616459/ID116485 (badanie typu <i>non-inferiority</i> dla oceny szczepionek eksperymentalnych vs szczepionki Synflorix i Prevenar13)	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdrowe dzieci obu płci w wieku 6-12 tyg. (42-90 dni) życia przy pierwszym szczepieniu dzieci urodzone po 36 tyg. ciąży uczestnicy badania (opiekunowie) zdolni w opinii badacza do spełnienia wymogów protokołu brak jakichkolwiek chorób w wywiadzie i badaniu lekarskim przed włączeniem do badania pisemna zgoda na udział w badaniu uzyskana od rodziców lub prawnych opiekunów 	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie jakichkolwiek badanych lub niezarejestrowanych produktów, z wyj. badanych szczepionek, w okresie 30 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki szczepionki, bądź planowanie ich stosowania podczas badania przewlekłe stosowanie od urodzenia immunosupresantów lub innych leków immunomodulujących stosowanie lub zamiar zastosowania szczepionki nieprzewidzianej w protokole badania w okresie 30 dni przed i po przyjęciu każdej dawki szczepionki, z wyj. zarejestrowanej szczepionki przeciw wirusowi grypy, rotawirusom oraz MenC-TT w określonych przypadkach uczestniczenie w innym badaniu klinicznym, w którym dziecko stosuje lub będzie stosowało produkt leczniczy (eksperymentalny lub nie) wcześniejsze szczepienie przeciw <i>Streptococcus pneumoniae</i>, oraz chorobom na które ukierunkowana jest szczepionka <i>Infanrix hexa</i> występowanie w historii jakiegokolwiek reakcji nadwrażliwości na którykolwiek składnik szczepionki/szczepionek potwierdzone lub podejrzewane zaburzenia odporności w oparciu o badanie lekarskie lub historię medyczną wrodzone lub dziedziczne zaburzenia odporności w wywiadzie rodzinnym poważne wady wrodzone lub przewlekła choroba występowanie w wywiadzie zaburzeń neurologicznych lub drgawek/napadów padaczkowych choroba o ostrym przebiegu i/lub gorączka w chwili rekrutacji do badania przyjmowanie immunoglobulin i/lub produktów krwiopochodnych od urodzenia lub planowanie ich stosowania w okresie badania
Metodyka badania	
Cel badania / hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w celu wykazania, że odpowiedź immunologiczna (w zakresie minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał oraz stężenia przeciwciał GMC) dwóch szczepionek eksperymentalnych (11- i 12-walentnej) jest nie gorsza (<i>non-inferiority</i>) dla 9 z 11 serotypów lub 10 z 12 serotypów w porównaniu do zarejestrowanych szczepionek PCV10 i PCV13 stosowanych w schemacie 3+1.
Procedura przypisania osób do grupy/metoda randomizacji/stratyfikacja	Randomizacja (brak opisu metody randomizacji)/brak stratyfikacji
Zaślepienie próby	Pojedyncze zaślepienie próby dla porównania względem PCV13
Ukrycie kodu alokacji	Brak danych
Podtyp badania wg Wytucznych AOTMiT	IIA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	2
Analiza wyników	<p>Immunogenność: ITT dla szczepienia pierwotnego (wszystkie dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę szczepionki), ITT dla dawki uzupełniającej (dzieci, które otrzymały dawkę przypominającą), PP (dzieci, które spełniały kryteria włączenia do badania, dla których dostępne są wyniki dotyczące immunogenności dla ≥ 1 antygeny po dawce podstawowej szczepionki).</p> <p>Bezpieczeństwo: ITT dla szczepienia pierwotnego i ITT dla dawki uzupełniającej</p>
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	<p>Szczepienie pierwotne: PCV10: 1,7% (4 osoby – inny powód niż AE lub brak skuteczności) /</p>

SPNG-009 (Carmona Martinez 2019) [96,97,98]			
	PCV13: 2,5% (6 osób – inny powód niż AE lub brak skuteczności) Szczepienie uzupełniające: PCV10: 0,9% / PCV13: 0,4% (powód inny niż AE lub brak skuteczności)		
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (43 ośrodki); Niemcy, Polska, Czechy, Hiszpania		
Źródła finansowania badania/konflikt interesów	Badanie sfinansowane przez GlaxoSmithKline Biologicals		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	immunogenność, profil bezpieczeństwa		
Charakterystyka populacji			
	PCV10	PCV13	p
Liczba osób	230 (ITT)	241 (ITT)	ND
Wiek (w tygodniach) – średnia (SD)	8,7 (1,6)	8,6 (1,5)	bd
Liczba (%) osób rasy białej (pochodzenie kaukaskie/europejskie)	228 (99,1)	235 (97,5)	bd
Liczba (%) chłopców	117 (50,9)	120 (49,8)	bd
Waga urodzeniowa (w gramach) – średnia (SD)	bd	bd	bd
Wiek urodzeniowy (w tygodniach) – średnia (SD)	bd	bd	bd
Charakterystyka interwencji/schemat szczepienia			
Interwencja	Synflorix® podawany domięśniowo w schemacie 3+1 w 0., 1., 2. i 10-13. mies. trwania badania (2., 3., 4. i 12-15. m.ż. dziecka)		
Komparator	Prevenar13® podawany domięśniowo w schemacie 3+1 w 0., 1., 2. i 10-13. mies. trwania badania (2., 3., 4. i 12-15. m.ż. dziecka)		
Okres obserwacji	do 31 dni po podaniu szczepienia uzupełniającego		
Dodatkowe informacje/uwagi			
Szczepionki podawane równocześnie ze szczepionką <i>Infanrix hexa</i> (DTPa-HBV-IPV/Hib)			

Tabela 24. Ocena badania SPNG-009 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	Niejasne Badanie zgłoszono jako randomizowane, ale nie przedstawiono szczegółów dotyczących procesu randomizacji. Centralny ośrodek randomizacji. <i>“Treatment allocation was performed by a central internet-based randomisation system through a minimisation algorithm accounting for study centre.”</i>
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Wysokie Pojedyncze zaślepienie próby dla porównania względem PCV13 <i>“The study was conducted in a partially blinded manner: double-blind for the 3 PHiD-CV groups, but single-blind (investigators were aware of the administered vaccine) for the PCV13 group, due to differences in the vaccines’ presentation.”</i>
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	Wysokie Pojedyncze zaślepienie próby dla porównania względem PCV13 <i>“The study was conducted in a partially blinded manner: double-blind for the 3 PHiD-CV groups, but single-blind (investigators were aware of the administered vaccine) for the PCV13 group, due to differences in the vaccines’ presentation.”</i>

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p style="text-align: center;">Niewielka utrata z badania wraz z podaniem przyczyn</p>
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p style="text-align: center;">Przedstawiono wyniki dla wszystkich zaplanowanych p. końcowych</p>
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	<p style="text-align: center;">Niskie</p> <p style="text-align: center;">Nie zidentyfikowano</p>

Tabela 25. Charakterystyka badania Wijmenga-Monsuur 2015

Wijmenga-Monsuur 2015 [99, 100]			
Rodzaj badania: eksperymentalne, nierandomizowane z grupą kontrolną; porównanie: PCV10 vs PCV13			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> dzieci zdrowe (dopuszczalna łagodna infekcja i podniesiona temperatura <38,5°C) rodzice/opiekunowie prawni chcący i zdolni do spełnienia wymogów protokołu; pisemna zgoda na udział w badaniu PCV10: dzieci w wieku 4-6 mies., które otrzymały 3 dawki PCV10 zgodnie z holenderskim PSO (schemat 3+1) PCV13: dzieci w wieku 2 mies. (+/-2 tyg.), brak szczepień przeciwko pneumokokom; szczepienia (DTaP-IPV-Hib-HepB i PCV13) otrzymane dopiero w ramach badania 		<u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> grupa PCV13: wcześniejsze szczepienia PCV7 lub PCV10 grupa PCV10: wcześniejsze szczepienia PCV7 lub PCV13 grupa PCV10: szczepienia schematem innym niż 3+1 ciężka i/lub immunologiczna choroba, która wymaga opieki medycznej, i która może wpływać na wyniki badania potwierdzone lub podejrzewane alergie/reakcje nadwrażliwości na jakikolwiek ze składników szczepionki potwierdzone lub podejrzewane zaburzenia immunologiczne stosowanie produktów krwiopochodnych (w tym immunoglobulin) w okresie 3 mies. od włączenia do badania, zaburzenia krzepnięcia wcześnieństwo (<37 tygodni ciąży) 	
Metodyka badania			
Cel badania / hipoteza badawcza	Głównym celem badania było porównanie immunogenności PCV10 i PCV13 po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego. Badanie zaprojektowano w celu wykazania różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie stężenia przeciwciał GMC.		
Procedura przypisania osób do grupy	brak randomizacji/brak stratyfikacji		
Zaślepienie próby	Pojedyncze (osoba oceniająca wyniki)		
Ukrycie kodu alokacji	brak		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMIIT	IIC (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji)		
Ocena w skali NOS (max. 9 punktów)	6/9		
Analiza wyników	brak danych		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	PCV10: 0% PCV13: 1,5% (1 - zmiana miejsca zamieszkania)		
Miejsce badania	Jednośrodkowe; Holandia		
Źródła finansowania badania/konflikt interesów	Holenderskie Ministerstwo Zdrowia/autorzy pracy nie uzyskali finansowania w związku z przygotowaniem artykułu; dwóch autorów otrzymało grant na inne prace z firmy GSK, a jeden działał okazjonalnie jako konsultant firmy GSK		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Immunogenność: odpowiedź typu komórkowego, odpowiedź typu humoralnego (GMT), seropozytywność, stężenie przeciwciał		
Charakterystyka populacji			
	PCV10	PCV13	p
Liczba osób	66 (ITT)	66 (ITT)	ND
Wiek (w miesiącach) podczas podania 1 dawki szczepionki – średnia (SD)	2,0 (0,17)	1,9 (0,12)	<0,001
Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej	bd	bd	bd
Liczba (%) chłopców	33 (50,0)	41 (62,1)	0,161
Waga urodzeniowa (w gramach) – średnia (SD)	3636 (471)	3578 (458)	0,477
Wiek urodzeniowy (w tygodniach) – średnia (SD)	39,8 (1,3)	39,6 (1,3)	0,579
Charakterystyka interwencji/schemat szczepienia			
Interwencja	Synflorix® podawany domięśniowo w schemacie 3+1 w 2., 3., 4. i 11. mies. życia		

Wijmenga-Monsuur 2015 [99, 100]

Komparator	Prevenar13® podawany domięśniowo w schemacie 3+1 w 2., 3., 4. i 11. mies. życia
Okres obserwacji	do 12 mies. (1 mies. po dawce uzupełniającej)

Dodatkowe informacje/uwagi

Szczepionki podawane równocześnie ze szczepionką DTaP-IPV-Hib/HepB (Infanrix Hexa). Szczepienie pierwotne PCV13 podawane w ramach badania; do PCV10 włączono dzieci, które wcześniej otrzymały 3 dawki szczepienia pierwotnego.

Szczegółowe wyniki oceny wiarygodności badania w skali NOS:

Dobór pacjentów				Czynniki zakłócające		Ekspozycja		
1	2	3	4	1a	1b	1	2	3
Czy kryteria włączenia do grupy zostały zdefiniowane w właściwy sposób?	Reprezentatywność grupy klinicznej	Dobór pacjentów do grupy kontrolnej	Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?	1a Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem najważniejszego czynnika zakłócającego	1b Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających	1 Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?	2 Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupach?	3 Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy
-	+	+	-	+	-	+	+	+

Tabela 26. Charakterystyka badania Temple 2019

Temple 2019 [101,102,103]			
Rodzaj badania: RCT, porównanie: PCV10 vs PCV13; NCT01953510/10PN-PD-DIT-079 (badanie typu <i>non-inferiority</i>)			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • brak znaczących zaburzeń w okresie okołoporodowym • dzieci w wieku 8-10 tygodni • dzieci urodzone po w 36 tyg. ciąży lub później • miejsce zamieszkania w odległości 30 min. od ośrodka zdrowia • brak zamiaru przeprowadzki w okresie najbliższych 22 miesięcy • pisemna zgoda na udział w badaniu uzyskana od rodziców lub prawnych opiekunów 		<u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie immunosupresantów • stosowanie lub zamiar zastosowania immunoglobulin lub produktów krwi od urodzenia • występowanie w historii jakiegokolwiek reakcji nadwrażliwości na którykolwiek składnik szczepionki lub wystąpienie reakcji nadwrażliwości na wcześniej podawane szczepionki • znane zaburzenia odporności • matka zarażona wirusem HIV • małopłytkowość lub inne zaburzenia krzepnięcia • poważne wady wrodzone wymagające stałej opieki medycznej • choroba przewlekła lub o charakterze postępującym • zaburzenia napadowe • inwazyjna choroba pneumokokowa, meningokokowa lub zakażenie <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, tężcem, odrą, krztuścem lub błonicą w wywiadzie • otrzymanie jakiegokolwiek dawki szczepionki w ramach rozszerzonego programu szczepień w 2 m.ż. • plany rodzinne dotyczące podania niemowlęciu Quinvaxem 	
Metodyka badania			
Cel badania / hipoteza badawcza	Porównanie odpowiedzi immunologicznej PCV10 ze PCV13 w schemacie 2+1		
Procedura przypisania osób do grupy/metoda randomizacji/stratyfikacja	Randomizacja komputerowa metodą blokową/stratyfikacja ze względu na dzielnicę zamieszkania		
Zaślepienie próby	Pojedyncze zaślepienie (badacz)		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (centralna randomizacja, przydział do grupy w zapieczętowanej kopercie)		
Podtyp badania wg Wytucznych AOTMI	IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	3		
Analiza wyników	Immunogenność: ITT (wszystkie dzieci, przypisane do danej grupy), PP (bd) Bezpieczeństwo: ITT		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	9% (108 osób); 55 - utrata z okresu obserwacji lub zmiana miejsca zamieszkania, 23 - odmowa procedury badawczej, 22 - dobrowolne wycofanie, 8 - inne		
Miejsce badania	jednoośrodkowe; Wietnam		
Źródła finansowania badania/konflikt interesów	National Health and Medical Research Council of Australia (nr grantu 566792) oraz the Bill & Melinda Gates Foundation (nr grantu OPP1116833). Firma GlaxoSmithKline Biologicals SA przekazała szczepionkę PCV10 oraz zapewniła wsparcie dla testów opsonofagocytarnych.		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	seropozytywność, stężenie przeciwciał, aktywność opsonofagocytarna, profil bezpieczeństwa		
Charakterystyka populacji			
	PCV10 (schemat 2+1)	PCV13 (schemat 2+1)	P

Temple 2019 [101,102,103]			
Liczba osób	250 (ITT)	251 (ITT)	ND
Wiek (w tygodniach) – średnia (SD)	bd	bd	bd
Liczba (%) osób rasy białej (pochodzenie kaukaskie/europejskie)	bd	bd	bd
Liczba (%) chłopców	135 (54)	127 (51)	NS
Waga urodzeniowa (w gramach) – średnia (SD)	3228 (370)	3199 (357)	NS
Wiek urodzeniowy (w tygodniach) – średnia (SD)	bd	bd	bd
Charakterystyka interwencji/schemat szczepienia			
Interwencja	Synflorix® podawany domięśniowo w schemacie 2+1 w 2., 4., i 9,5. m.ż. dziecka		
Komparator	Prevenar13® podawany domięśniowo w schemacie 2+1 w 2., 4., i 9,5. m.ż. dziecka		
Okres obserwacji	22 miesiące		
Dodatkowe informacje/uwagi			
<p>W badaniu uczestniczyły dodatkowo 4 grupy pacjentów, w których stosowano: PCV10 w schemacie 3+1, PCV10 w schemacie 3+0, PCV10 w schemacie dwudawkowym 2+0 oraz brak PCV (grupa kontrolna).</p> <p>Badania nie włączono do analizy dla porównania PCV10 w schemacie 2+1 vs 3+1, ponieważ w pracy nie oceniano skuteczności, a także nie przedstawiono wyników dotyczących immunogenności i bezpieczeństwa dla tych dwóch podgrup badania (wyniki dotyczące oceny immunogenności przedstawiono w podziale na schemat 3+0 i 3+1 oraz 2+0 i 2+1, dodatkowo okres obserwacji dla oceny immunogenności wynosi tylko 4 tyg. po szczepieniu pierwotnym).</p> <p>Badania nie uwzględniono również w analizie dla porównania PCV10 vs brak szczepienia, ponieważ w pracy nie oceniano skuteczności, a wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa zaprezentowano tylko w podziale na poszczególne dawki oraz wyłącznie w liczbie zdarzeń takich jak rumień i gorączka (brak wyników ogółem) z uwzględnieniem strony ciała, po której była podana szczepionka PCV oraz DTaP-IPV-Hib-HepB.</p>			

Tabela 27. Ocena badania Temple 2019 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	<p>Niskie</p> <p>Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo. Centralny ośrodek randomizacji.</p> <p><i>“The allocation sequence for groups A–F is produced using a computer-generated list of random numbers using a block randomisation scheme, stratified by district. The group allocation is contained within a sealed envelope at the study clinic, with sequential ID numbers written on the outside of the envelope. The allocation sequence is generated at Menzies School of Health Research. A study doctor will enrol participants and assign them to a study group by selecting the next available envelope. The envelope is not opened until after completion of the informed consent and eligibility assessment processes”</i></p>
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	<p>Wysokie</p> <p>Częściowe zaślepienie.</p> <p><i>“This was a single-blind trial with all laboratory-based outcome assessors masked to the group allocation.”</i></p>
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	<p>Wysokie</p> <p>Częściowe zaślepienie.</p> <p><i>“This was a single-blind trial with all laboratory-based outcome assessors masked to the group allocation.”</i></p>
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	<p>Niejasne</p> <p>1 093 z 1 201 osób ukończyło badani; przedstawiono powody utraty ogółem, a nie w poszczególnych grupach</p>
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	<p>Niskie</p> <p>Brak przesłanek dla błędu</p>

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	Niskie Nie zidentyfikowano

Tabela 28. Charakterystyka badania Odutola 2017

Odutola 2017 [104,105,106]	
Rodzaj badania: RCT, porównanie: PCV10 vs PCV13; NCT01262872/ 114174 (badanie typu <i>superiority</i> dla porównania dwóch dawek nowej formuły szczepionki pneumokokowej)	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> uczestnicy badania (opiekunowie) zdolni w opinii badacza do spełnienia wymogów protokołu dzieci w wieku 8-10 tyg. życia przy pierwszym szczepieniu zdrowe dzieci, potwierdzone na podstawie dokumentacji medycznej i badania fizykalnego przed włączeniem do badania stałe miejsce zamieszkania na obszarze objętym badaniem i brak zamiaru opuszczenia go w okresie badania pisemna zgoda (lub odcisk kciuka) na udział w badaniu uzyskana od rodziców lub prawnych opiekunów 	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci pod stałą opieką medyczną stosowanie jakichkolwiek badanych lub niezarejestrowanych produktów, z wyj. badanych szczepionek, w okresie 30 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki szczepionki, bądź planowanie ich stosowania podczas badania przewlekłe stosowanie immunosupresantów lub innych leków immunomodulujących stosowanie lub zamiar zastosowania szczepionki nieprzewidzianej w protokole badania w okresie 30 dni przed i po przyjęciu każdej dawki szczepionki, z wyj. zarejestrowanej szczepionki przeciw wirusowi grypy uczestniczenie w innym badaniu klinicznym, w którym dziecko stosuje lub będzie stosowało produkt leczniczy (eksperymentalny lub nie) wcześniejsze szczepienie przeciw <i>Streptococcus pneumoniae</i> potwierdzone lub podejrzewane zaburzenia odporności w oparciu o badanie lekarskie lub historię medyczną niedożywienie wrodzone lub dziedziczne zaburzenia odporności w wywiadzie rodzinnym występowanie w historii jakiegokolwiek reakcji nadwrażliwości na którykolwiek składnik szczepionki/szczepionek poważne wady wrodzone lub przewlekła choroba występowanie w wywiadzie zaburzeń neurologicznych lub drgawek/napadów padaczkowych choroba o ostrym przebiegu i/lub gorączka w chwili rekrutacji do badania przyjmowanie przeciwciał i/lub produktów krwiopochodnych od urodzenia lub planowanie ich stosowania w trakcie uczestnictwa w badaniu przeciwwskazania do szczepionki przewidzianej w protokole badania
Metodyka badania	
Cel badania / hipoteza badawcza	Porównanie nosicielstwa serotypów nieszczepionkowych pneumokoka w grupach badanych oraz grupach kontrolnych / ocena immunogenności, reaktogenności, nosicielstwa i bezpieczeństwa dwóch nowych formuł szczepionki pneumokokowej
Procedura przypisania osób do grupy/metoda randomizacji/stratyfikacja	Randomizacja komputerowa metodą blokową/brak
Zaślepienie próby	Podwójne zaślepienie (<i>observer-blind</i> ; badacz i pacjent)
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (centralna randomizacja przez internet - SBIR)
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5
Analiza wyników	Nosicielstwo: ITT (wszystkie zaszczepione dzieci), Immunogenność: PP (dzieci, które spełniały kryteria włączenia do badania, dla których dostępne są wyniki dotyczące immunogenności i u których protokół badawczy nie został naruszony) Bezpieczeństwo: ITT (wszystkie zaszczepione dzieci)

Odotola 2017 [104,105,106]			
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	PCV10 (schemat 3+0): 2,5% (3 - wycofanie zgody, 2 – przeprowadzka) PCV13 (schemat 3+0): 4,5% (2 – zgona, 1- wycofanie zgody, 6 – przeprowadzka)		
Miejsce badania	jedn ośrodkowe; Gambia		
Źródła finansowania badania/konflikt interesów	PATH (Seattle), GlaxoSmithKline Biologicals SA		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	seropozytywność, stężenie przeciwciał, nosicielstwo, aktywność opsonofagocytarna, profil bezpieczeństwa		
Charakterystyka populacji			
	PCV10 (schemat 3+0)	PCV13 (schemat 3+0)	P
Liczba osób	200 (ITT)	200 (ITT)	ND
Wiek (w tygodniach) – średnia (SD)	8,4 (0,6)	8,5 (0,7)	NS
Liczba (%) osób rasy białej (pochodzenie kaukaskie/europejskie)	bd	bd	bd
Liczba (%) chłopców	97 (48,5)	97 (48,5)	NS
Waga urodzeniowa (w gramach) – średnia (SD)	bd	bd	bd
Wiek urodzeniowy (w tygodniach) – średnia (SD)	bd	bd	bd
Charakterystyka interwencji/schemat szczepienia			
Interwencja	Synflorix® podawany domięśniowo w schemacie 3+0 w 2., 3., i 4. m.ż. dziecka		
Komparator	Prevenar13® podawany domięśniowo w schemacie 3+0 w 2., 3., i 4. m.ż. dziecka		
Okres obserwacji	12 miesięcy		
Dodatkowe informacje/uwagi			
W badaniu uczestniczyły dodatkowo 4 grupy pacjentów, w których stosowano: PCV10 w schemacie 2+1 oraz 3 grupy, w których stosowano nową formułę szczepionki pneumokokowej (PHiD-CV/dPly/PhtD-10 lub PHiD-CV/dPly/PhtD-30) w 3 dawkach w schematach 3+0 lub 2+1.			

Tabela 29. Ocena badania Odotola 2017 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	Niskie Lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo. Centralny ośrodek randomizacji. <i>“Treatment allocation at the investigator site for pneumococcal vaccines was performed using a central randomization system on the Internet (SBIR)”</i>
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie Zaślepieni rodzice/opiekunowie oraz badacze <i>“The study was conducted in an observer-blind manner inside each defined vaccination schedule, meaning that the parents/legally-acceptable representatives of children enrolled in the study and personnel involved in data gathering, processing, and analysis and safety assessment were blind to vaccine allocation. Since there were minor differences in vaccine appearance, all vaccines were prepared and administered by authorized unblinded medical personnel who did not participate in any of the study’s clinical evaluation assays”</i>

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	<p>Niskie</p> <p>Zaślepieni rodzice/opiekunowie oraz badacze</p> <p><i>“The study was conducted in an observer-blind manner inside each defined vaccination schedule, meaning that the parents/legally-acceptable representatives of children enrolled in the study and personnel involved in data gathering, processing, and analysis and safety assessment were blind to vaccine allocation. Since there were minor differences in vaccine appearance, all vaccines were prepared and administered by authorized unblinded medical personnel who did not participate in any of the study’s clinical evaluation assays”</i></p>
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	<p>Niskie</p> <p>Przedstawiono wyniki dla wszystkich uprzednio wybranych do oceny punktów końcowych</p>
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	<p>Niskie</p> <p>Brak przesłanek dla błędu</p>
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	<p>Niskie</p> <p>Nie zidentyfikowano</p>

7.3. Charakterystyka badań dla porównania PCV10 w schemacie 3+1 vs 2+1

W ramach systematycznego przeszukania baz danych odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne (badanie *FinIP*), które umożliwiło porównanie skuteczności szczepionki przeciwko pneumokokom Synflorix® podawanej w schemacie 3+1 i w schemacie 2+1 u zdrowych dzieci w wieku od 6 tygodni do 6 miesięcy. W badaniu oceniano również immunogenność oraz profil bezpieczeństwa obu schematów szczepienia. Szczegółową charakterystykę pracy *FinIP* przedstawiono w rozdziale 7.1.

Dodatkowo odnaleziono badanie Silfverdal 2009, w którym porównywano immunogenność oraz bezpieczeństwo schematu 3+1 oraz 2+1 dla szczepionki Synflorix®. Badanie Silfverdal 2009 przeprowadzono w Europie (Dania, Norwegia, Słowacja, Szwecja). Oceny immunogenności (populacja TVC) dokonano w okresie obserwacji wynoszącym 9 miesięcy. Występowanie spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych (miejscowych i uogólnionych) oceniano w okresie 4 dni po podaniu każdej z dawek szczepienia. Niespodziewane zdarzenia niepożądane raportowano w okresie do 31 dni po podaniu każdej z dawek szczepionki, z kolei ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano w całym okresie trwania badania wynoszącym 10 miesięcy.

W pracy Silfverdal 2009 w ramach szczepienia pierwotnego poszczególne dawki szczepienia podawano w 3., 4. i 5. miesiącu życia (schemat 3+1) lub w 3. i 5. miesiącu życia (schemat 2+1), natomiast dawkę uzupełniającą podawano w 11.-12. miesiącu życia dziecka. W tabelach poniżej (Tabela 30 i Tabela 31) przedstawiono szczegółową charakterystykę badania klinicznego Silfverdal 2009 wraz z oceną poziomu wiarygodności pracy.

Tabela 30. Charakterystyka badania Silfverdal 2009

Badanie Silfverdal 2009 [90,91,92]	
Rodzaj badania: RCT, PCV10 schemat 3+1 vs PCV10 schemat 2+1 (badanie typu <i>non-inferiority</i>)	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niemowlęta obu płci w wieku 8.-16. tyg. dzieci zdrowe, urodzone w 36.-42. tyg. ciąży pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów dzieci, które w opinii badacza spełnią wymagania zawarte w protokole badania 	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie eksperymentalnej lub niezarejestrowanej szczepionki w okresie 30 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki szczepionki lub planowanie jej zastosowania w trakcie udziału w badaniu planowanie zastosowania lub zastosowanie szczepionki nieprzewidzianej w protokole badania w okresie 30 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki szczepionki i po przyjęciu ostatniej dawki, z wyjątkiem szczepienia przeciw gruźlicy, która może zostać zastosowana 1. mies. po 3. lub 3. dawce w zależności od schematu i min. 30 dni przed dawką uzupełniającą wcześniejsze szczepienie przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio, zapaleniu wątroby typu B, <i>Haemophilus influenzae</i> typu b i/lub <i>Streptococcus pneumoniae</i> przebyte wcześniej lub aktualnie przebiegające choroby: błonica, tężec, krztusiec, polio, zapalenie wątroby typu B, zakażenie <i>Haemophilus influenzae</i> typu b i/lub inwazyjna choroba pneumokokowa występujące w przeszłości reakcje alergiczne lub prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji nadwrażliwości na jakikolwiek składnik zastosowanych szczepionek występujące w przeszłości zaburzenia neurologiczne lub napady padaczkowe ostra choroba w czasie rejestracji do badania przewlekłe stosowanie (dłużej niż 14 dni) immunosupresantów lub innych leków

Badanie Silfverdal 2009 [90,91,92]			
	<p>wpływających na odpowiedź odpornościową</p> <ul style="list-style-type: none"> • stwierdzone lub podejrzewane zaburzenia odporności w wywiadzie lub w trakcie badania lekarskiego • stwierdzone w wywiadzie wrodzone lub dziedziczne zaburzenia odporności • poważne wady wrodzone lub poważna przewlekła choroba • stosowanie przeciwciał i/lub produktów krwiopochodnych od urodzenia lub planowanie ich zastosowania w trakcie badania 		
Metodyka badania			
Cel badania / hipoteza badawcza	Ocena immunogenności szczepionki PCV10 podawanej w schemacie 3+1 i w schemacie 2+1 (szczepienie pierwotne)		
Procedura przypisania osób do grupy/ metoda randomizacji/stratyfikacja	Randomizacja/bd/stratyfikacja ze względu na wiek podczas 1 dawki szczepienia		
Zaślepienie próby	brak		
Ukrycie kodu alokacji	bd		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	2		
Analiza wyników	<p>Immunogenność: ITT (wszystkie dzieci, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki), PP (dzieci, dla których dostępne są wyniki dotyczące immunogenności i u których protokół badawczy nie został naruszony)</p> <p>Bezpieczeństwo: ITT</p>		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	<p>PCV10 (schemat 3+1): 12,5% (15 - <i>noncompliance</i>, 7 – naruszenie protokołu)</p> <p>PCV10 (schemat 2+1): 9,7% (12 - <i>noncompliance</i>, 5 – naruszenie protokołu)</p>		
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (10 ośrodków); Dania, Norwegia, Słowacja, Szwecja		
Źródła finansowania badania/konflikt interesów	Badanie sfinansowane przez GlaxoSmithKline Biologicals/część autorów pobierała honoraria lub otrzymywała granty od firmy GSK, część autorów to pracownicy firmy GSK		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> • immunogenność • profil bezpieczeństwa 		
Charakterystyka populacji			
	PCV10 (schemat 3+1)	PCV10 (schemat 2+1)	p
Liczba osób	176 (ITT)	175 (ITT)	ND
Wiek (w tyg.) – średnia (SD)	12,1 (1,90)	12,0 (1,94)	NS
Liczba (%) osób z masą urodzeniową <2 500 g	bd	bd	bd
Liczba (%) osób rasy białej	170 (96,6)	171 (97,7)	NS
Liczba (%) chłopców	94 (53,4)	89 (50,9)	NS
Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki	bd	bd	bd
Charakterystyka procedur/schematów szczepienia			
Interwencja	Synflorix® podawany ze szczepionką Infanrix hexa® (DTPa-HBV-IPV/Hib) domięśniowo w schemacie 3+1 w 3., 4., 5. mies. życia i między 11. a 12. mies. dawka uzupełniająca		
Komparator	Synflorix® podawany ze szczepionką Infanrix hexa® (DTPa-HBV-IPV/Hib) domięśniowo w schemacie 2+1 w 3., 5. mies. życia i między 11. a 12. mies. dawka uzupełniająca		
Okres obserwacji	10 mies.		
Dodatkowe informacje/uwagi			
W publikacji Silfverdal 2011 przedstawiono także wyniki dotyczące immunogenności w podgrupie pacjentów badania Silfverdal 2009 dla dłuższego okresu obserwacji (dzieci w wieku 3-4 lat), jednak nie zostały one włączone do analizy ze względu na niezgodność w zakresie interwencji (podanie dodatkowej dawki szczepionki między 36. a 46. miesiącem życia)			

Tabela 31. Ocena badania Silfverdal 2009 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)	Ocena
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup / randomizacja i ukrycie kodu alokacji	Niejasne Badanie zgłoszono jako randomizowane, ale nie przedstawiono szczegółów dotyczących procesu randomizacji, ani ukrycia kodu alokacji	?
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Wysokie Brak zaślepienia	-
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	Wysokie Brak zaślepienia	-
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	Niskie Utrata zrównoważona pomiędzy grupami, przedstawiono powody utraty	+
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	Niskie Przedstawiono wyniki dla wszystkich zaplanowanych p. końcowych	+
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	Niskie Nie zidentyfikowano	+

8. Porównanie bezpośrednio PCV10 (Synflorix®) względem braku szczepienia przeciwko pneumokokom (szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych)

8.1. Inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP)

8.1.1. IChP wywołana serotypem szczepionkowym

W 2 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych (*FinIP* oraz *COMPAS*) podano informacje dotyczące liczby niemowląt (rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tyg. do 6 mies.), u których wystąpiła inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP) wywołana przez serotypy zawarte w szczepionce. W pracy *FinIP* przedstawiono dane dla IChP potwierdzonej mikrobiologicznie, natomiast w pracy *COMPAS* dopuszczono również możliwość potwierdzenia IChP za pomocą innych testów, nie mikrobiologicznych.

Tabela 32. Definicja IChP przyjęta w poszczególnych badaniach dla porównania PCV10 vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Definicja IChP
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	IChP potwierdzona - dowolna choroba, w której zakażenie <i>S. pneumoniae</i> potwierdzone zostało wyizolowaniem bakterii w posiewie z jałowego w normalnych warunkach płynu ustrojowego. IChP prawdopodobna - wykrycie DNA <i>S. pneumoniae</i> lub przeciwciał przeciwko <i>S. pneumoniae</i> w jałowym w normalnych warunkach płynie ustrojowym. Negatywny wynik posiewu.
<i>COMPAS</i> - efektywność eksperymentalna	IChP potwierdzona mikrobiologicznie lub w innych testach. W praktyce wszystkie wykryte przypadki IChP w tym badaniu zostały potwierdzone w posiewie.

W obu pracach wyniki dotyczące IChP wywołanej przez serotypy zawarte w szczepionce PCV10 analizowano w kohorcie niemowląt, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki (TVC) oraz w kohorcie niemowląt, które otrzymały wszystkie dawki w ramach szczepienia pierwotnego i nie spełniały kryteriów wykluczenia z analizy (ATP). Odstąpiono od wykonania metaanalizy, gdyż badanie *FinIP* oceniało efektywność praktyczną, a badanie *COMPAS* oceniało efektywność eksperymentalną oraz ze względu na inne zidentyfikowane różnice pomiędzy badaniami.

W obu uwzględnionych w analizie badaniach wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Synflorix® względem szczepionek niezawierających antygenów pneumokokowych w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego niezależnie od analizowanej populacji (TVC oraz ATP) w okresie obserwacji wynoszącym średnio od 25 miesięcy do 33 miesięcy. W grupie Synflorix®

odnotowano jedynie jeden przypadek IChP wywołanej serotypem szczepionkowym (IChP wywołana przez serotyp 7F), który wystąpił 14 dni po podaniu pierwszej dawki szczepionki u dziecka w wieku 4 miesięcy. Skuteczność szczepionki (VE) Synflorix® w odniesieniu do ryzyka IChP wywołanej przez serotypy zawarte w szczepionce jest bardzo wysoka i została oceniona w badaniu *FinIP* dla populacji TVC na 100% w grupie szczepionej w schemacie 3+1 oraz 92% w grupie szczepionej w schemacie 2+1, przy czym w populacji ATP skuteczność szczepionki wynosi 100% niezależnie od schematu. Siłę interwencji, określoną za pomocą parametru NNT, należy uznać za znaczną, biorąc pod uwagę częstość występowania IChP wywołanej serotypem szczepionkowym w populacji oraz typ ocenianej interwencji (Tabela 33).

Tabela 33. ICHP wywołana serotypem zawartym w szczepionce PCV10 dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		VE [95% CI]	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%				
Schemat 3+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	25 mies.	0/10273	0,0	12/10201	0,1	100 [83; 100]	0,04 [0,00; 0,39]	-0,001 [-0,002; -0,001]	850 [487; 1 486]
<i>COMPAS</i> - efektywność eksperymentalna	ATP	30 mies.	0/10211	0,0	16/10140	0,2	100 [74,3; 100]	0,03 [0,00; 0,30]	-0,002 [-0,003; -0,001]	634 [391; 1 029]
	TVC	33 mies.	0/11798	0,0	18/11799	0,2	100 [77,3; 100]	0,03 [0,00; 0,26]	-0,002 [-0,002; -0,001]	656 [415; 1 037]
Schemat 2+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	25 mies.	1/10054	0,01	12/10201	0,1	92 [58; 100]	0,08 [0,01; 0,51]	-0,001 [-0,002; <-0,001]	929 [509; 2 156]
Schemat 2+1 lub 3+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	ATP	25 mies.	0/20187	0,0	11/10054	0,1	100 [91; 100]	0,02 [0,00; 0,21]	-0,001 [-0,002; -0,001]	894 [480; 1 465]

ATP – obejmuje populację niemowląt, które ukończyły schemat szczepień i nie spełniały kryteriów wykluczenia z analizy, okres obserwacji rozpoczął się min. 2 tyg. od przyjęcia 3. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

TVC – obejmuje populację wszystkich niemowląt zaszczepionych co najmniej 1 dawką, okres obserwacji rozpoczął się od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

8.1.2. IChP wywołana przez jakikolwiek serotyp pneumokokowy

W 2 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych (*FinIP* oraz *COMPAS*) podano informacje dotyczące liczby niemowląt (rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tyg. do 6 mies.), u których odnotowano IChP potwierdzoną mikrobiologicznie wywołaną przez dowolny serotyp pneumokokowy (zawarty lub niezawarty w szczepionce PCV10). Definicje IChP przyjęte w odnalezionych badaniach przedstawiono w rozdziale 8.1.1.

W pracy *COMPAS* wyniki dotyczące IChP wywołanej przez dowolny serotyp pneumokokowy analizowano w kohorcie niemowląt, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki (TVC) oraz w kohorcie niemowląt, które otrzymały wszystkie dawki w ramach szczepienia pierwotnego i nie spełniały kryteriów wykluczenia z analizy (ATP), natomiast w pracy *FinIP* wyniki podano tylko dla kohorty TVC. Odstąpiono od wykonania metaanalizy, gdyż badanie *FinIP* oceniało efektywność praktyczną, a badanie *COMPAS* oceniało efektywność eksperymentalną oraz ze względu na inne zidentyfikowane różnice pomiędzy badaniami.

W obu uwzględnionych w analizie badaniach wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Synflorix® względem szczepionek niezawierających antygenów pneumokokowych w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego niezależnie od analizowanej populacji (TVC oraz ATP) w okresie obserwacji wynoszącym średnio od 25 miesięcy do 33 miesięcy. Skuteczność szczepionki (VE) Synflorix® w odniesieniu do ryzyka IChP wywołanej przez jakikolwiek serotyp była nieco wyższa w pracy *FinIP*, gdzie odnotowano jedynie dwa przypadki IChP w grupie szczepionej schematem 2+1 i wynosiła 100% dla schematu 3+1 oraz 86% dla schematu 2+1. W pracy *COMPAS* skuteczność dla schematu 3+1 określono na poziomie 65% (kohorta ATP) i 67% (kohorta TVC). Siłę interwencji, określoną za pomocą parametru NNT, należy uznać za znaczną, biorąc pod uwagę częstość występowania IChP wywołanej jakimkolwiek serotypem pneumokokowym w populacji oraz typ ocenianej interwencji (Tabela 34).

Tabela 34. IChP wywołana jakimkolwiek serotypem pneumokokowym dla porównania Synflorix® vs. szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		VE [95% CI]	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%				
Schemat 3+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	25 mies.	0/10273	0,0	14/10201	0,1	100 [85,6; 100]	0,03 [0,00; 0,34]	<-0,001 [-0,002; -0,001]	729 [435; 1 223]
<i>COMPAS</i> - efektywność eksperymentalna	ATP	30 mies.	6/10211	0,1	17/10140	0,2	65,0 [11,1; 86,2]	0,35 [0,14; 0,86]	<-0,001 [-0,002; <-0,001]	919 [464; 5 525]
	TVC	33 mies.	7/11798	0,1	21/11799	0,2	66,7 [21,8; 85,9]	0,33 [0,15; 0,77]	<-0,001 [-0,002; <-0,001]	844 [458; 3 013]
Schemat 2+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	25 mies.	2/10054	0,02	14/10201	0,1	85,8 [49,1; 97,8]	0,14 [0,04; 0,57]	<-0,001 [-0,002; <-0,001]	853 [471; 2 151]

ATP – obejmuje populację niemowląt, które ukończyły schemat szczepień i nie spełniały kryteriów wykluczenia z analizy, okres obserwacji rozpoczynał się min. 2 tyg. od przyjęcia 3. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

TVC – obejmuje populację wszystkich niemowląt zaszczepionych co najmniej 1 dawką, okres obserwacji rozpoczynał się od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

8.1.3. IChP wywołana przez serotypy reagujące krzyżowo

W 2 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych (*FinIP* oraz *COMPAS*) podano informacje dotyczące liczby niemowląt (rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tyg. do 6 mies.), u których odnotowano IChP potwierdzoną mikrobiologicznie wywołaną przez serotypy reagujące krzyżowo (serotypy 6A, 19A). Definicje IChP przyjęte w odnalezionych badaniach przedstawiono w rozdziale 8.1.1.

W pracy *COMPAS* wyniki dotyczące IChP wywołanej przez serotypy reagujące krzyżowo analizowano w kohorcie niemowląt, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki (TVC) oraz w kohorcie niemowląt, które otrzymały wszystkie dawki w ramach szczepienia pierwotnego i nie spełniały kryteriów wykluczenia z analizy (ATP), natomiast w pracy *FinIP* jedynie w kohorcie TVC. Odstąpiono od wykonania metaanalizy, gdyż badanie *FinIP* oceniało efektywność praktyczną, a badanie *COMPAS* oceniało efektywność eksperymentalną oraz ze względu na inne zidentyfikowane różnice pomiędzy badaniami.

W żadnej z uwzględnionych w analizie prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. Przypadki IChP wywołanej przez serotypy 6A i 19A były bardzo rzadkie w analizowanym okresie obserwacji. W pracy *FinIP* w grupie Synflorix® nie stwierdzono ani jednego przypadku IChP wywołanej przez serotyp 6A lub 19A, natomiast w grupie kontrolnej zdiagnozowano dwa takie przypadki. W badaniu *COMPAS* IChP wywołaną przez serotyp 6A lub 19A odnotowano u 2 dzieci w grupie Synflorix® i u 1 dziecka w grupie kontrolnej (Tabela 35).

Tabela 35. ICHP wywołana przez serotypy reagujące krzyżowo dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		VE [95% CI]	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%				
Schemat 3+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	25 mies.	0/10273	0,0	2/10201	0,02	100 [-51,8; 100]	0,20 [0,02; 2,21]	0,000 [-0,001; <0,001]	NS
<i>COMPAS</i> - efektywność eksperymentalna	ATP	30 mies.	2/10211	0,02	1/10140	0,01	-98,6 [-2089,5; 82,0]	1,99 [0,26; 15,15]	0,000 [<-0,001; 0,001]	NS
	TVC	33 mies.	2/11798	0,02	1/11799	0,01	-99,5 [-2100,2; 81,9]	2,00 [0,26; 15,26]	0,000 [<-0,001; 0,001]	NS
Schemat 2+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	25 mies.	0/10054	0,0	2/10201	0,02	100 [-77,3; 100]	0,20 [0,02; 2,26]	0,000 [-0,001; <0,001]	NS

ATP – obejmuje populację niemowląt, które ukończyły schemat szczepień i nie spełniały kryteriów wykluczenia z analizy, okres obserwacji rozpoczynał się min. 2 tyg. od przyjęcia 3. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

TVC – obejmuje populację wszystkich niemowląt zaszczepionych co najmniej 1 dawką, okres obserwacji rozpoczynał się od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

8.1.4. IChP wywołana przez inne serotypy

W 2 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych (*FinIP* oraz *COMPAS*) podano informacje dotyczące liczby niemowląt (rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tyg. do 6 mies.), u których odnotowano inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP) potwierdzoną mikrobiologicznie wywołaną przez inne serotypy niż te zawarte w szczepionce lub reagujące krzyżowo (6A oraz 19A). Definicje IChP przyjęte w odnalezionych badaniach przedstawiono w rozdziale 8.1.1.

W pracy *COMPAS* wyniki dotyczące IChP wywołanej przez inne serotypy analizowano w kohorcie niemowląt, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki (TVC) oraz w kohorcie niemowląt, które otrzymały wszystkie dawki w ramach szczepienia pierwotnego i nie spełniały kryteriów wykluczenia z analizy (ATP), natomiast w pracy *FinIP* jedynie kohorcie TVC. Odstąpiono od wykonania metaanalizy, gdyż badanie *FinIP* oceniało efektywność praktyczną, a badanie *COMPAS* oceniało efektywność eksperymentalną oraz ze względu na inne zidentyfikowane różnice pomiędzy badaniami.

W żadnej z uwzględnionych w analizie prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. IChP wywołana serotypami innymi niż te zawarte w szczepionce PCV10 albo reagującymi krzyżowo występowała w analizowanym okresie bardzo rzadko (Tabela 36).

Tabela 36. ICHP wywołana przez inne serotypy dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		VE [95% CI]	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%				
Schemat 3+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	25 mies.	0/10273	0,0	0/10201	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
<i>COMPAS</i> - efektywność eksperymentalna	ATP	30 mies.	3/10211	0,03	0/10140	0,0	brak danych	6,95 [0,65; 74,28]	<0,001 [<0,001; 0,001]	3 413 [994; 76 924]
	TVC	33 mies.	4/11798	0,03	2/11799	0,02	-99,5 [-989,2; 63,5]	2,00 [0,43; 9,33]	0,000 [<-0,001; 0,001]	NS
Schemat 2+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	25 mies.	1/10054	0,01	0/10201	0,0	-6637637 [-5,41E13; 99,6]	3,04 [0,25; 37,02]	0,000 [<-0,001; 0,001]	NS

ATP – obejmuje populację niemowląt, które ukończyły schemat szczepień i nie spełniały kryteriów wykluczenia z analizy, okres obserwacji rozpoczął się min. 2 tyg. od przyjęcia 3. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

TVC – obejmuje populację wszystkich niemowląt zaszczepionych co najmniej 1 dawką, okres obserwacji rozpoczął się od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

8.1.5. Prawdopodobna (niepotwierdzona) IChP

Tylko w badaniu *FinIP* włączonym do analizy dla porównania Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych podano informacje dotyczące liczby niemowląt (rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tyg. do 6 mies.), u których odnotowano niepotwierdzoną inwazyjną chorobę pneumokokową. Definicję prawdopodobnej IChP przyjętą w badaniu *FinIP* przedstawiono w rozdziale 8.1.1.

W pracy *FinIP* wyniki dotyczące niepotwierdzonej IChP analizowano w kohorcie niemowląt, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki (TVC). Odnotowano w sumie 3 przypadki prawdopodobnej IChP, wszystkie w grupie kontrolnej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego, niezależnie od zastosowanego schematu szczepień. Należy jednak zauważyć, że skuteczność szczepień (VE), określona przez autorów badania dla szczepień wykonywanych w schemacie 3+1 była istotnie statystycznie wyższa niż podanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych i wynosiła 100% (Tabela 37).

Tabela 37. Prawdopodobna (niepotwierdzona) IChP dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		VE [95% CI]	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%				
Schemat 3+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	25 mies.	0 / 10273	0,0	3 / 10201	0,03	100 [7,6; 100]	0,14 [0,01; 1,52]	0,00 [-0,001; <0,001]	3 402 [993; 55 556]
Schemat 2+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	25 mies.	0 / 10054	0,0	3 / 10201	0,03	100 [-9,6; 100]	0,14 [0,01; 1,55]	0,00 [-0,001; <0,001]	3 413 [993; 100 000]

TVC – obejmuje populację wszystkich niemowląt zaszczepionych co najmniej 1 dawką, okres obserwacji rozpoczął się od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

8.1.6. Potwierdzona lub prawdopodobna (niepotwierdzona) IChP

Tylko w badaniu *FinIP* włączonym do analizy dla porównania Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych podano informacje dotyczące liczby niemowląt (rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tyg. do 6 mies.), u których odnotowano niepotwierdzoną lub potwierdzoną inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP) (IChP ogółem). Definicje prawdopodobnej i potwierdzonej IChP przyjęte w badaniu *FinIP* przedstawiono w rozdziale 8.1.1.

Łącznie w badaniu odnotowano 19 przypadków IChP, z czego 17 wystąpiło w grupie kontrolnej, natomiast 2 przypadki w grupie Synflorix® szczepionej w schemacie 2+1. W grupie Synflorix®

szczepionej w schemacie 3+1 nie odnotowano IChP. Dwa przypadki stwierdzone w grupie Synflorix® szczepionej w schemacie 2+1 zostały wywołane odpowiednio przez serotyp 7F (2 tyg. po 1 dawce szczepionki) i serotyp 3 (serotyp niezawarty w szczepionce). Serotypami najczęściej wywołującymi inwazyjną chorobę pneumokokową w grupie kontrolnej były serotypy 6B i 14 (wywołały łącznie 9 przypadków w grupie kontrolnej).

W pracy *FinIP* wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Synflorix® względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego niezależnie od zastosowanego schematu (3+1 oraz 2+1) w okresie obserwacji wynoszącym średnio 25 miesięcy. Skuteczność szczepionki (VE) Synflorix® w odniesieniu do ryzyka wystąpienia potwierdzonej lub prawdopodobnej IChP jest wysoka i została oceniona na 100% w grupie szczepionej w schemacie 3+1 oraz 88% w grupie szczepionej w schemacie 2+1. Siłę interwencji, określoną za pomocą parametru NNT, należy uznać za znaczną, biorąc pod uwagę częstość występowania IChP ogółem w populacji oraz typ ocenianej interwencji (Tabela 38).

Tabela 38. Prawdopodobna (niepotwierdzona) oraz potwierdzona IChP dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		VE [95% CI]	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%				
Schemat 3+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	25 mies.	0/10273	0,0	17/10201	0,2	100 [87,7; 100]	0,03 [0,00; 0,28]	-0,002 [-0,003; -0,001]	600 [359; 897]
Schemat 2+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	25 mies.	2/10054	0,02	17/10201	0,2	87,7 [54,6; 98,1]	0,12 [0,03; 0,46]	-0,001 [-0,002; -0,001]	682 [402; 1 407]

TVC – obejmuje populację wszystkich niemowląt zaszczepionych co najmniej 1 dawką, okres obserwacji rozpoczął się od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

8.1.7. IChP rozpoznana na podstawie objawów klinicznych

Tylko w badaniu *FinIP* włączonym do analizy dla porównania Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych podano informacje dotyczące liczby niemowląt (rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tyg. do 6 mies.), u których raportowano inwazyjną chorobę pneumokokową rozpoznaną na podstawie objawów klinicznych. W tabeli poniżej przedstawiono definicję IChP rozpoznanej na podstawie objawów klinicznych w badaniu *FinIP*.

Tabela 39. Definicja IChP rozpoznanej na podstawie objawów klinicznych przyjęta w badaniu *FinIP* dla porównania PCV10 vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Definicja IChP
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	prawdopodobna IChP lub nieswoista posocznica – kwalifikacja na podstawie rozpoznania klinicznego w karcie wypisowej chorego zgodnego z odpowiednimi jednostkami chorobowymi w klasyfikacji ICD-10 (A40.3, B95.3, G00.1, M00.1, A40.9, A41.9, A49.9, G00, G00.9, I30.1, M00, M00.9, B95.5), bez potwierdzenia mikrobiologicznego IChP prawdopodobna IChP – kwalifikacja na podstawie rozpoznania klinicznego w karcie wypisowej chorego zgodnego z odpowiednimi jednostkami chorobowymi w klasyfikacji ICD-10 (A40.3, B95.3, G00.1 lub M00.1), bez potwierdzenia mikrobiologicznego podejrzenie IChP – kwalifikacja przeprowadzona przez Autorów badania na podstawie objawów odnotowanych w dokumentacji medycznej poszczególnych chorych

W tabeli poniżej zestawiono wyniki badania *FinIP* odnośnie do oceny ryzyka wystąpienia niepotwierdzonej mikrobiologicznie inwazyjnej choroby pneumokokowej u dzieci. W pracy wykazano, iż program szczepień niemowląt skoniugowaną 10-walentną szczepionką przeciwko pneumokokom (Synflorix®) znamienne zmniejszył – w porównaniu z grupą kontrolną – zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową rozpoznaną na podstawie kryteriów klinicznych.

Bezwzględne zmniejszenie zapadalności było znacząco większe niż w przypadku inwazyjnej choroby pneumokokowej potwierdzonej mikrobiologicznie. Wskazano, iż efekt programów szczepień szczepionkami skoniugowanymi przeciwko pneumokokom jest istotnie większy niż pierwotnie zakładano na podstawie analizy tylko zachorowań potwierdzonych laboratoryjnie. W porównaniu z grupą kontrolną, u dzieci zaszczepionych szczepionką Synflorix® stwierdzono znamienne statystycznie zmniejszenie zapadalności na prawdopodobną inwazyjną chorobę pneumokokową lub nieswoistą posocznicę (analizowanych łącznie), prawdopodobną inwazyjną chorobę pneumokokową, a także podejrzaną inwazyjną chorobę pneumokokową, bez względu na zastosowany schemat szczepienia (3+1 lub 2+1) (Tabela 40).

Tabela 40. IChP niepotwierdzona laboratoryjnie dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Punkt końcowy	Liczba przypadków / 100 000 / rok		Skuteczność szczepienia - Względne zmniejszenie zapadalności (% [95% CI])	Bezwzględne zmniejszenie zapadalności (na 100 000 / rok) (przypadki, których uniknięto dzięki szczepieniu) (n [95%CI])
	Synflorix®	Komparator		
Schemat 3+1				
Prawdopodobna IChP lub nieswoista posocznica	274,7	421,5	38 [13; 56]	153 [62; 245]
Prawdopodobna IChP	70,9	125,9	50 [4; 75]	58 [1; 112]
Podejrzanie IChP	82,3	199,9	63 [34; 80]	121 [58; 182]
Schemat 2+1				
Prawdopodobna IChP lub nieswoista posocznica	151,2	421,5	62 [43; 75]	273 [200; 346]
Prawdopodobna IChP	21,5	125,9	81 [54; 94]	104 [64; 143]
Podejrzanie IChP	36,2	199,9	80 [60; 92]	168 [122; 212]
Schemat 3+1/2+1				
Prawdopodobna IChP lub nieswoista posocznica	212,9	421,5	50 [32; 63]	207 [127; 286]
Prawdopodobna IChP	46,2	125,9	65 [35; 81]	81 [34; 126]
Podejrzanie IChP	59,3	199,9	71 [52; 83]	142 [91; 191]

8.2. Zapalenie płuc

8.2.1. Potwierdzone zapalenie płuc

W 2 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych (*FinIP* oraz *COMPAS*) podano informacje dotyczące liczby niemowląt (rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tyg. do 6 mies.), u których wystąpiło potwierdzone zapalenie płuc lub informacje dotyczące liczby epizodów potwierdzonego zapalenia płuc (badanie *FinIP*).

W pracy *COMPAS* wyniki dotyczące potwierdzonego zapalenia płuc (definiowanego jako zapalenie płuc potwierdzone radiologicznie obecnością zmian naciekowych na zdjęciu RTG) analizowano w kohorcie niemowląt, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki (TVC) oraz w kohorcie niemowląt, które otrzymały wszystkie dawki w ramach szczepienia pierwotnego i nie spełniały kryteriów wykluczenia z analizy (ATP), natomiast w pracy *FinIP* (zapalenie płuc potwierdzone/zdiagnozowane w szpitalu; nie podano szczegółowej definicji tego punktu końcowego) jedynie w kohorcie TVC. Odstąpiono od wykonania metaanalizy, gdyż badanie *FinIP* oceniało efektywność praktyczną, a badanie *COMPAS* oceniało efektywność eksperymentalną oraz ze względu na inne zidentyfikowane różnice pomiędzy badaniami.

W obu badaniach wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Synflorix® podawanej zarówno w schemacie 3+1, jak również w schemacie 2+1 względem szczepionek niezawierających antygenów pneumokokowych w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego, niezależnie od analizowanej populacji (TVC oraz ATP) w okresie obserwacji wynoszącym średnio od 25 miesięcy do 33 miesięcy.

Skuteczność szczepionki (VE) Synflorix® w odniesieniu do ryzyka potwierdzonego zapalenia płuc była nieco wyższa w pracy *FinIP* i wynosiła w kohorcie TVC 26,7% dla schematu 3+1 i 29,3% dla schematu 2+1. W pracy *COMPAS* skuteczność dla schematu 3+1 określono na poziomie 11,9% (kohorta ATP) i 10,0% (kohorta TVC). Zaobserwowane pomiędzy badaniami różnice mogą wynikać z różnic w definiowaniu tego punktu końcowego, a także lokalizacji badań klinicznych. Badanie *FinIP* przeprowadzono w Finlandii, natomiast badanie *COMPAS* przeprowadzono w krajach Ameryki Łacińskiej. W badaniu europejskim częstość zapaleń płuc była znacznie (około trzykrotnie) niższa w porównaniu do tej obserwowanej w pracy *COMPAS* (ryzyko wyjściowe obserwowane w grupach kontrolnych). Siłę interwencji, określoną za pomocą parametru NNT, należy uznać za znaczną. Zaszczepienie około 120 dzieci szczepionką przeciwko pneumokokom zapobiega wystąpieniu jednego przypadku potwierdzonego zapalenia płuc (Tabela 41).

Tabela 41. Potwierdzone zapalenie płuc dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		VE [95% CI]	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%				
Schemat 3+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	24 mies.	209*/10273	x	283*/10200	x	26,7 [4,9; 43,5]	x	x	x
			203^/10273	x	271^/10200	x	25 [10; 38]	x	x	x
<i>COMPAS</i> - efektywność eksperymentalna	ATP	30 mies.	681/10211	6,7	764/10140	7,5	11,9 [2,3; 20,5]	0,89 [0,80; 0,98]	-0,01 [-0,02; -0,002]	116 [64; 627]
	TVC	33 mies.	919/11798	7,8	1015/11799	8,6	10,0 [1,7; 17,7]	0,91 [0,83; 0,99]	-0,01 [-0,02; -0,001]	123 [67; 885]
Schemat 2+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	24 mies.	201*/10054	x	283*/10200	x	29,3 [7,5; 46,3]	x	x	x
			195^/10273	x	271^/10200	x	28 [13; 41]	x	x	x

ATP – obejmuje populację niemowląt, które ukończyły schemat szczepień i nie spełniały kryteriów wykluczenia z analizy, okres obserwacji rozpoczął się min. 2 tyg. od przyjęcia 3. dawki w ramach szczepień pierwotnych;

TVC – obejmuje populację wszystkich niemowląt zaszczepionych co najmniej 1 dawką, okres obserwacji rozpoczął się od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych;

* - liczba epizodów (nowy epizod był liczony, jeśli wystąpił po 30 dniach od poprzedniego);

^ - liczba epizodów (nowy epizod był liczony, jeśli wystąpił po 90 dniach od poprzedniego).

8.2.2. Zapalenie płuc z obecnością zagęszczeń na zdjęciu RTG

W 2 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych (*FinIP* oraz *COMPAS*) podano informacje dotyczące liczby niemowląt (rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tyg. do 6 mies.), u których wystąpiło zapalenie płuc z obecnością zagęszczeń na zdjęciu RTG lub informacje dotyczące liczby epizodów tych zapaleń płuc (badanie *FinIP*). Definicje potwierdzonego zapalenia płuc w przyjęte w odnalezionych badaniach klinicznych przedstawiono w rozdziale 8.2.1.

W pracy *COMPAS* wyniki dotyczące zapalenia płuc z obecnością zagęszczeń na zdjęciu RTG analizowano w kohorcie niemowląt, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki (TVC) oraz w kohorcie niemowląt, które otrzymały wszystkie dawki w ramach szczepienia pierwotnego i nie spełniały kryteriów wykluczenia z analizy (ATP), natomiast w pracy *FinIP* jedynie w kohorcie TVC. Odstąpiono od wykonania metaanalizy, gdyż badanie *FinIP* oceniało efektywność praktyczną, a badanie *COMPAS* oceniało efektywność eksperymentalną oraz ze względu na inne zidentyfikowane różnice pomiędzy badaniami.

W obu badaniach wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Synflorix® podawanej zarówno w schemacie 3+1, jak również w schemacie 2+1 względem szczepionek niezawierających antygenów pneumokokowych w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego, niezależnie od analizowanej populacji (TVC oraz ATP) w okresie obserwacji wynoszącym średnio od 25 miesięcy do 33 miesięcy.

Skuteczność szczepionki (VE) Synflorix® w odniesieniu do ryzyka zapalenia płuc z obecnością zagęszczeń na zdjęciu RTG była ponownie wyższa w pracy *FinIP* i wynosiła powyżej 40% dla schematu 3+1 i schematu 2+1. W pracy *COMPAS* skuteczność dla schematu 3+1 określono na poziomie nieco ponad 20% w kohorcie ATP i TVC. Zaobserwowanych różnic pomiędzy badaniami nie udało się do końca wytłumaczyć. Mogą one wynikać z lokalizacji badań klinicznych, co wskazano w rozdziale powyżej. Siłę interwencji, określoną za pomocą parametru NNT, należy uznać za znaczną (Tabela 42).

Tabela 42. Zapalenie płuc z zagęszczeniami na zdjęciu RTG dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		VE [95% CI]	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%				
Schemat 3+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	24 mies.	45*/10273	x	81*/10200	x	45,0 [19,8; 62,8]	x	x	x
			43^/10273	x	81^/10200	x	47 [24; 64]	x	x	x
<i>COMPAS</i> - efektywność eksperymentalna	ATP	30 mies.	181/10211	1,8	231/10140	2,3	22,4 [5,7; 36,1]	0,78 [0,64; 0,94]	-0,005 [-0,01; -0,001]	198 [112; 841]
	TVC	33 mies.	251/11798	2,1	319/11799	2,7	21,8 [7,7; 33,7]	0,79 [0,67; 0,93]	-0,01 [-0,01; -0,002]	174 [104; 541]
Schemat 2+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	24 mies.	45*/10054	x	81*/10200	x	43,9 [19,6; 61,4]	x	x	x
			45^/10273	x	81^/10200	x	43 [19; 61]	x	x	x

ATP – obejmuje populację niemowląt, które ukończyły schemat szczepień i nie spełniały kryteriów wykluczenia z analizy, okres obserwacji rozpoczął się min. 2 tyg. od przyjęcia 3. dawki w ramach szczepień pierwotnych;

TVC – obejmuje populację wszystkich niemowląt zaszczepionych co najmniej 1 dawką, okres obserwacji rozpoczął się od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych;

* - liczba epizodów (nowy epizod był liczony, jeśli wystąpił po 30 dniach od poprzedniego);

^ - liczba epizodów (nowy epizod był liczony, jeśli wystąpił po 90 dniach od poprzedniego).

8.2.3. Zapalenie płuc bez obecności zagęszczeń na zdjęciu RTG

W jednym badaniu klinicznym włączonym do analizy dla porównania skuteczności Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych (*FinIP*) podano informacje dotyczące liczby epizodów zapalenia płuc bez zagęszczeń na zdjęciu RTG u niemowląt (rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tyg. do 6 mies.). Definicję potwierdzonego zapalenia płuc przyjętą w badaniu *FinIP* przedstawiono w rozdziale 8.2.1.

W pracy *FinIP* wyniki dotyczące zapalenia płuc bez obecności zagęszczeń na zdjęciu RTG analizowano w kohorcie niemowląt, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki (TVC). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego (Tabela 43).

Tabela 43. Zapalenie płuc bez zagęszczeń na zdjęciu RTG dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		VE [95% CI]	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%				
Schemat 3+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	24 mies.	60*/10273	x	60*/10200	x	-2,2 [-72,9; 38,8]	x	x	x
			57 [^] /10273	x	57 [^] /10200	x	-1 [-65; 38]	x	x	x
Schemat 2+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	24 mies.	52*/10054	x	60*/10200	x	11,9 [-44,6; 46,2]	x	x	x
			52 [^] /10273	x	57 [^] /10200	x	7 [-52; 44]	x	x	x

TVC – obejmuje populację wszystkich niemowląt zaszczepionych co najmniej 1 dawką, okres obserwacji rozpoczął się od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych

* - liczba epizodów (nowy epizod był liczony, jeśli wystąpił po 30 dniach od poprzedniego)

[^] - liczba epizodów (nowy epizod był liczony, jeśli wystąpił po 90 dniach od poprzedniego)

8.2.4. Zapalenie płuc z lub bez zagęszczeń na zdjęciu RTG

W 2 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych (*FinIP* oraz *COMPAS*) podano informacje dotyczące liczby niemowląt (rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tyg. do 6 mies.), u których wystąpiło zapalenie płuc z lub bez zagęszczeń na zdjęciu RTG lub informacje dotyczące liczby epizodów tych zapaleń płuc (badanie *FinIP*). W badaniu *COMPAS* raportowano występowanie bakteryjnego

zapalenia płuc z lub bez zagęszczeń na zdjęciu RTG i CRP >40 µg/ml. Definicje potwierdzonego zapalenia płuc przedstawiono w rozdziale 8.2.1.

W pracy *COMPAS* wyniki dotyczące zapalenia płuc z lub bez zagęszczeń na zdjęciu RTG analizowano w kohorcie niemowląt, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki (TVC) oraz w kohorcie niemowląt, które otrzymały wszystkie dawki w ramach szczepienia pierwotnego i nie spełniały kryteriów wykluczenia z analizy (ATP), natomiast w pracy *FinIP* jedynie kohorcie TVC. Odstąpiono od wykonania metaanalizy, gdyż badanie *FinIP* oceniało efektywność praktyczną, a badanie *COMPAS* oceniało efektywność eksperymentalną oraz ze względu na inne zidentyfikowane różnice pomiędzy badaniami.

W obu badaniach wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Synflorix® podawanej zarówno w schemacie 3+1, jak również w schemacie 2+1 względem szczepionek niezawierających antygenów pneumokokowych w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego, niezależnie od analizowanej populacji (TVC oraz ATP) w okresie obserwacji wynoszącym średnio od 25 miesięcy do 33 miesięcy. Skuteczność szczepionki (VE) Synflorix® w odniesieniu do ryzyka zapalenia płuc z lub bez zagęszczeń na zdjęciu RTG była ponownie nieco wyższa w pracy *FinIP* i wynosiła w kohorcie TVC odpowiednio 26,0% dla schematu 3+1 i 31,0% dla schematu 2+1. W pracy *COMPAS* skuteczność dla schematu 3+1 określono na poziomie 18,2% (kohorta ATP) i 16,7% (kohorta TVC). Zaobserwowanych różnic pomiędzy badaniami nie udało się do końca wytłumaczyć i mogą one wynikać z lokalizacji badań klinicznych, co opisano w rozdziale powyżej (rozdział 8.2.1). Siłę interwencji, określoną za pomocą parametru NNT, należy uznać za znaczną (Tabela 44).

Tabela 44. Zapalenie płuc z lub bez zagęszczeń na zdjęciu RTG dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		VE [95% CI]	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%				
Schemat 3+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	24 mies.	105*/10273	x	141*/10200	x	26,0 [-5,1; 47,9]	x	x	x
			100^/10273	x	138^/10200	x	28 [-0; 48]	x	x	x
<i>COMPAS</i> - efektywność eksperymentalna	ATP	30 mies.	275/10211	2,7	333/10140	3,3	18,2 [4,1; 30,3]	0,82 [0,70; 0,96]	-0,01 [-0,01; -0,001]	170 [95; 811]
	TVC	33 mies.	377/11798	3,2	450/11799	3,8	16,7 [4,5; 27,4]	0,84 [0,73; 0,96]	-0,01 [-0,01; -0,001]	162 [92; 669]
Schemat 2+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	24 mies.	97*/10054	x	141*/10200	x	31,0 [4,0; 50,6]	x	x	x
			100^/10273	x	138^/10200	x	29 [1; 49]	x	x	x

ATP – obejmuje populację niemowląt, które ukończyły schemat szczepień i nie spełniały kryteriów wykluczenia z analizy, okres obserwacji rozpoczynał się min. 2 tyg. od przyjęcia 3. dawki w ramach szczepień pierwotnych;

TVC – obejmuje populację wszystkich niemowląt zaszczepionych co najmniej 1 dawką, okres obserwacji rozpoczynał się od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych;

* - liczba epizodów (nowy epizod był liczony, jeśli wystąpił po 30 dniach od poprzedniego);

^ - liczba epizodów (nowy epizod był liczony, jeśli wystąpił po 90 dniach od poprzedniego).

8.2.5. Prawdopodobne zapalenie płuc

W jednym badaniu klinicznym włączonym do analizy dla porównania skuteczności szczepionki Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych (COMPAS) podano informacje dotyczące liczby niemowląt (rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tyg. do 6 mies.), u których wystąpiło podejrzenie zapalenia płuc. Podejrzenie zapalenia płuc definiowano jako każdy przypadek infekcji dróg oddechowych, który pediatra zakwalifikował do dalszej diagnostyki radiologicznej.

W pracy COMPAS wyniki dotyczące podejrzenia zapalenia płuc analizowano w kohorcie niemowląt, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki (TVC) oraz w kohorcie niemowląt, które otrzymały wszystkie dawki w ramach szczepienia pierwotnego i nie spełniały kryteriów wykluczenia z analizy (ATP). Zarówno w kohorcie ATP, jak również w kohorcie TVC wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Synflorix® podawanej w schemacie 3+1 względem szczepionek niezawierających antygenów pneumokokowych w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego, w okresie obserwacji wynoszącym średnio od 30 miesięcy do 33 miesięcy. Skuteczność szczepionki (VE) Synflorix® dla schematu 3+1 określono na poziomie 7,3% w kohorcie ATP i 8,7% w kohorcie TVC. Siłę interwencji, określoną za pomocą parametru NNT, należy uznać za znaczną (Tabela 45).

Tabela 45. Prawdopodobne zapalenie płuc dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		VE [95% CI]	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%				
Schemat 3+1										
COMPAS - efektywność eksperymentalna	ATP	30 mies.	2108/10211	20,6	2237/10140	22,1	7,3 [1,6; 12,6]	0,94 [0,89; 0,99]	-0,01 [-0,03; -0,003]	71 [40; 344]
	TVC	33 mies.	2667/11798	22,6	2880/11799	24,4	8,7 [3,8; 13,4]	0,93 [0,88; 0,97]	-0,02 [-0,03; -0,01]	56 [35; 139]

ATP – obejmuje populację niemowląt, które ukończyły schemat szczepień i nie spełniały kryteriów wykluczenia z analizy, okres obserwacji rozpoczął się min. 2 tyg. od przyjęcia 3. dawki w ramach szczepień pierwotnych;

TVC – obejmuje populację wszystkich niemowląt zaszczepionych co najmniej 1 dawką, okres obserwacji rozpoczął się od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

8.3. Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ)

8.3.1. Klinicznie potwierdzone OZUŚ

W 2 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych (*FinIP* oraz *COMPAS*) podano informacje dotyczące liczby niemowląt (rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tyg. do 6 mies.), u których wystąpiło potwierdzone klinicznie ostre zapalenie ucha środkowego. W pracy *FinIP* raportowano zdarzenia z 1 poziomu pewności diagnozy, czyli przypadki OZUŚ zdiagnozowane przez lekarza na podstawie fińskich wytycznych postępowania i zgłaszane przez opiekuna/rodzica niezależnie od dokumentacji medycznej czy dokumentów pochodzących z innych źródeł. W pracy *COMPAS* potwierdzone klinicznie OZUŚ wymagało natomiast obecności zmian wyglądu zewnętrznego błony bębenkowej (np. zaczerwienienie, zgrubienie, brak refleksu świetlnego) lub obecności wysięku w uchu środkowym (potwierdzone w otoskopii lub otomikroskopii). Dodatkowo wymagane były co najmniej dwa z następujących objawów klinicznych, które rozpoczęły się w okresie 5 dni poprzedzających diagnozę: ból ucha, wyciek z ucha, pogorszenie słuchu, gorączka, senność, drażliwość, brak apetytu, wymioty lub biegunka. Rozpoznanie potwierdzano w badaniu otoskopowym (zaczerwienienie, uwypuklenie, utrata refleksu z błony bębenkowej albo wysięk w uchu środkowym). Ze względu na różnice w definiowaniu klinicznie potwierdzonego OZUŚ pomiędzy badaniami, ryzyko wyjściowe (ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie kontrolnej) istotnie różni się dla obu prac.

W pracy *COMPAS* wyniki dotyczące potwierdzonego klinicznie OZUŚ analizowano w kohorcie niemowląt, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki (TVC) oraz w kohorcie niemowląt, które otrzymały wszystkie dawki w ramach szczepienia pierwotnego i nie spełniały kryteriów wykluczenia z analizy (ATP), natomiast w pracy *FinIP* jedynie w kohorcie TVC. Odstąpiono od wykonania metaanalizy, gdyż badanie *FinIP* oceniało efektywność praktyczną, a badanie *COMPAS* oceniało efektywność eksperymentalną oraz ze względu na inne zidentyfikowane różnice pomiędzy badaniami.

W pracy *FinIP* w okresie obserwacji wynoszącym średnio 18 miesięcy wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Synflorix® względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych podawanej zarówno w schemacie 3+1, jak również w schemacie 2+1 w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. Skuteczność szczepionki (VE) Synflorix® w odniesieniu do ryzyka OZUŚ potwierdzonego klinicznie w tej pracy wynosiła 6,1% dla schematu 3+1 i 7,4% dla schematu 2+1. Siłę interwencji, określoną za pomocą parametru NNT, należy uznać za znaczną.

W badaniu *COMPAS* istotnie statystycznie mniejsze ryzyko potwierdzonego klinicznie OZUŚ względem grupy kontrolnej stwierdzono w kohorcie TVC, uzyskując skuteczność na poziomie 19,0%. Siłę interwencji, określoną za pomocą parametru NNT, należy uznać za znaczną (Tabela 46).

Tabela 46. Klinicznie potwierdzone OZUŚ dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		VE [95% CI]	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%				
Schemat 3+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	18 mies.	1163/1846	63,0	892/1329	67,1	6,1 [-2,7; 14,1]	0,94 [0,89; 0,99]	-0,04 [-0,07; -0,01]	25 [14; 134]
<i>COMPAS</i> - efektywność eksperymentalna	ATP	28 mies.	204/3010	6,8	239/2979	8,0	16,1 [-1,1; 30,4]	0,84 [0,71; 1,01]	-0,01 [-0,026; 0,001]	NS
	TVC	31 mies.	254/3602	7,1	308/3612	8,5	19,0 [4,4; 31,4]	0,83 [0,71; 0,97]	-0,015 [-0,03; -0,002]	68 [37; 419]
Schemat 2+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	18 mies.	589/942	62,5	892/1329	67,1	7,4 [-2,8; 16,6]	0,93 [0,87; 0,99]	-0,05 [-0,09; -0,01]	22 [12; 164]

ATP – obejmuje populację niemowląt, które ukończyły schemat szczepień i nie spełniały kryteriów wykluczenia z analizy, okres obserwacji rozpoczynał się min. 2 tyg. od przyjęcia 3. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

TVC – obejmuje populację wszystkich niemowląt zaszczepionych co najmniej 1 dawką, okres obserwacji rozpoczynał się od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

8.3.2. Bakteriologicznie potwierdzone OZUŚ

W jednym badaniu klinicznym włączonym do analizy dla porównania skuteczności Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych (COMPAS) podano informacje dotyczące liczby niemowląt (rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tyg. do 6 mies.), u których wystąpiło OZUŚ potwierdzone w posiewie. Definicję klinicznie potwierdzonego OZUŚ przedstawiono w rozdziale 8.3.1.

W kohorcie ATP nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka potwierdzonego bakteriologicznie OZUŚ, natomiast w kohorcie TVC skuteczność szczepień w odniesieniu do tego punktu końcowego była istotna statystycznie i wynosiła 33,6% (Tabela 47).

Tabela 47. Bakteriologicznie potwierdzone OZUŚ dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		VE [95% CI]	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%				
Schemat 3+1										
COMPAS - efektywność eksperymentalna	ATP	28 mies.	32/3010	1,1	45/2979	1,5	29,9 [-10,4; 55,4]	0,70 [0,45; 1,10]	-0,004 [-0,01; 0,001]	NS
	TVC	31 mies.	45/3602	1,2	67/3612	1,9	33,6 [3,2; 54,5]	0,67 [0,46; 0,98]	-0,01 [-0,01; <-0,001]	166 [84; 2 809]

ATP – obejmuje populację niemowląt, które ukończyły schemat szczepień i nie spełniały kryteriów wykluczenia z analizy, okres obserwacji rozpoczynał się min. 2 tyg. od przyjęcia 3. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

TVC – obejmuje populację wszystkich niemowląt zaszczepionych co najmniej 1 dawką, okres obserwacji rozpoczynał się od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

8.3.3. Klinicznie potwierdzone OZUŚ wywołane przez jakikolwiek serotyp pneumokokowy

W jednym badaniu klinicznym włączonym do analizy dla porównania skuteczności Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych (COMPAS) podano informacje dotyczące liczby niemowląt (rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tyg. do 6 mies.), u których wystąpiło OZUŚ wywołane przez jakikolwiek serotyp pneumokokowy (zawarty lub niezawarty w szczepionce PCV10). Definicję klinicznie potwierdzonego OZUŚ przedstawiono w rozdziale 8.3.1.

W pracy COMPAS, zarówno w kohorcie TVC jak i ATP, wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Synflorix® względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w odniesieniu do ryzyka OZUŚ wywołanego przez jakikolwiek serotyp pneumokokowy. Skuteczność szczepionki (VE) Synflorix® w odniesieniu do OZUŚ wywołanego przez jakikolwiek serotyp pneumokokowy była znaczna i wynosiła 56,1% w kohorcie ATP dla 28-mies. okresu obserwacji oraz 55,7% w kohorcie TVC dla 31-mies. okresu obserwacji. Siłę interwencji, określoną za pomocą parametru NNT, należy uznać za znaczną, biorąc pod uwagę częstość ocenianych zdarzeń (Tabela 48).

Tabela 48. OZUŚ wywołane przez jakikolwiek serotyp pneumokokowy dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		VE [95% CI]	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%				
Schemat 3+1										
COMPAS - efektywność eksperymentalna	ATP	28 mies.	12/3010	0,4	27/2979	0,9	56,1 [13,4; 77,8]	0,44 [0,23; 0,86]	-0,005 [-0,01; -0,001]	197 [105; 951]
	TVC	31 mies.	17/3602	0,5	38/3612	1,1	55,7 [21,5; 75,0]	0,45 [0,26; 0,79]	-0,006 [-0,01; -0,002]	173 [99; 540]

ATP – obejmuje populację niemowląt, które ukończyły schemat szczepień i nie spełniały kryteriów wykluczenia z analizy, okres obserwacji rozpoczynał się min. 2 tyg. od przyjęcia 3. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

TVC – obejmuje populację wszystkich niemowląt zaszczepionych co najmniej 1 dawką, okres obserwacji rozpoczynał się od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

8.3.4. Klinicznie potwierdzone OZUŚ wywołane przez serotyp pneumokokowy zawarty w szczepionce

W jednym badaniu klinicznym włączonym do analizy dla porównania skuteczności Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych (COMPAS) podano informacje dotyczące liczby niemowląt (rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tyg. do 6 mies.), u których wystąpiło OZUŚ wywołane przez serotyp pneumokokowy zawarty w szczepionce. Definicję klinicznie potwierdzonego OZUŚ przedstawiono w rozdziale 8.3.1.

W pracy COMPAS zastosowanie szczepionki Synflorix® względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, zarówno w kohorcie TVC jak i ATP, pozwala na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka OZUŚ wywołanego przez serotyp szczepionkowy. Skuteczność szczepionki (VE) Synflorix® w odniesieniu do OZUŚ wywołanego przez serotyp szczepionkowy była znaczna i wynosiła 67,1% w kohorcie ATP dla 28-miesięcznego okresu obserwacji i 69,9% w kohorcie TVC dla 31-miesięcznego okresu obserwacji. Siłę interwencji, określoną za pomocą parametru NNT, należy uznać za znaczną, biorąc pod uwagę częstość ocenianych zdarzeń (Tabela 49).

Tabela 49. OZUŚ wywołane przez serotyp pneumokokowy zawarty w szczepionce dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		VE [95% CI]	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%				
Schemat 3+1										
COMPAS - efektywność eksperymentalna	ATP	28 mies.	6/3010	0,2	18/2979	0,6	67,1 [17,0; 86,9]	0,33 [0,14; 0,81]	-0,004 [-0,01; -0,001]	247 [130; 1 085]
	TVC	31 mies.	7/3602	0,2	23/3612	0,6	69,9 [29,8; 87,1]	0,31 [0,13; 0,69]	-0,004 [-0,01; -0,002]	227 [129; 642]

ATP – obejmuje populację niemowląt, które ukończyły schemat szczepień i nie spełniały kryteriów wykluczenia z analizy, okres obserwacji rozpoczynał się min. 2 tyg. od przyjęcia 3. dawki w ramach szczepień pierwotnych;

TVC – obejmuje populację wszystkich niemowląt zaszczepionych co najmniej 1 dawką, okres obserwacji rozpoczynał się od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

8.3.5. Klinicznie potwierdzone OZUŚ wywołane przez serotypy reagujące krzyżowo

W jednym badaniu klinicznym włączonym do analizy dla porównania skuteczności Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych (COMPAS) podano informacje dotyczące liczby niemowląt (rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tyg. do 6 mies.), u których wystąpiło OZUŚ wywołane przez serotypy reagujące krzyżowo. Definicję klinicznie potwierdzonego OZUŚ przedstawiono w rozdziale 8.3.1.

W pracy COMPAS, zarówno w kohorcie TVC jak i ATP, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka OZUŚ wywołanego przez serotypy reagujące krzyżowo dla okresu obserwacji wynoszącego 31 miesięcy i 28 miesięcy odpowiednio. Należy wskazać, iż w obydwu grupach odnotowano tylko po kilka przypadków OZUŚ wywołanego przez serotypy reagujące krzyżowo (Tabela 50).

Tabela 50. OZUŚ wywołane przez serotypy reagujące krzyżowo dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		VE [95% CI]	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%				
Schemat 3+1										
COMPAS - efektywność eksperymentalna	ATP	28 mies.	3 / 3010	0,1	4 / 2979	0,1	25,7 [-232,2; 83,4]	0,74 [0,19; 2,96]	0,00 [-0,003; 0,002]	NS
	TVC	31 mies.	5 / 3602	0,1	7 / 3612	0,2	29,0 [-123,7; 77,5]	0,72 [0,24; 2,13]	-0,001 [-0,003; 0,002]	NS

ATP – obejmuje populację niemowląt, które ukończyły schemat szczepień i nie spełniały kryteriów wykluczenia z analizy, okres obserwacji rozpoczął się min. 2 tyg. od przyjęcia 3. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

TVC – obejmuje populację wszystkich niemowląt zaszczepionych co najmniej 1 dawką, okres obserwacji rozpoczął się od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

8.3.6. Klinicznie potwierdzone OZUŚ wywołane przez inne serotypy pneumokokowe niż te zawarte w szczepionce lub reagujące krzyżowo

W jednym badaniu klinicznym włączonym do analizy dla porównania skuteczności Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych (COMPAS) podano informacje dotyczące liczby niemowląt (rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tyg. do 6 mies.), u których wystąpiło OZUŚ wywołane przez inne serotypy pneumokokowe niż te zawarte w szczepionce lub reagujące krzyżowo. Definicję klinicznie potwierdzonego OZUŚ przedstawiono w rozdziale 8.3.1.

W pracy COMPAS, zarówno w kohorcie TVC jak i ATP, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka OZUŚ wywołanego przez inne serotypy pneumokokowe niż te zawarte w szczepionce lub reagujące krzyżowo dla okresu obserwacji wynoszącego 31 miesięcy i 28 miesięcy odpowiednio. Również w tym przypadku należy wskazać, iż w obydwu grupach

odnotowano tylko po kilka przypadków OZUŚ wywołanego przez inne serotypy pneumokokowe niż te zawarte w szczepionce lub reagujące krzyżowo (Tabela 51).

Tabela 51. OZUŚ wywołane przez inne serotypy pneumokokowe niż te zawarte w szczepionce lub reagujące krzyżowo dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		VE [95% CI]	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%				
Schemat 3+1										
COMPAS - efektywność eksperymentalna	ATP	28 mies.	3/3010	0,1	4/2979	0,1	25,7 [-231,9; 83,4]	0,74 [0,19; 2,96]	0,00 [-0,003; 0,002]	NS
	TVC	31 mies.	6/3602	0,2	7/3612	0,2	14,8 [-153,7; 71,4]	0,86 [0,30; 2,44]	0,00 [-0,003; 0,002]	NS

ATP – obejmuje populację niemowląt, które ukończyły schemat szczepień i nie spełniały kryteriów wykluczenia z analizy, okres obserwacji rozpoczynał się min. 2 tyg. od przyjęcia 3. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

TVC – obejmuje populację wszystkich niemowląt zaszczepionych co najmniej 1 dawką, okres obserwacji rozpoczynał się od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

8.3.7. Klinicznie potwierdzone OZUŚ wywołane przez *Haemophilus influenzae*

W jednym badaniu klinicznym włączonym do analizy dla porównania skuteczności Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych (COMPAS) podano informacje dotyczące liczby niemowląt (rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tyg. do 6 mies.), u których wystąpiło OZUŚ wywołane przez *H. influenzae*. Definicję klinicznie potwierdzonego OZUŚ przedstawiono w rozdziale 8.3.1.

W pracy COMPAS, zarówno w kohorcie TVC jak i ATP, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka OZUŚ wywołanego przez *H. influenzae* dla okresu obserwacji wynoszącego odpowiednio 31 miesięcy i 28 miesięcy (Tabela 52).

Tabela 52. OZUŚ wywołane przez *H. influenzae* dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		VE [95% CI]	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%				
Schemat 3+1										
COMPAS - efektywność eksperymentalna	ATP	28 mies.	12/3010	0,4	14/2979	0,5	15,0 [-83,8; 60,7]	0,85 [0,40; 1,80]	-0,001 [-0,004; 0,003]	NS
	TVC	31 mies.	20/3602	0,6	24/3612	0,7	17,3 [-49,8; 54,3]	0,84 [0,47; 1,50]	-0,001 [-0,005; 0,003]	NS

ATP – obejmuje populację niemowląt, które ukończyły schemat szczepień i nie spełniały kryteriów wykluczenia z analizy, okres obserwacji rozpoczynał się min. 2 tyg. od przyjęcia 3. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

TVC – obejmuje populację wszystkich niemowląt zaszczepionych co najmniej 1 dawką, okres obserwacji rozpoczynał się od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

8.3.8. Klinicznie potwierdzone OZUŚ wywołane przez bezotoczkowe szczepy *Haemophilus influenzae* (NTHi)

W jednym badaniu klinicznym włączonym do analizy dla porównania skuteczności Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych (COMPAS) podano informacje dotyczące liczby niemowląt (rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tyg. do 6 mies.), u których wystąpiło OZUŚ wywołane przez NTHi. Definicję klinicznie potwierdzonego OZUŚ przedstawiono w rozdziale 8.3.1.

W pracy COMPAS, zarówno w kohorcie TVC jak i ATP, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka OZUŚ wywołanego przez NTHi dla okresu obserwacji wynoszącego odpowiednio 31 miesięcy i 28 miesięcy (Tabela 53).

Tabela 53. OZUŚ wywołane przez NTHi dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		VE [95% CI]	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%				
Schemat 3+1										
COMPAS - efektywność eksperymentalna	ATP	28 mies.	12/3010	0,4	14/2979	0,5	15,0 [-83,8; 60,7]	0,85 [0,40; 1,80]	-0,001 [-0,004; 0,003]	NS
	TVC	31 mies.	19/3602	0,5	24/3612	0,7	21,5 [-43,4; 57,0]	0,79 [0,44; 1,43]	-0,001 [-0,005; 0,002]	NS

ATP – obejmuje populację niemowląt, które ukończyły schemat szczepień i nie spełniały kryteriów wykluczenia z analizy, okres obserwacji rozpoczął się min. 2 tyg. od przyjęcia 3. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

TVC – obejmuje populację wszystkich niemowląt zaszczepionych co najmniej 1 dawką, okres obserwacji rozpoczął się od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

8.3.9. Klinicznie potwierdzone nawracające OZUŚ

W jednym badaniu klinicznym włączonym do analizy dla porównania skuteczności Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych (*FinIP*) podano informacje dotyczące liczby niemowląt (rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tyg. do 6 mies.), u których wystąpiło klinicznie potwierdzone nawracające OZUŚ. Definicję klinicznie potwierdzonego OZUŚ przedstawiono w rozdziale 8.3.1, natomiast nie odnaleziono w odnalezionych publikacjach definicji nawracającego OZUŚ przyjętej w badaniu.

W pracy *FinIP* wyniki dotyczące klinicznie potwierdzonego nawracającego OZUŚ analizowano w kohorcie niemowląt, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki (TVC). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego w żadnym z analizowanych schematów dawkowania (Tabela 54).

Tabela 54. Klinicznie potwierdzone nawracające OZUŚ dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		VE [95% CI]	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%				
Schemat 3+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	18 mies.	278/1846	15,1	191/1329	14,4	-5,4 [-27,4; 12,6]	1,05 [0,88; 1,24]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS
Schemat 2+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	18 mies.	146/942	15,5	191/1329	14,4	-5,9 [-32,0; 18,8]	1,08 [0,88; 1,31]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS

TVC – obejmuje populację wszystkich niemowląt zaszczepionych co najmniej 1 dawką, okres obserwacji rozpoczął się od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

8.3.10. Klinicznie potwierdzone OZUŚ wymagające antybiotykoterapii

W jednym badaniu klinicznym włączonym do analizy dla porównania skuteczności Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych (*FinIP*) podano informacje dotyczące liczby niemowląt (rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tyg. do 6 mies.), u których wystąpiło klinicznie potwierdzone OZUŚ wymagające zastosowania antybiotykoterapii. Definicję klinicznie potwierdzonego OZUŚ przedstawiono w rozdziale 8.3.1.

W pracy *FinIP* wyniki dotyczące klinicznie potwierdzonego OZUŚ wymagającego zastosowania antybiotykoterapii analizowano w kohorcie niemowląt, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki (TVC). Na podstawie przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy obliczeń dla parametrów względnych i bezwzględnych wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka klinicznie potwierdzonego OZUŚ wymagającego antybiotykoterapii na korzyść szczepienia przeciwko pneumokokom w schemacie 3+1 względem braku szczepienia (RR=0,94 [0,89; 0,99]). Wyniki przedstawione przez autorów badania wskazują natomiast na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (VE=6,1 [-2,8; 14,2]). W przypadku schematu 2+1 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (Tabela 55).

Tabela 55. Klinicznie potwierdzone OZUŚ wymagające antybiotykoterapii dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		VE [95% CI]	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%				
Schemat 3+1										
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	18 mies.	1133/1846	61,4	867/1329	65,2	6,1 [-2,8; 14,2]	0,94 [0,89 ; 0,99]	-0,039 [-0,072 ; -0,005]	26 [14 ; 219]
Schemat 2+1										

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		VE [95% CI]	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%				
<i>FinIP</i> - efektywność praktyczna	TVC	18 mies.	579/942	61,5	867/1329	65,2	6,4 [-4,0; 15,8]	0,94 [0,88; 1,004]	-0,04 [-0,08; 0,002]	NS

TVC – obejmuje populację wszystkich niemowląt zaszczepionych co najmniej 1 dawką, okres obserwacji rozpoczynał się od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

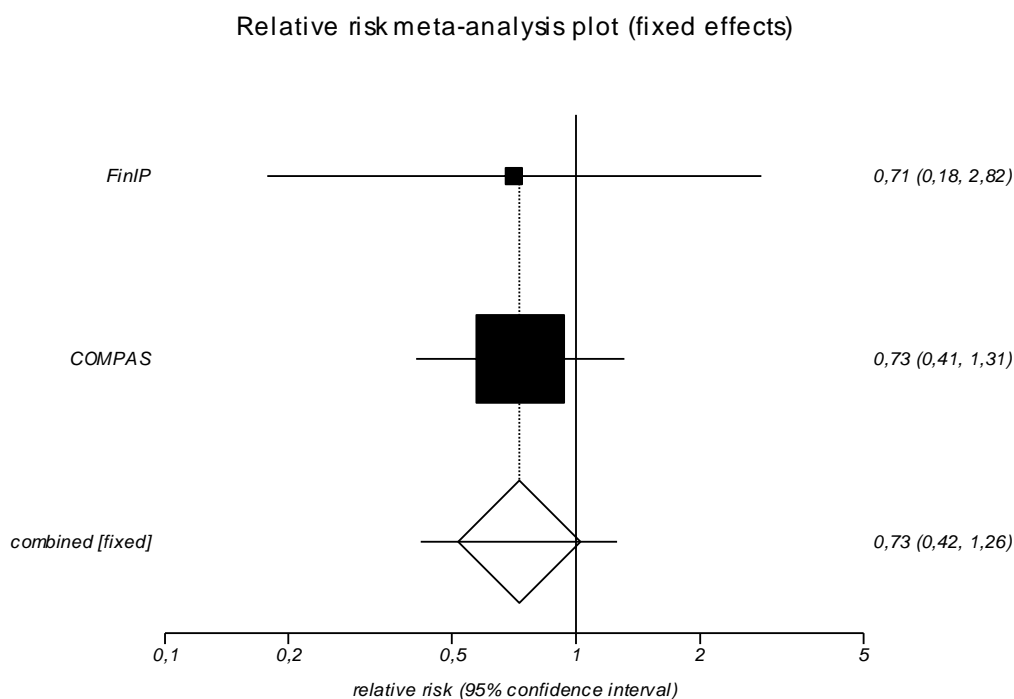
8.4. Ocena bezpieczeństwa

8.4.1. Zgony

W 7 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych podano informację o liczbie zgonów. Żaden z odnotowanych w badaniach klinicznych zgon nie został oceniony jako związany ze szczepieniem. W 3 pracach nie odnotowano zgonu w żadnej z grup w okresie obserwacji wynoszącym od 3 do 5 miesięcy. W żadnym z badań klinicznych nie wykazano istotnych statycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgon bez względu na zastosowany schemat szczepienia lub długość okresu obserwacji (Tabela 56).

Synteza ilościowa wyników 2 prac dla schematu 3+1 nie wykazała znamiennej różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonu (RR=0,73 [0,42; 1,26]). Nie stwierdzono istotnej statycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 56, Rysunek 2).

Rysunek 2. Zgony dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych (schemat 3+1)



Synteza ilościowa wyników 2 prac dla schematu 3+0 również nie wykazała znamiennej różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonu (RR=1,53 [0,16; 14,64]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. (Tabela 56).

Rysunek 3. Zgony dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych (schemat 3+0)

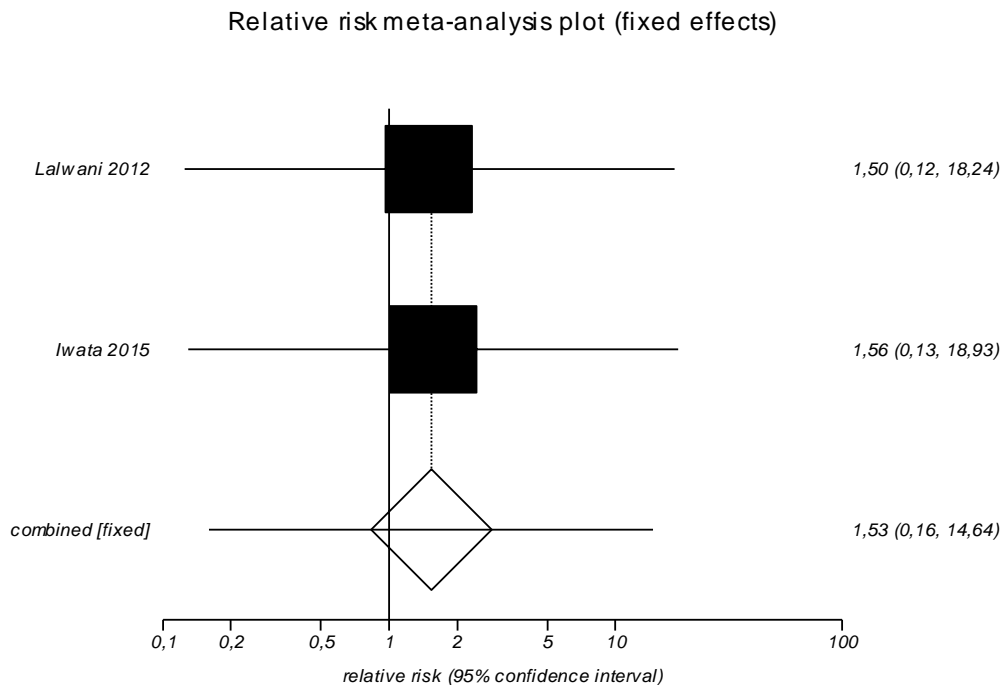


Tabela 56. Zgony dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Schemat 3+1								
<i>FinIP</i>	25 mies.	4*/8427	0,05	3*/4473	0,1	0,71 [0,18; 2,82]	0,00 [-0,002; 0,001]	NS
<i>COMPAS</i>	30 mies.	19*/11798	0,2	26*/11799	0,2	0,73 [0,41; 1,31]	-0,001 [-0,002; 0,001]	NS
Wynik metaanalizy	25-30 mies.	23/20225	0,1	29/16272	0,2	0,73 [0,42; 1,26]	0,00 [-0,001; 0,000]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,001532 (df = 1) P = 0,9688								
Schemat 3+0								
Lagos 2011	5 mies. [^]	0/119	0,0	0/121	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Dicko 2011	3 mies. [^]	0/239	0,0	0/118	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Lalwani 2012	3 mies. [^]	1*/240	0,4	0/120	0,0	1,50 [0,12; 18,24]	0,002 [-0,02; 0,03]	NS
Iwata 2015	15 mies. [^]	1*/237	0,4	0/123	0,0	1,56 [0,13; 18,93]	0,002 [-0,02; 0,03]	NS
Huu 2013	3 mies.	0/199	0,0	0/99	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Wynik metaanalizy	3-15 mies.	2/477	0,4	0/243	0,0	1,53 [0,16; 14,64]	0,002 [-0,009; 0,013]	NS

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,00026 (df = 1) P = 0,9871								
Schemat 2+1								
<i>FinIP</i>	25 mies.	4*/9112	0,04	0/4399	0,0	4,35 [0,42; 45,36]	<0,001 [<-0,001; 0,001]	NS

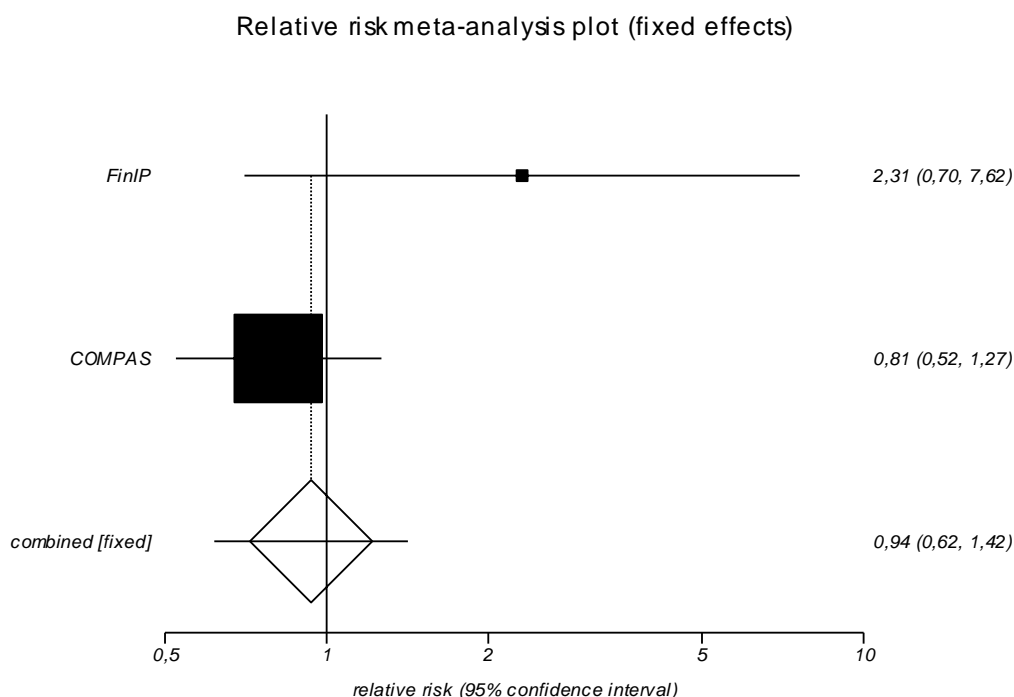
* - żadnego ze zgonów nie oceniono jako możliwie związanego ze szczepieniem; ^ - zastosowano szczepienie wg schematu 3+1, jednak okres obserwacji dla ocenianego punktu końcowego obejmował jedynie szczepienie pierwotne

8.4.2. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

W 7 badaniach klinicznych dla porównania szczepionki Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych podano informację o liczbie osób utraconych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W żadnej z prac nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego albo w ogóle nie odnotowano przypadków utraty z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (Tabela 57).

Synteza ilościowa wyników 2 prac dla schematu 3+1 nie wykazała znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka utraty z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (RR=0,94 [0,62; 1,42]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 57, Rysunek 4).

Rysunek 4. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych (schemat 3+1)



Synteza ilościowa wyników 3 prac dla schematu 3+0 nie wykazała znamiennej różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka utraty z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (RR=2,21 [0,38; 12,93]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 57, Rysunek 5).

Rysunek 5. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych (schemat 3+0)

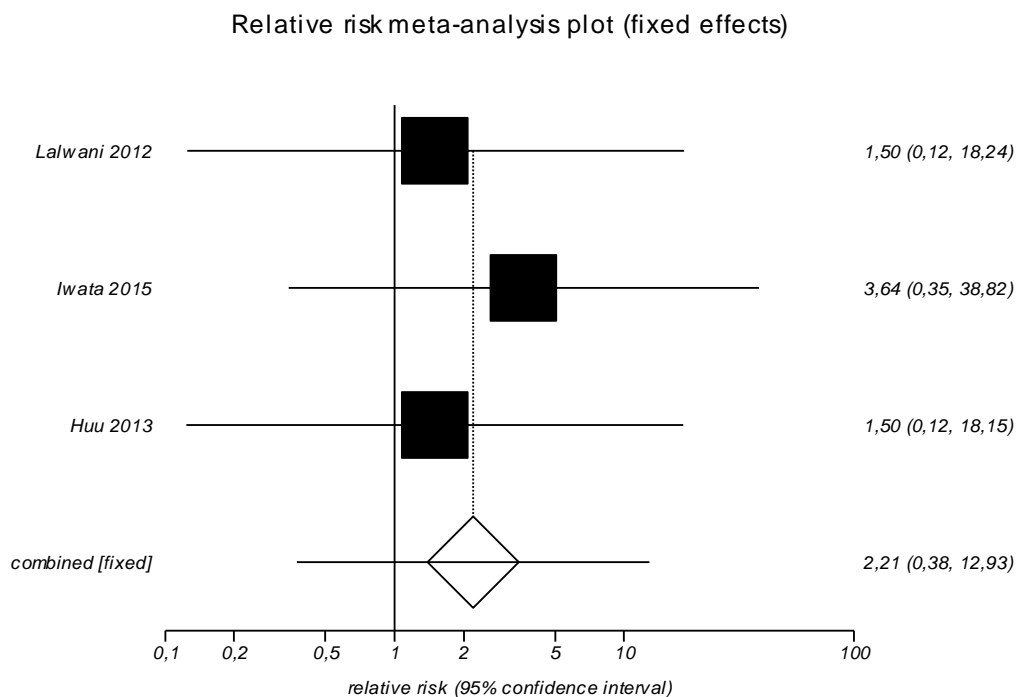


Tabela 57. Utrata z powodu AE dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Schemat 3+1								
FinIP	18 mies.	12/1849	0,6	3/1069	0,3	2,31 [0,70; 7,62]	0,004 [-0,002; 0,01]	NS
COMPAS	30 mies.	35/11798	0,3	43/11799	0,4	0,81 [0,52; 1,27]	-0,001 [-0,002; 0,001]	NS
Wynik metaanalizy	18-30 mies.	47/13647	0,3	46/12868	0,4	0,94 [0,62; 1,42]	0,000 [-0,002; 0,001]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,347666 (df = 1) P = 0,1255								
Schemat 3+0								
Lagos 2011	5 mies.^	0/119	0,0	0/121	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Dicko 2011	3 mies.^	0/239	0,0	0/118	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Lalwani 2012	3 mies.^	1/240	0,4	0/120	0,0	1,50 [0,12; 18,24]	0,002 [-0,02; 0,03]	NS
Iwata 2015	15 mies.^	3/237	1,3	0/123	0,0	3,64 [0,35; 38,82]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS
Huu 2013	3 mies.	1/199	0,5	0/99	0,0	1,50 [0,12; 18,15]	0,002 [-0,03; 0,04]	NS
Wynik metaanalizy	3-15 mies.	5/676	0,7	0/342	0,0	2,21 [0,38; 12,93]	0,005 [-0,005; 0,015]	NS

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,222664 (df = 2) P = 0,8946								
Schemat 2+1								
<i>FinIP</i>	25 mies.	6/1316	0,5	5/859	0,6	0,78 [0,25; 2,41]	-0,001 [-0,01; 0,005]	NS

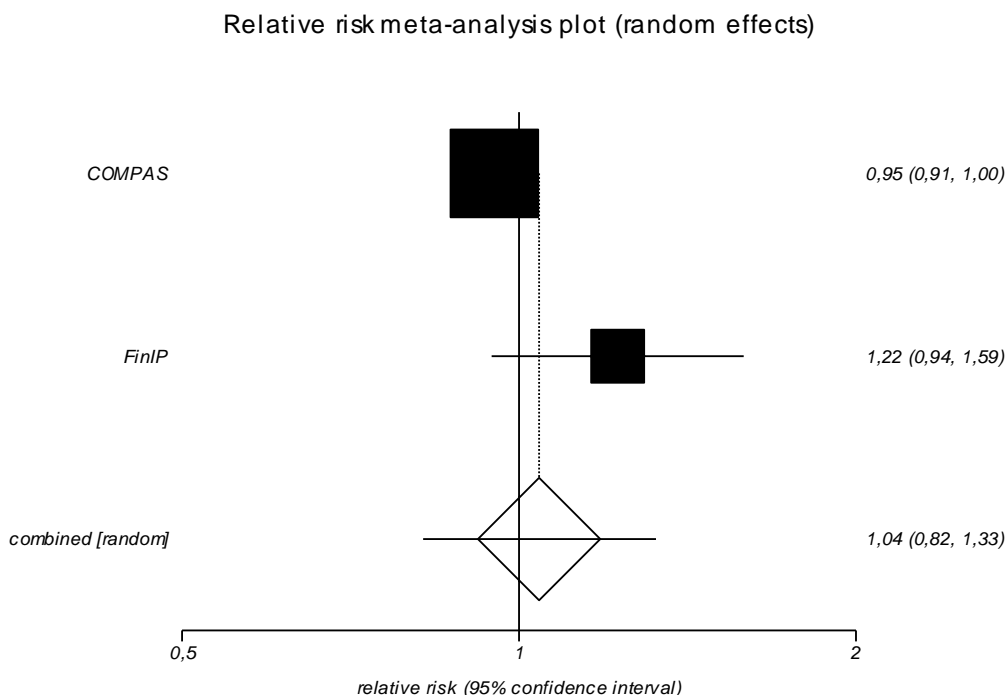
^– zastosowano szczepienie wg schematu 3+1, jednak okres obserwacji dla ocenianego punktu końcowego obejmował jedynie szczepienie pierwotne

8.4.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

W 7 badaniach klinicznych podano informacje dotyczące liczby osób, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. W badaniu *FinIP* przedstawiono wyniki dla dwóch okresów obserwacji 18-miesięcznego i 25-miesięcznego. W dłuższym okresie obserwacji i przy większej populacji zaobserwowano mniej SAE niż przy krótszym okresie *follow-up* i mniej licznej populacji, co wynika z odmiennego sposobu zbierania danych i celów badania. Głównym celem badania *FinIP* była ocena skuteczności w 25-miesięcznym okresie obserwacji, a ocenę bezpieczeństwa dla tego okresu obserwacji przeprowadzono w oparciu o dane gromadzone w fińskim rejestrze. Głównej oceny bezpieczeństwa w badaniu *FinIP* dokonano w 18-miesięcznym okresie obserwacji na mniejszej licznie populacji w oparciu o dane zbierane we własnym zakresie. W żadnej z prac uwzględnionych w analizie nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych z wyjątkiem pracy *COMPAS*, gdzie stwierdzono istotnie statystycznie mniej SAE w grupie Synflorix® w porównaniu do grupy kontrolnej (Tabela 58).

Synteza ilościowa wyników 2 prac dla schematu 3+1 nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=1,04 [0,82; 1,33]). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań, która może wynikać ze znacznej różnicy w długości okresów obserwacji dla ocenianego punktu końcowego (Tabela 58, Rysunek 6).

Rysunek 6. SAE dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych (schemat 3+1)



Synteza ilościowa wyników 5 prac dla schematu 3+0 również nie wykazała znamiennej różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,93 [0,62; 1,40]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 58, Rysunek 7).

Rysunek 7. SAE dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych (schemat 3+0)

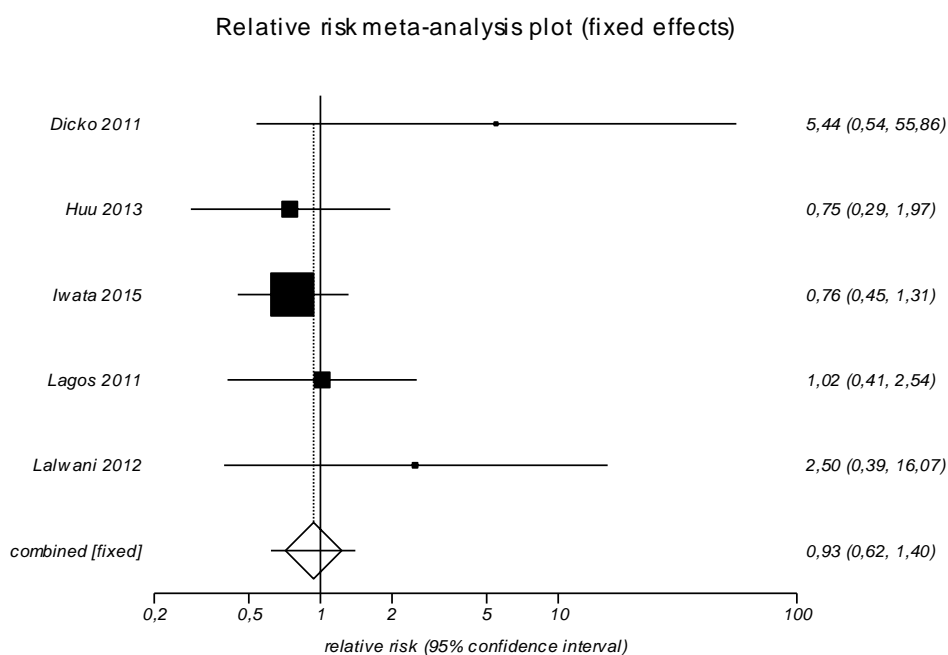


Tabela 58. SAE dla porównania Synflorix® vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Schemat 3+1								
<i>COMPAS</i>	30 mies.	2534/11798	21,5	2668/11799	22,6	0,95 [0,91; 0,997]	-0,01 [-0,02; -0,001]	NNT=89 [46; 1 316]
<i>FinIP</i>	18 mies.	163/1849	8,8	77/1069	7,2	1,22 [0,94; 1,59]	0,016 [-0,005; 0,036]	NS
	25 mies.	6/8427	0,1	7/4473	0,2	0,45 [0,16; 1,29]	-0,001 [-0,003; 0,000]	NS
Wynik metaanalizy	18-30 mies.	2697/13647	19,8	2745/12868	21,3	1,04 [0,82; 1,33]	0,001 [-0,027; 0,029]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,526741 (df = 1) P = 0,0604								
Schemat 3+0								
Dicko 2011	3 mies. [^]	5/239	2,1	0/118	0,0	5,44 [0,54; 55,86]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS
Huu 2013	3 mies.	9/199	4,5	6/99	6,1	0,75 [0,29; 1,97]	-0,02 [-0,08; 0,04]	NS
Iwata 2015	15 mies. [^]	28/237	11,8	19/123	15,4	0,76 [0,45; 1,31]	-0,04 [-0,12; 0,04]	NS
Lagos 2011	5 mies. [^]	8/119	6,7	8/121	6,6	1,02 [0,41; 2,54]	0,001 [-0,07; 0,07]	NS
Lalwani 2012	3 mies. [^]	5/240	2,1	1/120	0,8	2,50 [0,39; 16,07]	0,01 [-0,03; 0,04]	NS
Wynik metaanalizy	3-15 mies.	55/1034	5,3	34/581	5,9	0,93 [0,62; 1,40]	-0,004 [-0,03; 0,02]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,998384 (df = 4) P = 0,5581								
Schemat 2+1								
<i>FinIP</i>	18 mies.	96/1316	7,3	74/859	8,6	0,85 [0,63; 1,13]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS
	25 mies.	7/9112	0,1	1/4399	0,02	3,38 [0,54; 21,05]	0,001 [-0,001; 0,001]	NS

[^] - zastosowano szczepienie wg schematu 3+1, jednak okres obserwacji dla ocenianego punktu końcowego obejmował jedynie szczepienie pierwotne

Dodatkowo w badaniach podano informacje dotyczące liczby osób, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ocenione jako związane ze szczepieniem. Tylko w 2 pracach o dużej liczebności i dłuższym okresie obserwacji (*FinIP* oraz *COMPAS*) odnotowano takie zdarzenia, natomiast w pozostałych 5 badaniach klinicznych ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem nie wystąpiły u żadnej osoby ani w grupie badanej ani w grupie kontrolnej.

W żadnej z prac uwzględnionych w analizie nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem niezależnie od zastosowanego schematu (3+1 lub 2+1) oraz długości okresu obserwacji (Tabela 59). Synteza ilościowa wyników 2 prac dla schematu 3+1 nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem (RR=1,24 [0,24; 6,38]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 59, Rysunek 8).

Rysunek 8. SAE związane ze szczepieniem dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych (schemat 3+1)

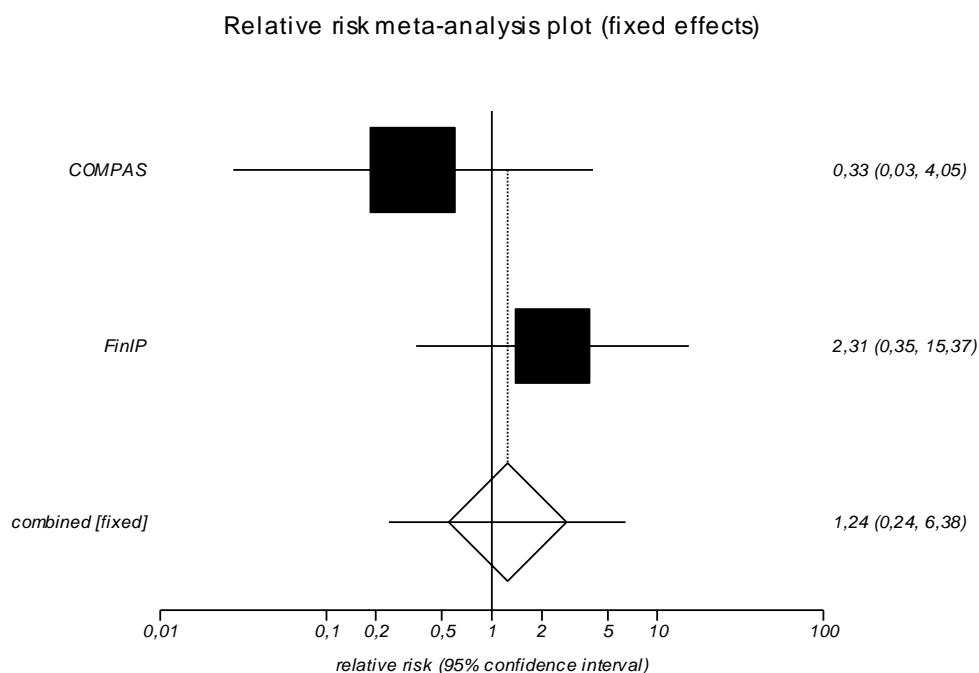


Tabela 59. SAE związane ze szczepieniem dla porównania Synflorix® vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Schemat 3+1								
COMPAS	30 mies.	0/11798	0,0	1/11799	0,01	0,33 [0,03; 4,05]	0,000 [-0,001; 0,000]	NS
FinIP	18 mies.	4/1849	0,2	1/1069	0,1	2,31 [0,35; 15,37]	0,001 [-0,003; 0,005]	NS
	25 mies.	1/8427	0,1	2/4473	0,1	0,27 [0,03; 2,02]	0,000 [-0,002; 0,000]	NS
Wynik metaanalizy	18-30 mies.	4/13647	0,0	2/12868	0,0	1,24 [0,24; 6,38]	0,00 [0,00; 0,00]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,958293 (df = 1) P = 0,3276								
Schemat 3+0								
Dicko 2011	3 mies. [^]	0/239	0,0	0/118	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Huu 2013	3 mies.	0/199	0,0	0/99	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Iwata 2015	15 mies. [^]	0/237	0,0	0/123	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Lagos 2011	5 mies. [^]	0/119	0,0	0/121	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Lalwani 2012	3 mies. [^]	0/240	0,0	0/120	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Schemat 2+1								
FinIP	18 mies.	0/1316	0,0	1/859	0,1	0,22 [0,02; 2,64]	-0,001 [-0,008; 0,001]	NS
	25 mies.	2/9112	0,02	0/4399	0,0	2,41 [0,22; 26,87]	0,000 [-0,001; 0,001]	NS

[^]- zastosowano szczepienie wg schematu 3+1, jednak okres obserwacji dla ocenianego punktu końcowego obejmował jedynie szczepienie pierwotne

8.4.4. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (NOP)

W 7 pracach podano informacje dotyczące liczby osób, u których wystąpiły spodziewane miejscowe NOP. Poszczególne miejscowe NOP (ból, obrzęk oraz zaczerwienienie) raportowano w okresie do 4 dni po podaniu każdej dawki szczepienia pierwotnego, z wyjątkiem pracy Iwata 2015, gdzie zdarzenia te raportowano w 8-dniowym okresie obserwacji.

Synteza ilościowa wyników badań dla szczepień prowadzonych w schemacie 3+1 wykazała, że szczepionka Synflorix® w porównaniu do grupy kontrolnej istotnie statystycznie zwiększa ryzyko miejscowych NOP takich jak ból 3 stopnia (RR=2,68 [1,25; 5,78]) oraz zaczerwienienie 3 stopnia (RR=3,39 [1,14; 10,11]). W przypadku bólu, zaczerwienienia i obrzęku ogółem oraz obrzęku 3 stopnia nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Wyniki obu badań o największej liczebności (*FinIP* oraz *COMPAS*) wskazują na istotnie statystycznie wyższe ryzyko wszystkich analizowanych miejscowych NOP w grupie Synflorix® w porównaniu do grupy kontrolnej (Tabela 60). Należy jednak zaznaczyć, że większość raportowanych miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych cechowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem i ustępowała samoistnie po kilku dniach od szczepienia.

Tabela 60. Spodziewane miejscowe NOP po podaniu szczepienia pierwotnego w schemacie 3+1 dla porównania Synflorix® vs vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
ból								
<i>COMPAS</i>	4 dni	275/368	74,7	165/357	46,2	1,62 [1,43; 1,84]	0,29 [0,22; 0,35]	3 [2; 4]
Dicko 2011	4 dni	234/239	97,9	112/118	94,9	1,03 [0,99; 1,10]	0,03 [-0,01; 0,09]	NS
<i>FinIP</i>	4 dni	1163/1846	63,0	253/1067	23,7	2,66 [2,38; 2,98]	0,39 [0,36; 0,43]	2 [2; 2]
Huu 2013	4 dni	137/197	69,5	45/99	45,5	1,53 [1,23; 1,96]	0,24 [0,12; 0,35]	4 [2; 8]
Iwata 2015	8 dni	120/237	50,6	42/123	34,1	1,48 [1,14; 1,97]	0,16 [0,06; 0,27]	6 [3; 17]
Lagos 2011	4 dni	80/119	67,2	69/121	57,0	1,18 [0,97; 1,45]	0,10 [-0,02; 0,22]	NS
Lalwani 2012	4 dni	209/238	87,8	105/119	88,2	0,995 [0,92; 1,09]	-0,004 [-0,07; 0,08]	NS
Wynik metaanalizy	4-8 dni	2218/3244	68,4	791/2004	39,5	1,42 [0,90; 2,26]	0,17 [0,02; 0,33]	5 [3; 62]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 755,068934 (df = 6) P<0,0001								
Ból 3 stopnia								
<i>COMPAS</i>	4 dni	67/368	18,2	24/357	6,7	2,71 [1,75; 4,21]	0,11 [0,07; 0,16]	8 [6; 14]
Dicko 2011	4 dni	8/239	3,3	3/118	2,5	1,32 [0,39; 4,53]	0,01 [-0,04; 0,04]	NS
<i>FinIP</i>	4 dni	82/1846	4,4	5/1067	0,5	9,48 [3,97; 22,69]	0,04 [0,03; 0,05]	25 [19; 33]

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Huu 2013	4 dni	25/197	12,7	3/99	3,0	4,19 [1,40; 12,88]	0,10 [0,03; 0,16]	10 [6; 31]
Iwata 2015	8 dni	2/237	0,8	0/123	0,0	2,60 [0,24; 28,88]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS
Lagos 2011	4 dni	24/119	20,2	8/121	6,6	3,05 [1,47; 6,45]	0,14 [0,05; 0,22]	7 [4; 19]
Lalwani 2012	4 dni	112/238	47,1	55/119	46,2	1,02 [0,81; 1,30]	0,01 [-0,10; 0,12]	NS
Wynik metaanalizy	4-8 dni	320/3244	9,9	98/2004	4,9	2,68 [1,25; 5,78]	0,05 [0,02; 0,09]	18 [11; 54]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 49,697141 (df = 6) P<0,0001								
Zaczerwienienie								
COMPAS	4 dni	182/368	49,5	109/357	30,5	1,62 [1,35; 1,96]	0,19 [0,12; 0,26]	5 [3; 8]
Dicko 2011	4 dni	57/239	23,8	30/118	25,4	0,94 [0,65; 1,38]	-0,02 [-0,12; 0,08]	NS
FinIP	4 dni	1414/1846	76,6	479/1067	44,9	1,71 [1,59; 1,83]	0,32 [0,28; 0,35]	3 [2; 3]
Huu 2013	4 dni	90/197	45,7	29/99	29,3	1,56 [1,12; 2,22]	0,16 [0,05; 0,27]	6 [3; 21]
Iwata 2015	8 dni	221/237	93,2	107/123	87,0	1,07 [1,001; 1,17]	0,06 [0,00; 0,14]	15 [7; 2 109]
Lagos 2011	4 dni	66/119	55,5	62/121	51,2	1,08 [0,85; 1,38]	0,04 [-0,08; 0,17]	NS
Lalwani 2012	4 dni	128/238	53,8	76/119	63,9	0,84 [0,71; 1,01]	-0,10 [-0,20; 0,01]	NS
Wynik metaanalizy	4-8 dni	2158/3244	66,5	892/2004	44,5	1,22 [0,95; 1,58]	0,10 [-0,03; 0,22]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 132,05989 (df = 6) P<0,0001								
Zaczerwienienie 3 stopnia (>30mm)								
COMPAS	4 dni	10/368	2,7	1/357	0,3	9,70 [1,61; 58,66]	0,02 [0,01; 0,05]	41 [21; 120]
Dicko 2011	4 dni	0/239	0,0	0/118	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
FinIP	4 dni	135/1846	7,3	6/1067	0,6	13,01 [5,90; 28,78]	0,07 [0,06; 0,08]	14 [12; 18]
Huu 2013	4 dni	5/197	2,5	1/99	1,0	2,51 [0,40; 16,14]	0,02 [-0,03; 0,05]	NS
Iwata 2015	8 dni	43/237	18,1	4/123	3,3	5,58 [2,17; 14,74]	0,15 [0,09; 0,21]	6 [4; 11]
Lagos 2011	4 dni	3/119	2,5	5/121	4,1	0,61 [0,16; 2,26]	-0,02 [-0,07; 0,04]	NS
Lalwani 2012	4 dni	7/238	2,9	3/119	2,5	1,17 [0,34; 4,10]	0,004 [-0,04; 0,04]	NS
Wynik metaanalizy	4-8 dni	203/3005	6,8	20/1886	1,1	3,39 [1,14; 10,11]	0,04 [0,004; 0,07]	26 [14; 248]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 20,474897 (df = 5) P=0,001								
Obrzęk								
COMPAS	4 dni	141/368	38,3	91/357	25,5	1,50 [1,21; 1,88]	0,13 [0,06; 0,19]	7 [5; 16]
Dicko 2011	4 dni	173/239	72,4	83/118	70,3	1,03 [0,90; 1,20]	0,02 [-0,08; 0,12]	NS
FinIP	4 dni	1098/1846	59,5	259/1067	24,3	2,45 [2,19; 2,75]	0,35 [0,32; 0,39]	2 [2; 3]

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Huu 2013	4 dni	80/197	40,6	21/99	21,2	1,91 [1,29; 2,93]	0,19 [0,08; 0,29]	5 [3; 12]
Iwata 2015	8 dni	188/237	79,3	90/123	73,2	1,08 [0,96; 1,24]	0,06 [-0,03; 0,16]	NS
Lagos 2011	4 dni	56/119	47,1	53/121	43,8	1,07 [0,81; 1,42]	0,03 [-0,09; 0,16]	NS
Lalwani 2012	4 dni	166/238	69,7	83/119	69,7	1,00 [0,87; 1,17]	0,00 [-0,10; 0,10]	NS
Wynik metaanalizy	4-8 dni	1902/3244	58,6	680/2004	33,9	1,35 [0,94; 1,93]	0,12 [-0,01; 0,25]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 195,266143 (df = 6) P<0,0001								
Obrzęk 3 stopnia (>30 mm)								
COMPAS	4 dni	11/368	3,0	2/357	0,6	5,34 [1,34; 21,37]	0,02 [0,01; 0,05]	41 [20; 169]
Dicko 2011	4 dni	22/239	9,2	11/118	9,3	0,99 [0,51; 1,96]	-0,001 [-0,07; 0,06]	NS
FinIP	4 dni	175/1846	9,5	9/1067	0,8	11,24 [5,86; 21,64]	0,09 [0,07; 0,10]	11 [9; 13]
Huu 2013	4 dni	6/197	3,0	2/99	2,0	1,51 [0,36; 6,47]	0,01 [-0,04; 0,05]	NS
Iwata 2015	8 dni	46/237	19,4	4/123	3,3	5,97 [2,32; 15,73]	0,16 [0,10; 0,22]	6 [4; 10]
Lagos 2011	4 dni	8/119	6,7	11/121	9,1	0,74 [0,32; 1,73]	-0,02 [-0,10; 0,05]	NS
Lalwani 2012	4 dni	41/238	17,2	20/119	16,8	1,03 [0,64; 1,67]	0,004 [-0,08; 0,08]	NS
Wynik metaanalizy	4-8 dni	309/3244	9,5	59/2004	2,9	2,31 [0,88; 6,12]	0,04 [0,00; 0,08]	24 [12; 4 807]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 57,33712 (df = 6) P<0,0001								

Wyniki badania *FinIP* dla szczepień prowadzonych w schemacie 2+1 wskazują na istotnie statystycznie wyższe ryzyko wszystkich analizowanych miejscowych NOP (obrzęk, ból, zaczerwienienie) w grupie Synflorix® w porównaniu do grupy kontrolnej (Tabela 61). W tym przypadku również wskazywano, że większość miejscowych NOP cechowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem i ustępowała samoistnie po kilku dniach od szczepienia.

Tabela 61. Spodziewane miejscowe NOP po podaniu szczepienia pierwotnego w schemacie 2+1 dla porównania Synflorix® vs vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
ból								
<i>FinIP</i>	4 dni	790/1302	60,7	159/852	18,7	3,25 [2,81; 3,77]	0,42 [0,38; 0,46]	2 [2; 2]
Ból 3 stopnia								
<i>FinIP</i>	4 dni	63/1302	4,8	4/852	0,5	10,31 [3,92; 27,18]	0,04 [0,03; 0,06]	22 [17; 31]
Zaczerwienienie								
<i>FinIP</i>	4 dni	923/1302	70,9	303/852	35,6	1,99 [1,81; 2,20]	0,35 [0,31; 0,39]	2 [2; 3]
Zaczerwienienie 3 stopnia (>30mm)								
<i>FinIP</i>	4 dni	100/1302	7,7	0/852	0,0	131,56 [13,74; 1 264,74]	0,08 [0,06; 0,09]	13 [10; 15]

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Obrzęk								
<i>FinIP</i>	4 dni	707/1302	54,3	127/852	14,9	3,64 [3,09; 4,32]	0,39 [0,36; 0,43]	2 [2; 2]
Obrzęk 3 stopnia (>30 mm)								
<i>FinIP</i>	4 dni	140/1302	10,8	2/852	0,2	45,81 [12,53; 168,18]	0,11 [0,09; 0,12]	9 [8; 11]

8.4.5. Spodziewane uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne (NOP)

W 7 pracach podano informacje dotyczące liczby osób, u których wystąpiły spodziewane uogólnione NOP. Poszczególne uogólnione NOP (drażliwość, gorączka, utrata apetytu, ospałość) raportowano w okresie do 4 dni po podaniu każdej dawki szczepienia pierwotnego, z wyjątkiem pracy Iwata 2015 gdzie zdarzenia te raportowano w 8-dniowym okresie obserwacji. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące poszczególnych uogólnionych NOP związanych ze szczepieniem w opinii badacza oraz tych zdarzeń w 3 stopniu nasilenia objawów. W dwóch pracach (Huu 2013, Iwata 2015) pomiaru temperatury dokonywano pod pachą, a gorączkę 3 stopnia odnotowywano w przypadku przekroczenia 39,5°C, natomiast pozostałych pracach pomiaru dokonywano rektalnie, a gorączkę 3 stopnia nasilenia odnotowywano w przypadku przekroczenia 40°C.

Synteza ilościowa wyników badań dla szczepień prowadzonych w schemacie 3+1 wykazała, że szczepionka Synflorix® w porównaniu do grupy kontrolnej istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wszystkich spodziewanych uogólnionych NOP, ocenionych jako związane ze szczepieniem: ospałość (RR=1,27 [1,21; 1,33]), drażliwość (RR=1,20 [1,10; 1,30]), utrata apetytu (RR=1,28 [1,19; 1,38]), oraz gorączka (RR=1,53 [1,10; 2,13]). Również w przypadku powyżej wymienionych zdarzeń w 3 stopniu nasilenia objawów odnotowano istotny statystycznie wzrost ryzyka w grupie Synforix® względem grupy kontrolnej, z wyjątkiem gorączki 3 stopnia, w przypadku której nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 62).

Tabela 62. Spodziewane uogólnione NOP po podaniu szczepienia pierwotnego w schemacie 3+1 dla porównania Synflorix® vs vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Ospałość związana ze szczepieniem								
<i>COMPAS</i>	4 dni	232/368	63,0	166/357	46,5	1,36 [1,19; 1,56]	0,17 [0,09; 0,24]	6 [4; 10]
Dicko 2011	4 dni	24/239	10,0	12/118	10,2	0,99 [0,52; 1,90]	-0,001 [-0,08; 0,06]	NS
<i>FinIP</i>	4 dni	1386/1846	75,1	649/1067	60,8	1,23 [1,17; 1,31]	0,14 [0,11; 0,18]	7 [5; 9]
Huu 2013	4 dni	83/197	42,1	22/99	22,2	1,90 [1,29; 2,87]	0,20 [0,09; 0,30]	5 [3; 11]
Iwata 2015	8 dni	46/237	19,4	16/123	13,0	1,49 [0,90; 2,53]	0,06 [-0,02; 0,14]	NS

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Lagos 2011	4 dni	79/119	66,4	62/121	51,2	1,30 [1,05; 1,62]	0,15 [0,03; 0,27]	6 [3; 37]
Lalwani 2012	4 dni	35/238	14,7	18/119	15,1	0,97 [0,58; 1,64]	-0,004 [-0,09; 0,07]	NS
Wynik metaanalizy	4-8 dni	1885/3244	58,1	945/2004	47,2	1,27 [1,21; 1,33]	0,13 [0,10; 0,15]	7 [6; 9]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 7,631727 (df = 6) P = 0,2663								
Ospalność 3 stopnia								
COMPAS	4 dni	17/368	4,6	8/357	2,2	2,06 [0,92; 4,62]	0,02 [-0,003; 0,05]	NS
Dicko 2011	4 dni	0/239	0,0	0/118	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
FinIP	4 dni	18/1846	1,0	6/1067	0,6	1,73 [0,71; 4,23]	0,004 [-0,003; 0,01]	NS
Huu 2013	4 dni	3/197	1,5	0/99	0,0	3,53 [0,34; 37,60]	0,01 [-0,02; 0,05]	NS
Iwata 2015	8 dni	5/237	2,1	0/123	0,0	5,72 [0,57; 58,71]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS
Lagos 2011	4 dni	4/119	3,4	1/121	0,8	4,07 [0,62; 26,87]	0,03 [-0,02; 0,08]	NS
Lalwani 2012	4 dni	15/238	6,3	8/119	6,7	0,94 [0,42; 2,11]	-0,004 [-0,07; 0,05]	NS
Wynik metaanalizy	4-8 dni	62/3005	2,1	23/1886	1,2	1,74 [1,10; 2,76]	0,01 [0,002; 0,02]	107 [60; 497]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,759 (df = 5) P = 0,5846								
Drażliwość związana ze szczepieniem								
COMPAS	4 dni	287/368	78,0	204/357	57,1	1,36 [1,23; 1,52]	0,21 [0,14; 0,27]	4 [3; 7]
Dicko 2011	4 dni	191/239	79,9	86/118	72,9	1,10 [0,97; 1,26]	0,07 [-0,02; 0,17]	NS
FinIP	4 dni	1689/1846	91,5	854/1067	80,0	1,14 [1,11; 1,18]	0,11 [0,09; 0,14]	8 [7; 11]
Huu 2013	4 dni	166/197	84,3	59/99	59,6	1,41 [1,21; 1,71]	0,25 [0,14; 0,36]	4 [2; 7]
Iwata 2015	8 dni	64/237	27,0	24/123	19,5	1,38 [0,92; 2,11]	0,07 [-0,02; 0,16]	NS
Lagos 2011	4 dni	101/119	84,9	91/121	75,2	1,13 [0,99; 1,29]	0,10 [-0,005; 0,20]	NS
Lalwani 2012	4 dni	129/238	54,2	61/119	51,3	1,06 [0,86; 1,32]	0,03 [-0,08; 0,14]	NS
Wynik metaanalizy	4-8 dni	2627/3244	81,0	1379/2004	68,8	1,20 [1,10; 1,30]	0,12 [0,07; 0,17]	8 [5; 13]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 18,4073 (df = 6) P = 0,0053								
Drażliwość 3 stopnia								
COMPAS	4 dni	26/368	7,1	13/357	3,6	1,94 [1,03; 3,68]	0,03 [0,001; 0,07]	29 [14; 697]
Dicko 2011	4 dni	6/239	2,5	2/118	1,7	1,48 [0,35; 6,37]	0,01 [-0,04; 0,04]	NS
FinIP	4 dni	168/1846	9,1	43/1067	4,0	2,26 [1,63; 3,13]	0,05 [0,03; 0,07]	19 [14; 30]
Huu 2013	4 dni	8/197	4,1	1/99	1,0	4,02 [0,67; 24,65]	0,03 [-0,02; 0,07]	NS
Iwata 2015	8 dni	12/237	5,1	3/123	2,4	2,08 [0,65; 6,78]	0,03 [-0,02; 0,07]	NS

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Lagos 2011	4 dni	17/119	14,3	7/121	5,8	2,47 [1,10; 5,64]	0,09 [0,01; 0,17]	11 [6; 105]
Lalwani 2012	4 dni	41/238	17,2	10/119	8,4	2,05 [1,09; 3,94]	0,09 [0,01; 0,16]	11 [6; 80]
Wynik metaanalizy	4-8 dni	278/3244	8,6	79/2004	3,9	2,20 [1,72; 2,80]	0,05 [0,03; 0,06]	21 [16; 29]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,858988 (df = 6) P = 0,9904								
Utrata apetytu związana ze szczepieniem								
COMPAS	4 dni	132/368	35,9	79/357	22,1	1,62 [1,28; 2,06]	0,14 [0,07; 0,20]	7 [4; 13]
Dicko 2011	4 dni	25/239	10,5	14/118	11,9	0,88 [0,48; 1,63]	-0,01 [-0,09; 0,05]	NS
FinIP	4 dni	839/1846	45,4	398/1067	37,3	1,22 [1,11; 1,34]	0,08 [0,04; 0,12]	12 [8; 22]
Huu 2013	4 dni	132/197	67,0	43/99	43,4	1,54 [1,22; 2,00]	0,24 [0,12; 0,35]	4 [2; 8]
Iwata 2015	8 dni	15/237	6,3	3/123	2,4	2,59 [0,83; 8,29]	0,04 [-0,01; 0,08]	NS
Lagos 2011	4 dni	60/119	50,4	49/121	40,5	1,25 [0,94; 1,65]	0,10 [-0,03; 0,22]	NS
Lalwani 2012	4 dni	64/238	26,9	29/119	24,4	1,10 [0,76; 1,62]	0,03 [-0,07; 0,12]	NS
Wynik metaanalizy	4-8 dni	1267/3244	39,1	615/2004	30,7	1,28 [1,19; 1,38]	0,09 [0,06; 0,11]	11 [8; 16]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 10,428362 (df = 6) P = 0,1077								
Utrata apetytu 3 stopnia								
COMPAS	4 dni	10/368	2,7	2/357	0,6	4,85 [1,21; 19,61]	0,022 [0,004; 0,04]	46 [22; 278]
Dicko 2011	4 dni	1/239	0,4	0/118	0,0	1,48 [0,12; 18,02]	0,002 [-0,023; 0,03]	NS
FinIP	4 dni	8/1846	0,4	3/1067	0,3	1,54 [0,45; 5,35]	0,002 [-0,004; 0,01]	NS
Huu 2013	4 dni	0/197	0,0	0/99	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Iwata 2015	8 dni	0/237	0,0	0/123	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Lagos 2011	4 dni	1/119	0,8	1/121	0,8	1,02 [0,11; 9,67]	0,00 [-0,04; 0,04]	NS
Lalwani 2012	4 dni	7/238	2,9	2/119	1,7	1,75 [0,42; 7,36]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS
Wynik metaanalizy	4-8 dni	27/2810	1,0	8/1782	0,4	2,20 [1,04; 4,68]	0,006 [0,001; 0,01]	176 [93; 1 567]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,771155 (df = 4) P = 0,7778								
Gorączka związana ze szczepieniem								
COMPAS	4 dni	245/368	66,6	125/357	35,0	1,90 [1,63; 2,24]	0,32 [0,24; 0,38]	3 [2; 4]
Dicko 2011	4 dni	203/239	84,9	103/118	87,3	0,97 [0,90; 1,07]	-0,02 [-0,09; 0,06]	NS
FinIP	4 dni	807/1846	43,7	232/1067	21,7	2,01 [1,78; 2,28]	0,22 [0,19; 0,25]	4 [3; 5]
Huu 2013	4 dni	167/197	84,8	48/99	48,5	1,75 [1,44; 2,20]	0,36 [0,25; 0,47]	2 [2; 3]
Iwata 2015	8 dni	53/237	22,4	12/123	9,8	2,29 [1,30; 4,13]	0,13 [0,05; 0,20]	7 [5; 21]

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Lagos 2011	4 dni	74/119	62,2	57/121	47,1	1,32 [1,05; 1,68]	0,15 [0,02; 0,27]	6 [3; 40]
Lalwani 2012	4 dni	177/238	74,4	79/119	66,4	1,12 [0,97; 1,31]	0,08 [-0,02; 0,18]	NS
Wynik metaanalizy	4-8 dni	1726/3244	53,2	656/2004	32,7	1,53 [1,10; 2,13]	0,18 [0,08; 0,27]	5 [3; 11]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 179,583453 (df = 6) P<0,0001								
Gorączka 3 stopnia								
COMPAS	4 dni	3/368	0,8	0/357	0,0	6,79 [0,64; 72,49]	0,01 [0,00; 0,03]	123 [36; 5 494]
Dicko 2011	4 dni	1/239	0,4	0/118	0,0	1,48 [0,12; 18,02]	0,002 [-0,023; 0,03]	NS
FinIP	4 dni	5/1846	0,3	2/1067	0,2	1,45 [0,32; 6,45]	0,001 [-0,004; 0,01]	NS
Huu 2013	4 dni	0/197	0,0	1/99	1,0	0,17 [0,01; 2,03]	-0,01 [-0,07; -0,001]	79 [14; 1 536]
Iwata 2015	8 dni	3/237	1,3	0/123	0,0	3,64 [0,35; 38,82]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS
Lagos 2011	4 dni	0/119	0,0	0/121	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Lalwani 2012	4 dni	3/238	1,3	0/119	0,0	3,51 [0,33; 37,41]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS
Wynik metaanalizy	4-8 dni	15/3125	0,5	3/1883	0,2	1,87 [0,73; 4,78]	0,003 [-0,001; 0,01]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,4053 (df = 5) P = 0,6378								

Wyniki badania *FinIP* dla szczepień prowadzonych w schemacie 2+1 wskazują na istotnie statystycznie wyższe ryzyko wszystkich analizowanych uogólnionych NOP związanych ze szczepieniem takich jak ospałość (RR=1,29 [1,20; 1,39]), drażliwość (1,20 [1,15; 1,26]), utrata apetytu (RR=1,45 [1,28; 1,65]) oraz gorączka (RR=2,61 [2,20; 3,11]) w grupie Synflorix® w porównaniu do grupy kontrolnej. W przypadku powyżej wymienionych zdarzeń w 3 stopniu nasilenia objawów istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie Synflorix® odnotowano wyłącznie w odniesieniu do drażliwości (RR=2,20 [1,45; 3,35]) (Tabela 63).

Tabela 63. Spodziewane uogólnione NOP po podaniu szczepienia pierwotnego w schemacie 2+1 dla porównania Synflorix® vs vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Ospałość związana ze szczepieniem								
<i>FinIP</i>	4 dni	904/1303	69,4	459/852	53,9	1,29 [1,20; 1,39]	0,16 [0,11; 0,20]	6 [5; 8]
Ospałość 3 stopnia								
<i>FinIP</i>	4 dni	13/1303	1,0	3/852	0,4	2,83 [0,87; 9,25]	0,00 [-0,001; 0,01]	NS
Drażliwość związana ze szczepieniem								
<i>FinIP</i>	4 dni	1114/1303	85,5	606/852	71,1	1,20 [1,15; 1,26]	0,14 [0,11; 0,18]	6 [5; 9]
Drażliwość 3 stopnia								
<i>FinIP</i>	4 dni	91/1303	7,0	27/852	3,2	2,20 [1,45; 3,35]	0,04 [0,02; 0,06]	26 [17; 51]
Utrata apetytu związana ze szczepieniem								
<i>FinIP</i>	4 dni	517/1303	39,7	233/852	27,3	1,45 [1,28; 1,65]	0,12 [0,08; 0,16]	8 [6; 12]

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Utrata apetytu 3 stopnia								
<i>FinIP</i>	4 dni	5/1303	0,4	3/852	0,4	1,09 [0,29; 4,12]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS
Gorączka związana ze szczepieniem								
<i>FinIP</i>	4 dni	515/1303	39,5	129/852	15,1	2,61 [2,20; 3,11]	0,24 [0,21; 0,28]	4 [3; 4]
Gorączka 3 stopnia								
<i>FinIP</i>	4 dni	0/1303	0,0	0/852	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0

8.4.6. Niespodziewane zdarzenia niepożądane

Występowanie niespodziewanych zdarzeń niepożądanych (raportowanych spontanicznie) oceniano w 7 badaniach dla porównania Synflorix® ze szczepionką niezawierającą antygenów szczepionkowych. W 4 pracach przedstawiono liczbę pacjentów z niespodziewanymi zdarzeniami niepożądanymi w okresie 31 dni po szczepieniu pierwotnym, natomiast w pozostałych 3 badaniach podano wyniki zarówno dla okresu po szczepieniu pierwotnym, jak również po podaniu dawki uzupełniającej.

Ryzyko niespodziewanych zdarzeń niepożądanych ogółem po szczepieniu pierwotnym było zbliżone w obu grupach, zarówno dla szczepień prowadzonych w schemacie 3+1 (RR=1,04 [0,98; 1,10]), jak również w schemacie 2+1 (RR=0,98 [0,85; 1,12]) (Rysunek 9, Tabela 64).

Wśród niespodziewanych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 10% zaszczepionych dzieci należy wymienić: stwardnienie w miejscu podania szczepionki, zapalenie oskrzeli, nieżyt nosa, zapalenie nosogardzieli, infekcje górnych dróg oddechowych, ból brzucha, gorączka, biegunka, zapalenie oskrzelików, rozdrażnienie, zapalenie żołądkowo-jelitowe, wzdęcia, infekcje ucha, zapalenie spojówek, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz wyprysk.

Rysunek 9. Niespodziewane AE po szczepieniu pierwotnym dla porównania Synflorix® vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych

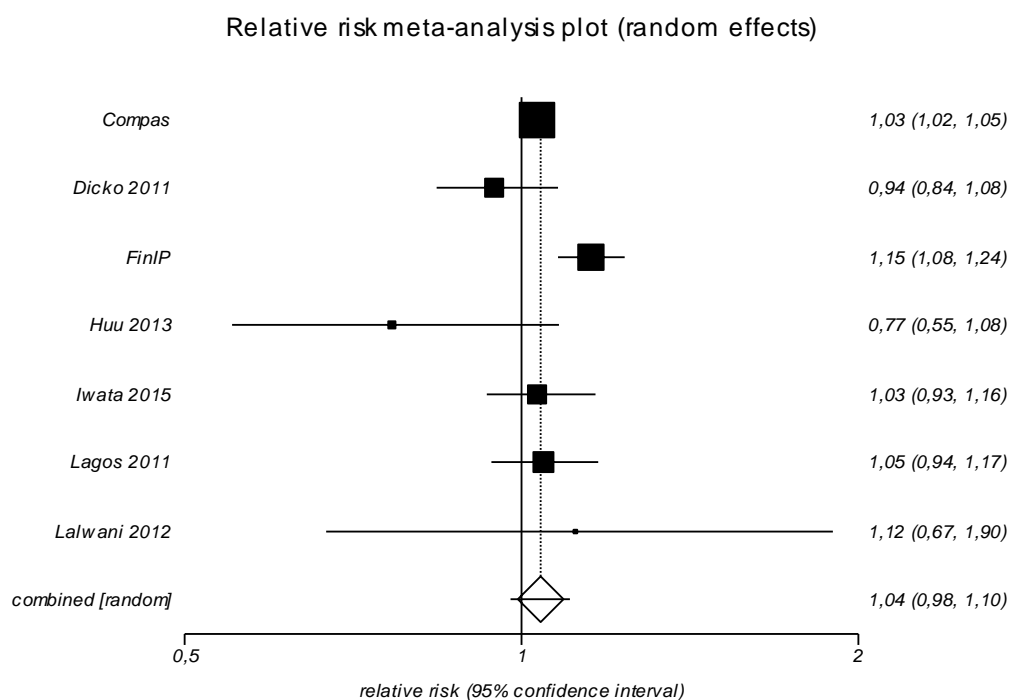


Tabela 64. Niespodziewane AE po szczepieniu pierwotnym dla porównania Synflorix® vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Schemat 3+1								
COMPAS	31 dni	3224/3602	89,5	3129/3612	86,6	1,03 [1,02; 1,05]	0,03 [0,01; 0,04]	34 [22; 72]
Dicko 2011	31 dni	176/239	73,6	92/118	78,0	0,94 [0,84; 1,08]	-0,04 [-0,13; 0,05]	NS
FinIP	31 dni	1105/1849	59,8	554/1069	51,8	1,15 [1,08; 1,24]	0,08 [0,04; 0,12]	12 [8; 23]
Huu 2013	31 dni	57/199	28,6	37/99	37,4	0,77 [0,55; 1,08]	-0,09 [-0,20; 0,02]	NS
Iwata 2015	31 dni	193/237	81,4	97/123	78,9	1,03 [0,93; 1,16]	0,03 [-0,06; 0,12]	NS
Lagos 2011	31 dni	104/119	87,4	101/121	83,5	1,05 [0,94; 1,17]	0,04 [-0,05; 0,13]	NS
Lalwani 2012	31 dni	38/240	15,8	17/120	14,2	1,12 [0,67; 1,90]	0,02 [-0,07; 0,09]	NS
Wynik metaanalizy	31 dni	4897/6485	75,5	4027/5262	76,5	1,04 [0,98; 1,10]	0,03 [-0,01; 0,06]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 16,356506 (df = 6) P = 0,012								
Schemat 2+1								
FinIP	31 dni	363/1275	28,5	244/837	29,2	0,98 [0,85; 1,12]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS

Ryzyko niespodziewanych zdarzeń niepożądanych ogółem po szczepieniu uzupełniającym było również zbliżone w obu grupach dla szczepień prowadzonych w schemacie 3+1 (RR=1,04

[0,99; 1,09]). W przypadku szczepień prowadzonych w schemacie 2+1 zaobserwowano istotny statystycznie wzrost ryzyka niespodziewanych zdarzeń niepożądanych w grupie Synflorix® względem grupy kontrolnej (RR=1,16 [1,05; 1,28]) (Rysunek 10, Tabela 65).

Rysunek 10. Niespodziewane AE po podaniu dawki uzupełniającej szczepionki dla porównania Synflorix® vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych

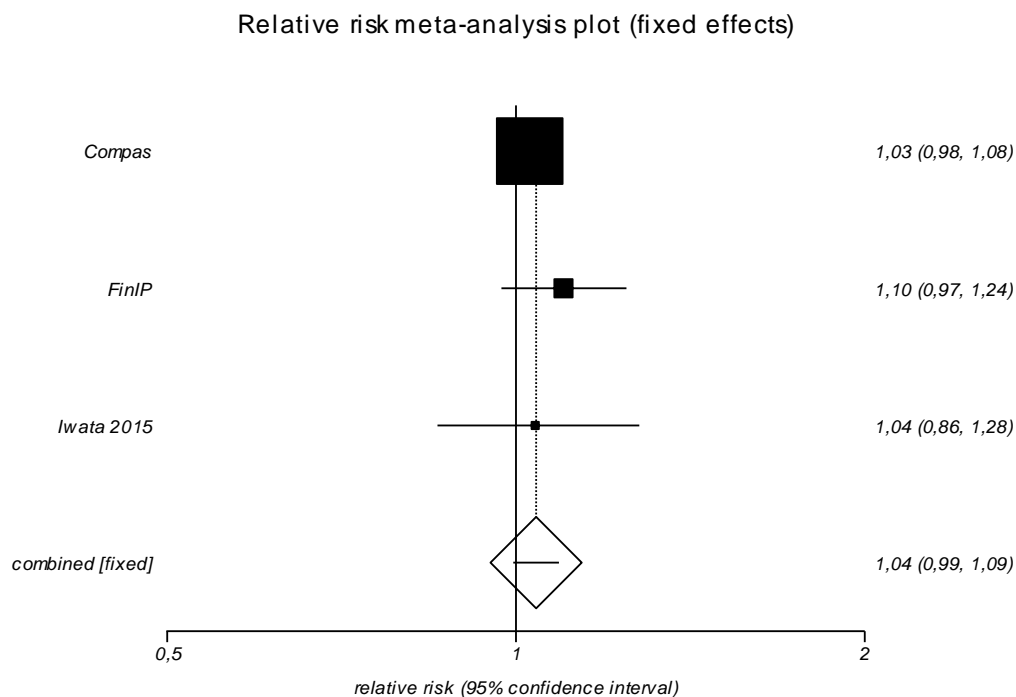


Tabela 65. Niespodziewane AE po podaniu dawki uzupełniającej szczepionki dla porównania Synflorix® vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix®		Komparator		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Schemat 3+1								
COMPAS	31 dni	1542/3033	50,8	1496/3022	49,5	1,03 [0,98; 1,08]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS
FinIP	31 dni	521/1786	29,2	277/1043	26,6	1,10 [0,97; 1,24]	0,03 [-0,01; 0,06]	NS
Iwata 2015	31 dni	132/237	55,7	66/123	53,7	1,04 [0,86; 1,28]	0,02 [-0,09; 0,13]	NS
Wynik metaanalizy	31 dni	2195/5056	43,4	1839/4188	43,9	1,04 [0,99; 1,09]	0,017 [-0,003; 0,04]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,989993 (df = 2) P = 0,6096								
Schemat 2+1								
FinIP	31 dni	598/1316	45,4	337/859	39,2	1,16 [1,05; 1,28]	0,06 [0,02; 0,10]	16 [9; 51]

9. Porównanie PCV10 (Synflorix®) względem PCV13 (Prevenar13®)

9.1. Wyniki badań randomizowanych dla porównania bezpośredniego PCV10 vs PCV13 (schemat 3+1 – populacja europejska)

9.1.1. Seropozytywność mierzona stężeniem poziomu przeciwciał

W badaniach SPNG-003 (Prymula 2017) oraz SPNG-009 (Carmona Martinez 2019) przedstawiono wskaźniki seropozytywności po 1 miesiącu od szczepienia pierwotnego dla dzieci, które uzyskały stężenie swoistych przeciwciał na poziomie $\geq 0,05$ $\mu\text{g/ml}$ oraz $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ wobec 10 wspólnych serotypów szczepionkowych, jak również wobec 3 serotypów zawartych jedynie w szczepionce Prevenar13®.

Po 1 miesiącu od podania 3. dawki szczepienia pierwotnego wskaźniki seropozytywności (poziom przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$) wobec wspólnych serotypów wahały się, w zależności od badania oraz serotypu, w granicach od 73% (serotyp 6B) do 100% w grupie Synflorix® i od 75% (serotyp 6B) do 100% w grupie Prevenar13®, natomiast wobec serotypów zawartych jedynie w szczepionce 13-walentnej wskaźniki te wahały się w granicach 9-47% i 96-100% odpowiednio w grupie Synflorix® i Prevenar13®. W grupie Prevenar13® w porównaniu do grupy Synflorix® stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ($\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$) ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym w odniesieniu do serotypów specyficznych dla szczepionki 13-walentnej: 3, 6A, 19A, a także serotypów 4, 19F i 23F, choć w tym przypadku poziom istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami znajdował się na granicy przyjętego progu istotności statystycznej lub dotyczyło to wyników jednego z badań. W odniesieniu do serotypu 14 oraz 19F korzystniejsze wyniki uzyskano w przypadku szczepionki Synflorix® w badaniu SPNG-003 (wszystkie dzieci uzyskały seropozytywność), jednak tutaj również obserwowane pomiędzy grupami różnice znajdują się na granicy progu istotności statystycznej w przypadku parametrów bezwzględnych (Tabela 66, Tabela 67).

Współczynnik seropozytywności, przy przyjęciu progu przeciwciał na poziomie $\geq 0,05$ $\mu\text{g/ml}$, dla 10 wspólnych serotypów szczepionkowych wynosił od 91,7% do 100% dla Synflorix® i od 91,8% do 99,3% dla Prevenar13® w badaniu SPNG-003 oraz od 92% do 100% dla Synflorix® i od 97% do 100% dla Prevenar13® w badaniu SPNG-009. Dla 3 dodatkowych serotypów szczepionki Prevenar13® współczynniki seropozytywności wynosiły odpowiednio od 43,9% do 84,3% dla Synflorix® i od 97,8% do 99,3% dla Prevenar13® w badaniu SPNG-003 oraz od 48% do 86% dla Synflorix® i 100% dla Prevenar13® w badaniu SPNG-009.

Tabela 66. Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia pierwotnego (stężenie przeciwciał względem poszczególnych serotypów $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie SPNG-003)

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Serotypy zawarte w obu szczepionkach								
Anty-1	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	132/134	98,5	129/132	97,7	1,01 [0,97; 1,06]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS
Anty-4		130/133	97,7	128/132	97,0	1,01 [0,96; 1,06]	0,01 [-0,04; 0,06]	NS
Anty-5		133/134	99,3	127/132	96,2	1,03 [0,99; 1,09]	0,03 [-0,01; 0,08]	NS
Anty-6B		97/133	72,9	100/132	75,8	0,96 [0,83; 1,11]	-0,03 [-0,13; 0,08]	NS
Anty-7F		133/134	99,3	129/132	97,7	1,02 [0,98; 1,06]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS
Anty-9V		134/137	97,8	128/132	97,0	1,01 [0,96; 1,06]	0,01 [-0,04; 0,06]	NS
Anty-14		135/135	100,0	128/132	97,0	1,03 [0,99; 1,08]	0,03 [0,002; 0,08]	33 [14; 475]
Anty-18C		132/135	97,8	128/132	97,0	1,01 [0,96; 1,06]	0,01 [-0,04; 0,06]	NS
Anty-19F		135/135	100,0	128/132	97,0	1,03 [0,99; 1,08]	0,03 [0,002; 0,08]	33 [14; 475]
Anty-23F		112/135	83,0	121/132	91,7	0,91 [0,82; 0,99]	-0,09 [-0,17; -0,01]	12 [6; 139]
Serotypy zawarte w PCV13								
Anty-3	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	18/132	13,6	129/132	97,7	0,14 [0,09; 0,21]	-0,84 [-0,89; -0,77]	2 [2; 2]
Anty-6A		45/133	33,8	127/132	96,2	0,35 [0,27; 0,44]	-0,62 [-0,70; -0,53]	2 [2; 2]
Anty-19A		62/134	46,3	129/132	97,7	0,47 [0,39; 0,56]	-0,51 [-0,60; -0,42]	2 [2; 3]

Tabela 67. Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia pierwotnego (stężenie przeciwciał względem poszczególnych serotypów $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie SPNG-009)

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Serotypy zawarte w obu szczepionkach								
Anty-1	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	207/210	98,6	217/218	99,5	0,99 [0,96; 1,01]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS
Anty-4		203/210	96,7	218/218	100,0	0,97 [0,93; 0,99]	-0,03 [-0,07; -0,02]	30 [15; 64]
Anty-5		208/209	99,5	216/218	99,1	1,00 [0,98; 1,03]	0,004 [-0,02; 0,03]	NS
Anty-6B		158/210	75,2	171/218	78,4	0,96 [0,86; 1,06]	-0,03 [-0,11; 0,05]	NS
Anty-7F		209/210	99,5	219/219	100,0	1,00 [0,98; 1,02]	-0,005 [-0,03; 0,01]	NS
Anty-9V		208/210	99,0	218/218	100,0	0,99 [0,97; 1,01]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
Anty-14		210/210	100,0	217/218	99,5	1,00 [0,98; 1,02]	0,005 [-0,01; 0,03]	NS
Anty-18C		206/210	98,1	219/219	100,0	0,98 [0,95; 1,004]	-0,02 [-0,05; -0,002]	53 [21; 625]

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Anty-19F		205/210	97,6	218/218	100,0	0,98 [0,95; 1,00]	-0,02 [-0,05; -0,01]	43 [19; 161]
Anty-23F		176/210	83,8	206/218	94,5	0,89 [0,82; 0,95]	-0,11 [-0,17; -0,05]	10 [6; 21]
Serotypy zawarte w PCV13								
Anty-3	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	19/209	9,1	218/218	100	0,09 [0,06; 0,14]	-0,91 [-0,94; -0,86]	1 [1; 1]
Anty-6A		63/208	30,3	217/218	99,5	0,30 [0,25; 0,37]	-0,69 [-0,75; -0,63]	2 [2; 2]
Anty-19A		99/209	47,4	218/219	99,5	0,48 [0,41; 0,54]	-0,52 [-0,59; -0,45]	2 [2; 3]

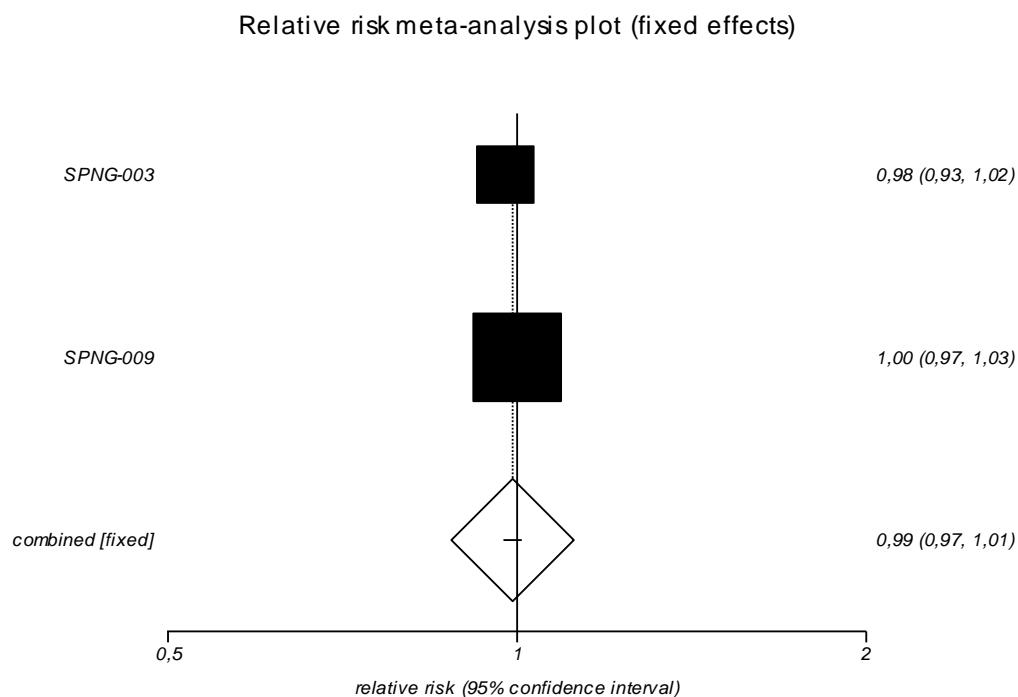
Po 1 miesiącu od podania dawki uzupełniającej wskaźniki seropozytywności (poziom przeciwciał $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) wynosiły 100% dla większości wspólnych serotypów niezależnie od zastosowanej szczepionki. Wskaźniki nieco poniżej 100% odnotowano dla serotypów 6B i 18C w przypadku obu szczepionek, dla serotypu 14 dla szczepionki Synflorix® oraz serotypu 23F dla szczepionki Prevenar13®. Biorąc pod uwagę odpowiedź immunologiczną wobec wspólnych serotypów, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ($\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym dla wspólnych serotypów. Po dawce uzupełniającej Synflorix® wywołał odpowiedź immunologiczną na reagujący krzyżowo serotyp 19A u 86,1% zaszczepionych w badaniu SPNG-009 i 93,9% zaszczepionych w badaniu SPNG-003, natomiast w przypadku serotypu 6A odsetki te wynosiły 88,0% i 89,3% odpowiednio. Wyniki poszczególnych badań, jak również przeprowadzone metaanalizy dla tego okresu obserwacji wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ($\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym w odniesieniu do serotypów specyficznych dla szczepionki 13-walentnej: 3, 6A, 19A w grupie Prevenar13® w porównaniu do grupy Synflorix® (Tabela 68, Rysunek 11-Rysunek 15).

Tabela 68. Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (stężenie przeciwciał względem poszczególnych serotypów $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®

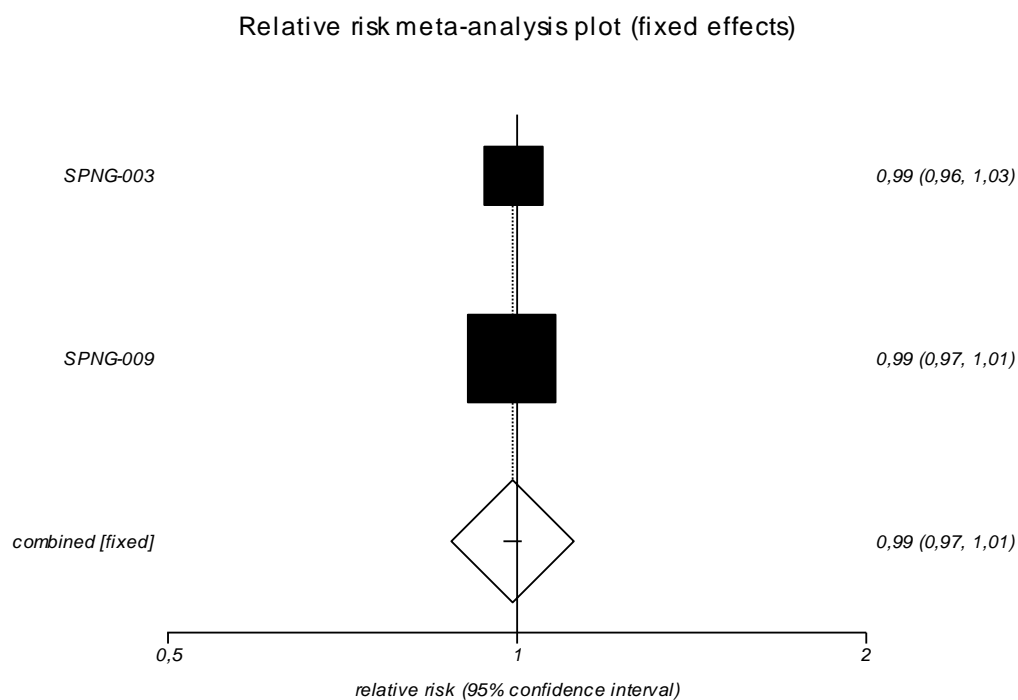
Przeciwciała	Badanie	Synflorix®		Prevenar13®		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Serotypy zawarte w obu szczepionkach								
Anty-1	SPNG-003	131/131	100	127/127	100	-	-	-
	SPNG-009	201/201	100	209/209	100	-	-	-
Anty-4	SPNG-003	131/131	100	127/127	100	-	-	-
	SPNG-009	202/202	100	209/209	100	-	-	-
Anty-5	SPNG-003	131/131	100	127/127	100	-	-	-
	SPNG-009	202/202	100	209/209	100	-	-	-
Anty-6B	SPNG-003	127/131	96,9	126/127	99,2	0,98 [0,93; 1,02]	-0,02 [-0,07; 0,02]	NS

Przeciwciała	Badanie	Synflorix®		Prevenar13®		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
	SPNG-009	201/203	99	207/209	99	1,00 [0,97; 1,03]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS
	Wynik metaanalizy	328/334	98,2	333/336	99,1	0,99 [0,97; 1,01]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
	Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,455934 (df = 1) P = 0,2276							
Anty-7F	SPNG-003	131/131	100	127/127	100	-	-	-
	SPNG-009	201/201	100	209/209	100	-	-	-
Anty-9V	SPNG-003	131/131	100	127/127	100	-	-	-
	SPNG-009	202/202	100	209/209	100	-	-	-
Anty-14	SPNG-003	130/131	99,2	127/127	100	0,99 [0,96; 1,03]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS
	SPNG-009	199/201	99	209/209	100	0,99 [0,97; 1,01]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS
	Wynik metaanalizy	329/332	99,1	336/336	100,0	0,99 [0,97; 1,01]	-0,009 [-0,022; 0,004]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,034156 (df = 1) P = 0,8534								
Anty-18C	SPNG-003	131/131	100	126/127	99,2	1,01 [0,97; 1,04]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS
	SPNG-009	200/201	99,5	209/209	100	0,99 [0,97; 1,02]	-0,005 [-0,03; 0,01]	NS
	Wynik metaanalizy	331/332	99,7	335/336	99,7	1,00 [0,98; 1,02]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,055882 (df = 1) P = 0,3042								
Anty-19F	SPNG-003	131/131	100	127/127	100	-	-	-
	SPNG-009	203/203	100	209/209	100	-	-	-
Anty-23F	SPNG-003	131/131	100	127/127	100	-	-	-
	SPNG-009	201/201	100	208/209	99,5	1,00 [0,98; 1,03]	0,005 [-0,01; 0,03]	NS
Serotypy zawarte w PCV13								
Anty-3	SPNG-003	19/131	14,5	126/127	99,2	0,15 [0,10; 0,22]	-0,85 [-0,90; -0,77]	2 [2; 2]
	SPNG-009	bd	bd	bd	bd	-	-	-
Anty-6A	SPNG-003	117/131	89,3	126/127	99,2	0,90 [0,83; 0,95]	-0,10 [-0,16; -0,05]	11 [7; 21]
	SPNG-009	176/200	88,0	209/209	100	0,88 [0,83; 0,92]	-0,12 [-0,17; -0,08]	9 [6; 13]
	Wynik metaanalizy	293/331	88,5	335/336	99,7	0,89 [0,85; 0,92]	-0,11 [-0,15; -0,08]	8 [6; 13]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,302543 (df = 1) P = 0,5823								
Anty-19A	SPNG-003	123/131	93,9	127/127	100	0,94 [0,89; 0,98]	-0,06 [-0,12; -0,03]	17 [9; 33]
	SPNG-009	173/201	86,1	209/209	100	0,86 [0,81; 0,90]	-0,14 [-0,19; -0,10]	8 [6; 11]
	Wynik metaanalizy	296/332	89,2	336/336	100,0	0,90 [0,82; 0,99]	-0,10 [-0,18; -0,02]	10 [5; 54]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 6,434959 (df = 1) P = 0,0112								

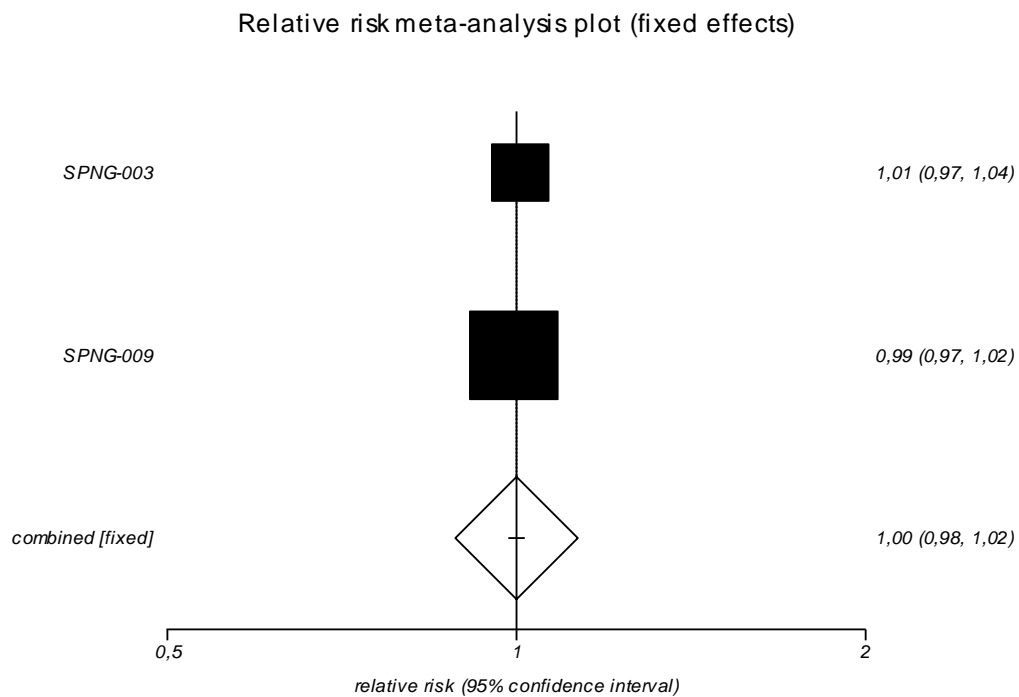
Rysunek 11. Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (stężenie przeciwciał względem serotypu 6B $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



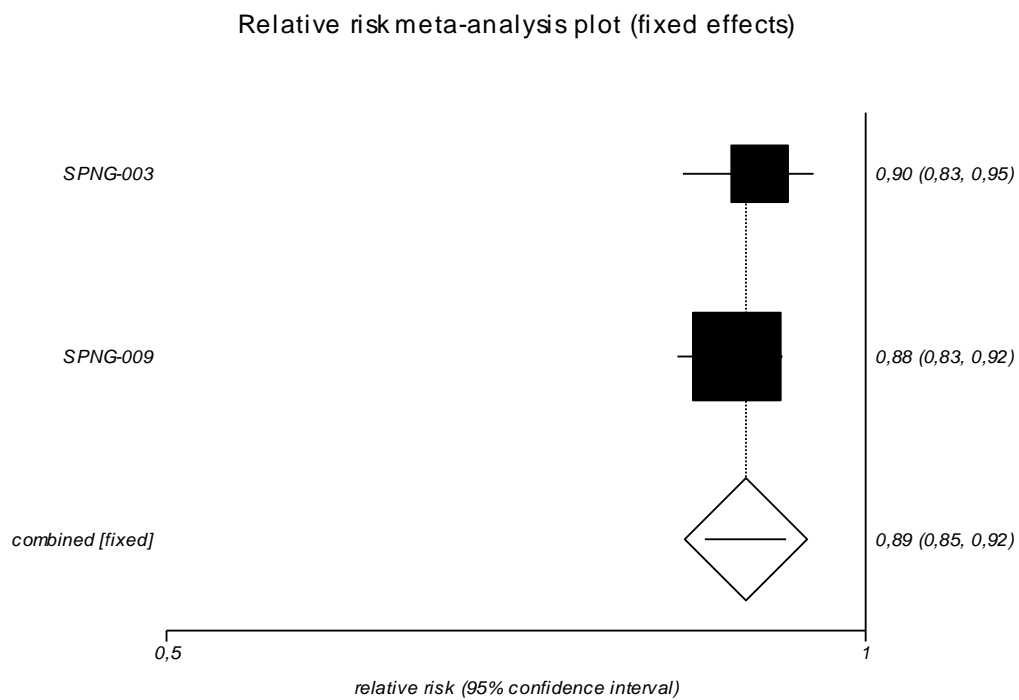
Rysunek 12. Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (stężenie przeciwciał względem serotypu 14 $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



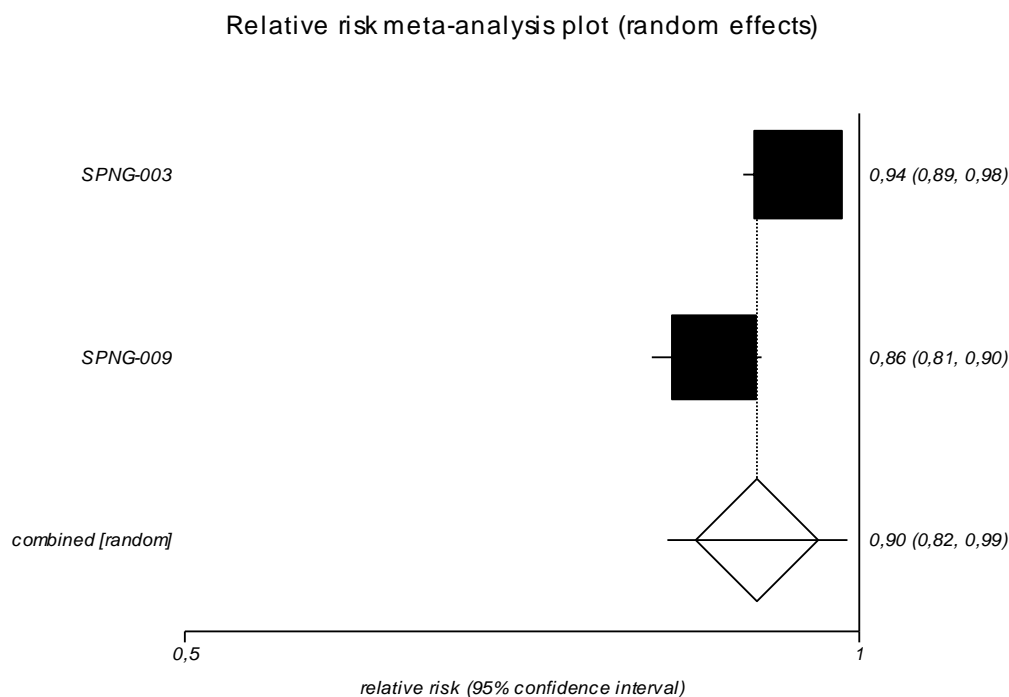
Rysunek 13. Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (stężenie przeciwciał względem serotypu 18C $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



Rysunek 14. Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (stężenie przeciwciał względem serotypu 6A $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



Rysunek 15. Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (stężenie przeciwciał względem serotypu 19A $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®

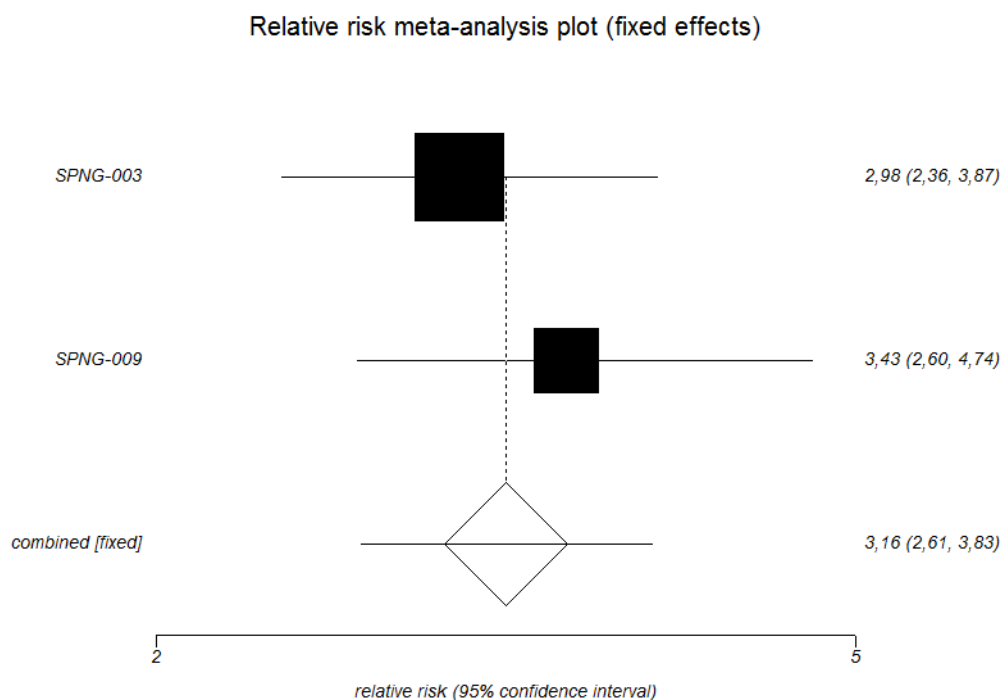


W szczepionce Synflorix® antygeny polisacharydowe 8 typów pneumokoka skoniugowano z białkiem D bezotoczkowych szczepów *Haemophilus influenzae*, aby uzyskać ochronę także przeciwko zakażeniom wywołanym przez NTHi. Po 1 miesiącu od podania 3 dawki szczepienia pierwotnego przeciwko pneumokokom wskaźnik seropozytywności (poziom przeciwciał $\geq 100 \text{ EU/ml}$) wobec białka D bezotoczkowych szczepów *Haemophilus influenzae* wynosił 93,4% i 99,0% w grupie Synflorix® oraz 17,9% i 40,9% w grupie Prevenar13® w zależności od badania. Zaobserwowane pomiędzy grupami różnice są istotne statystycznie na korzyść szczepionki Synflorix®. Miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej zaobserwowane różnice również są istotne statystycznie na korzyść szczepionki Synflorix® względem szczepionki Prevenar13® (Tabela 69, Rysunek 16).

Tabela 69. Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia pierwotnego i uzupełniającego (Anty-PD - stężenie przeciwciał względem białka D $\geq 100 \text{ EU/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (SPNG-003 i SPNG-009)

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
SPNG-003	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	128/137	93,4	54/132	40,9	2,28 [1,88; 2,85]	0,53 [0,43; 0,61]	2 [2; 3]
SPNG-009		102/103	99,0	19/106	17,9	5,52 [3,67; 8,31]	0,81 [0,74; 0,89]	2 [2; 2]
SPNG-003	1 miesiąc po szczepieniu uzupełniającym	129/131	98,5	42/127	33,1	2,98 [2,36; 3,87]	0,65 [0,56; 0,73]	2 [2; 2]
SPNG-009		101/101	100	30/104	28,8	3,43 [2,60; 4,74]	0,71 [0,62; 0,79]	2 [2; 2]
Wynik metaanalizy		230/232	99,1	72/231	31,2	3,16 [2,61; 3,83]	0,68 [0,62; 0,74]	2 [2; 2]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,500534 (df = 1) P = 0,4793								

Rysunek 16. Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (Anty-PD - stężenie przeciwciał względem białka D ≥ 100 EU/ml) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (SPNG-003 i SPNG-009)



9.1.2. Seropozytywność mierzona w teście OPA

W badaniach SPNG-003 (Prymula 2017) oraz SPNG-009 (Carmona Martinez 2019) przedstawiono wskaźniki seropozytywności po 1 miesiącu od szczepienia pierwotnego mierzonego w teście OPA (odsetek dzieci, u których test OPA był dodatni w rozcieńczeniu $\geq 1:8$) wobec 10 wspólnych serotypów szczepionkowych, jak również wobec 3 serotypów zawartych jedynie w szczepionce Prevenar13®.

Po 1 miesiącu od podania 3. dawki szczepienia pierwotnego miano przeciwciał w teście OPA ≥ 8 w odniesieniu do wspólnych serotypów osiągnęło od 82% do 100% zaszczepionych szczepionką Synflorix® i odpowiednio od 88% do 100% zaszczepionych szczepionką Prevenar13® z wyjątkiem serotypu 1, gdzie odsetki te były nieco niższe w obu porównywanych grupach. Przeprowadzone obliczenia wskazują na istotnie statystycznie mniejszy odsetek dzieci w grupie Synflorix® w porównaniu do grupy Prevenar13®, u których miesiąc po pierwotnej serii szczepień test OPA był dodatni w rozcieńczeniu $\geq 1:8$ dla pneumokoków typu 1 (SPNG-003, SPNG-009), 18C (SPNG-009) i 23F (SPNG-009). W przypadku pozostałych wspólnych serotypów nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Istotnie statystycznie wyższy odsetek dzieci z dodatnim wynikiem w rozcieńczeniu $\geq 1:8$ odnotowano w grupie Prevenar13® w porównaniu do grupy Synflorix® w odniesieniu do serotypów specyficznych dla Prevenar13® tj. serotyp 3 (SPNG-003) oraz serotyp 6A (SPNG-003, SPNG-009) (Tabela 70, Tabela 71).

Tabela 70. Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia pierwotnego (wynik testu OPA≥8) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie SPNG-003)

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Serotypy zawarte w obu szczepionkach								
OPA-1	1 miesiąc po szczepieniu uzupełniającym	40/65	61,5	52/62	83,9	0,73 [0,58; 0,91]	-0,22 [-0,37; -0,07]	4 [2; 14]
OPA -4		66/66	100,0	60/63	95,2	1,05 [0,97; 1,14]	0,05 [-0,01; 0,13]	NS
OPA -5		57/65	87,7	56/63	88,9	0,99 [0,86; 1,13]	-0,01 [-0,13; 0,11]	NS
OPA -6B		56/63	88,9	59/63	93,7	0,95 [0,83; 1,07]	-0,05 [-0,16; 0,06]	NS
OPA -7F		64/64	100,0	59/62	95,2	1,05 [0,97; 1,15]	0,05 [-0,01; 0,13]	NS
OPA -9V		64/64	100,0	60/62	96,8	1,03 [0,96; 1,12]	0,03 [-0,03; 0,11]	NS
OPA -14		62/62	100,0	59/61	96,7	1,03 [0,96; 1,12]	0,03 [-0,03; 0,11]	NS
OPA -18C		56/59	94,9	56/58	96,6	0,98 [0,89; 1,08]	-0,02 [-0,11; 0,07]	NS
OPA -19F		61/64	95,3	58/63	92,1	1,04 [0,94; 1,16]	0,03 [-0,06; 0,13]	NS
OPA -23F		61/63	96,8	61/63	96,8	1,00 [0,92; 1,09]	0,00 [-0,08; 0,08]	NS
Serotypy zawarte w PCV13								
OPA -3	1 miesiąc po szczepieniu uzupełniającym	4/58	6,9	57/61	93,4	0,07 [0,03; 0,18]	-0,87 [-0,93; -0,75]	1 [1; 1]
OPA -6A		38/64	59,4	59/62	95,2	0,62 [0,49; 0,75]	-0,36 [-0,49; -0,22]	2 [2; 4]
OPA -19A		bd	bd	bd	bd	-	-	-

Tabela 71. Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia pierwotnego (wynik testu OPA≥8) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie SPNG-009)

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Serotypy zawarte w obu szczepionkach								
OPA-1	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	40/98	40,8	64/105	61,0	0,67 [0,50; 0,88]	-0,20 [-0,33; -0,06]	4 [3; 15]
OPA -4		98/99	99,0	104/104	100	0,99 [0,95; 1,04]	-0,01 [-0,06; 0,03]	NS
OPA -5		81/98	82,7	92/105	87,6	0,94 [0,83; 1,06]	-0,05 [-0,15; 0,05]	NS
OPA -6B		90/96	93,8	99/103	96,1	0,98 [0,90; 1,05]	-0,02 [-0,10; 0,04]	NS
OPA -7F		98/98	100	104/104	100	-	-	-
OPA -9V		97/98	99,0	104/104	100	0,99 [0,95; 1,04]	-0,01 [-0,06; 0,03]	NS
OPA -14		96/97	99,0	102/103	99,0	1,00 [0,95; 1,05]	-0,001 [-0,047; 0,044]	NS
OPA -18C		80/98	81,6	95/102	93,1	0,88 [0,78; 0,97]	-0,12 [-0,21; -0,02]	8 [4; 41]
OPA -19F		87/96	90,6	92/103	89,3	1,01 [0,92; 1,12]	0,01 [-0,08; 0,10]	NS

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
OPA -23F		92/98	93,9	103/104	99,0	0,95 [0,88; 0,998]	-0,052 [-0,119; -0,001]	19 [8; 758]
Serotypy zawarte w PCV13								
OPA -3	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	bd	bd	bd	bd	-	-	-
OPA -6A		47/94	50,0	102/103	99,0	0,50 [0,40; 0,61]	-0,49 [-0,59; -0,39]	2 [1; 2]
OPA -19A		bd	bd	bd	bd	-	-	-

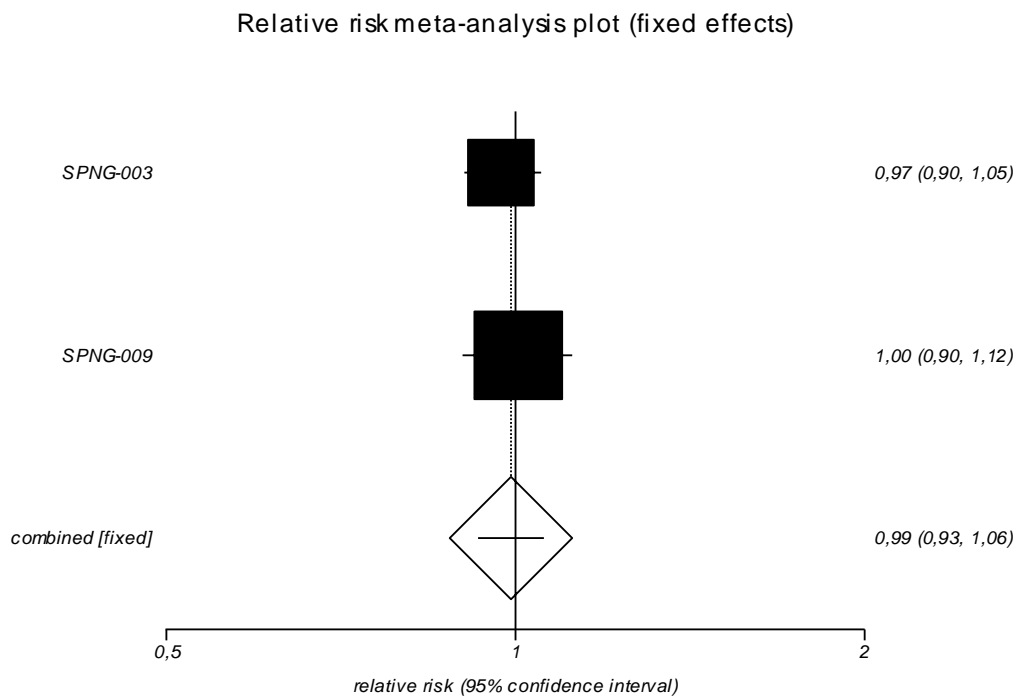
Po 1 miesiącu od podania dawki uzupełniającej wskaźniki seropozytywności mierzone w teście OPA wahały się w granicach od 88% do 100% w odniesieniu do wspólnych serotypów niezależnie od zastosowanej szczepionki. Biorąc pod uwagę wyniki uzyskane wobec wspólnych serotypów, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka dzieci, u których miesiąc po dawce uzupełniającej test OPA był dodatni w rozcieńczeniu $\geq 1:8$, z wyjątkiem serotypu 5, gdzie wynik metaanalizy wskazuje na przewagę Prevenar13® nad Synflorix® (aczkolwiek wynik znajduje się na granicy istotności statystycznej) (Tabela 72, Rysunek 17-Rysunek 20). Po dawce uzupełniającej odsetek pacjentów z grupy Synflorix® z mianami przeciwciał ≥ 8 w teście OPA w odniesieniu do reagującego krzyżowo serotypu 6A wynosił 89,6% zaszczepionych w badaniu SPNG-003 i 71,7% zaszczepionych w badaniu SPNG-009, natomiast w przypadku serotypu 3 odsetek ten wynosił 41,5%. Wyniki poszczególnych badań, jak również przeprowadzone metaanalizy dla tego okresu obserwacji wskazują na istotnie statystycznie mniejszy odsetek dzieci w grupie Synflorix® w porównaniu do grupy Prevenar13®, u których miesiąc po dawce uzupełniającej test OPA był dodatni w rozcieńczeniu $\geq 1:8$ dla serotypu 3 (SPNG-003) i 6A (SPNG-003, SPNG-009) (Tabela 72, Rysunek 21).

Tabela 72. Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (wynik testu OPA ≥ 8) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®

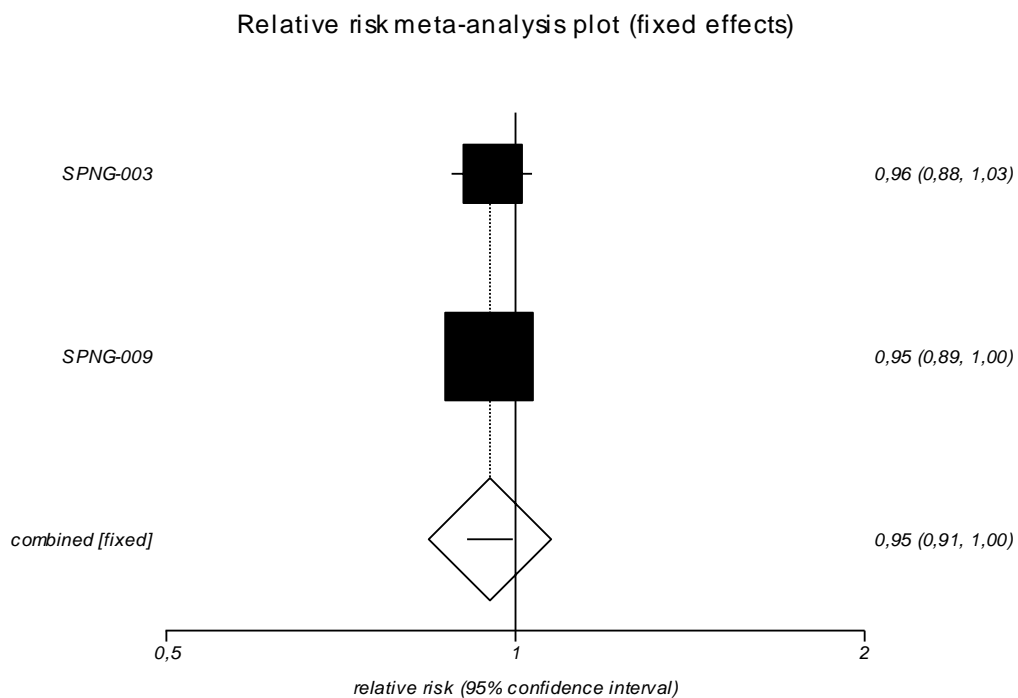
Przeciwciała	Badanie	Synflorix®		Prevenar13®		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Serotypy zawarte w obu szczepionkach								
OPA -1	SPNG-003	64/66	97,0	59/59	100,0	0,97 [0,90; 1,05]	-0,03 [-0,10; 0,03]	NS
	SPNG-009	85/96	88,5	89/101	88,1	1,00 [0,90; 1,12]	0,00 [-0,09; 0,10]	NS
	Wynik metaanalizy	149/162	92,0	148/160	92,5	0,99 [0,93; 1,06]	-0,01 [-0,07; 0,05]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,63421 (df = 1) P = 0,4258								
OPA -4	SPNG-003	68/68	100,0	62/62	100,0	-	-	-
	SPNG-009	95/95	100,0	100/100	100,0	-	-	-
OPA -5	SPNG-003	63/66	95,5	61/61	100,0	0,96 [0,88; 1,03]	-0,05 [-0,13; 0,02]	NS
	SPNG-009	91/96	94,8	100/100	100,0	0,95 [0,89; 0,999]	-0,05 [-0,12; -0,01]	19 [8; 71]

Przeciwciała	Badanie	Synflorix®		Prevenar13®		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
	Wynik metaanalizy	154/162	95,1	161/161	100,0	0,95 [0,91; 0,995]	-0,05 [-0,09; -0,01]	20 [11; 82]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,038053 (df = 1) P = 0,8453								
OPA -6B	SPNG-003	67/68	98,5	62/62	100,0	0,99 [0,93; 1,06]	-0,01 [-0,08; 0,04]	NS
	SPNG-009	94/95	98,9	100/100	100,0	0,99 [0,95; 1,04]	-0,01 [-0,06; 0,03]	NS
	Wynik metaanalizy	161/163	98,8	162/162	100,0	0,99 [0,96; 1,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,016105 (df = 1) P = 0,899								
OPA -7F	SPNG-003	64/64	100,0	61/61	100,0	-	-	-
	SPNG-009	96/96	100,0	97/97	100,0	-	-	-
OPA -9V	SPNG-003	67/67	100,0	61/61	100,0	-	-	-
	SPNG-009	93/93	100,0	98/98	100,0	-	-	-
OPA -14	SPNG-003	68/68	100,0	61/61	100,0	-	-	-
	SPNG-009	94/94	100,0	100/100	100,0	-	-	-
OPA -18C	SPNG-003	61/62	98,4	60/60	100,0	0,98 [0,92; 1,06]	-0,02 [-0,09; 0,05]	NS
	SPNG-009	91/93	97,8	96/97	99,0	0,99 [0,93; 1,04]	-0,01 [-0,07; 0,04]	NS
	Wynik metaanalizy	152/155	98,1	156/157	99,4	0,99 [0,95; 1,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,023269 (df = 1) P = 0,8788								
OPA -19F	SPNG-003	66/66	100,0	61/61	100,0	-	-	-
	SPNG-009	95/96	99,0	94/98	95,9	1,03 [0,98; 1,10]	0,03 [-0,02; 0,09]	NS
OPA -23F	SPNG-003	66/66	100,0	60/60	100,0	-	-	-
	SPNG-009	95/95	100,0	97/97	100,0	-	-	-
Serotypy zawarte w PCV13								
OPA -3	SPNG-003	27/65	41,5	59/60	98,3	0,42 [0,31; 0,55]	-0,57 [-0,68; -0,44]	1 [1; 2]
	SPNG-009	bd	bd	bd	bd	-	-	-
OPA -6A	SPNG-003	60/67	89,6	61/61	100,0	0,90 [0,81; 0,98]	-0,10 [-0,20; -0,04]	9 [4; 23]
	SPNG-009	66/92	71,7	98/98	100,0	0,72 [0,62; 0,80]	-0,28 [-0,38; -0,20]	3 [2; 4]
	Wynik metaanalizy	126/159	79,2	159/159	100,0	0,81 [0,63; 1,03]	-0,19 [-0,38; -0,01]	5 [2; 186]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 10,237776 (df = 1) P = 0,0014								
OPA -19A	SPNG-003	bd	bd	bd	bd	-	-	-
	SPNG-009	bd	bd	bd	bd	-	-	-

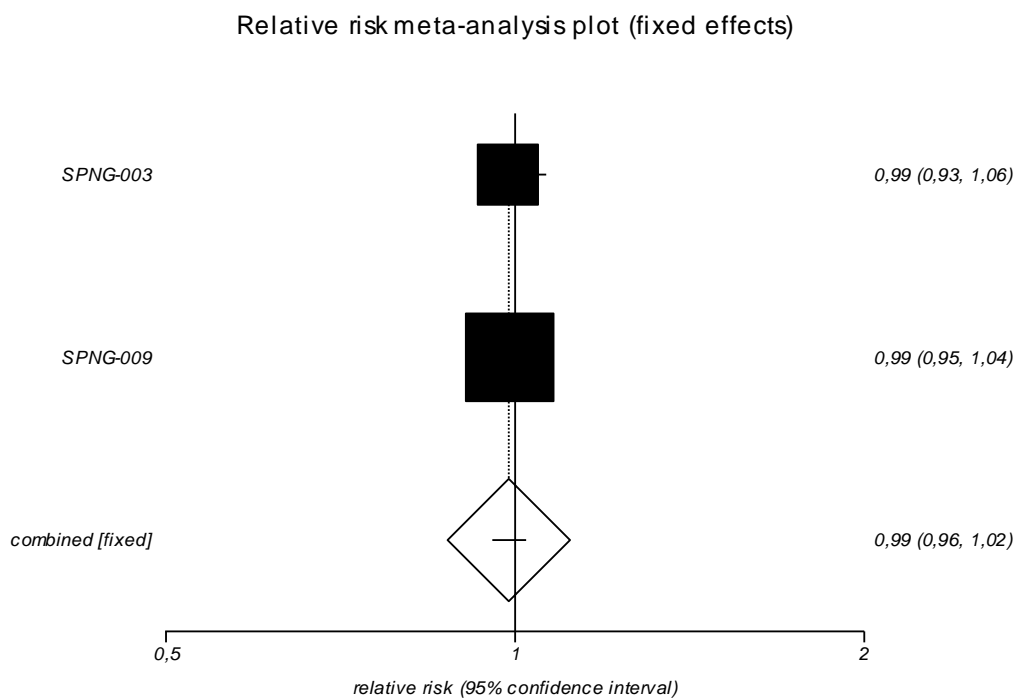
Rysunek 17. Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (wynik testu OPA \geq 8 dla serotypu 1) dla bezpośredniego porównania Synflorix[®] vs Prevenar13[®]



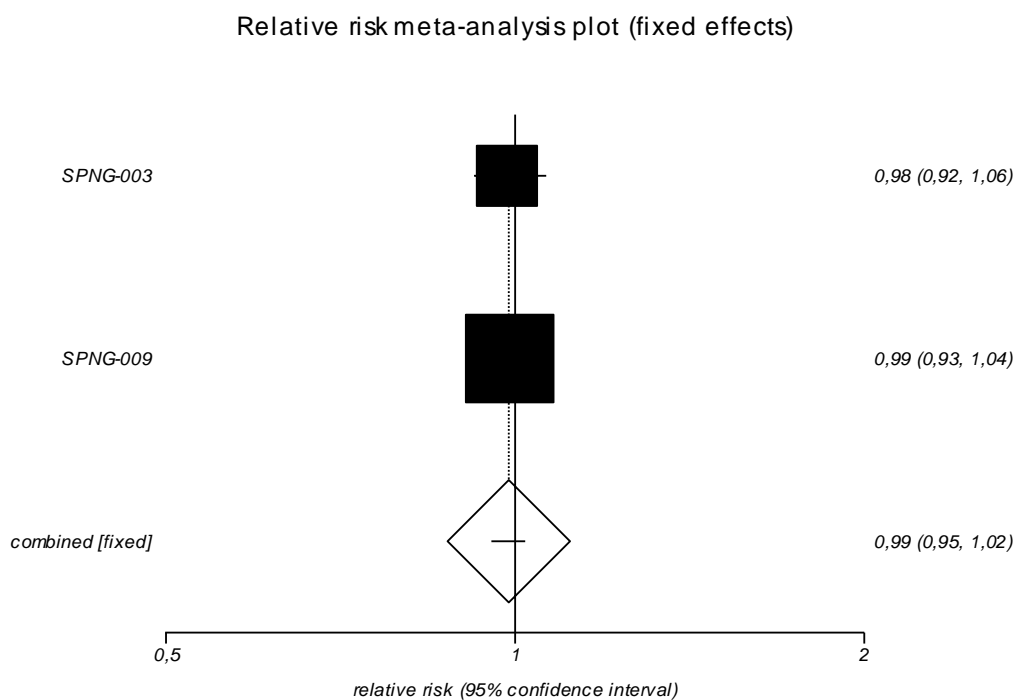
Rysunek 18. Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (wynik testu OPA \geq 8 dla serotypu 5) dla bezpośredniego porównania Synflorix[®] vs Prevenar13[®]



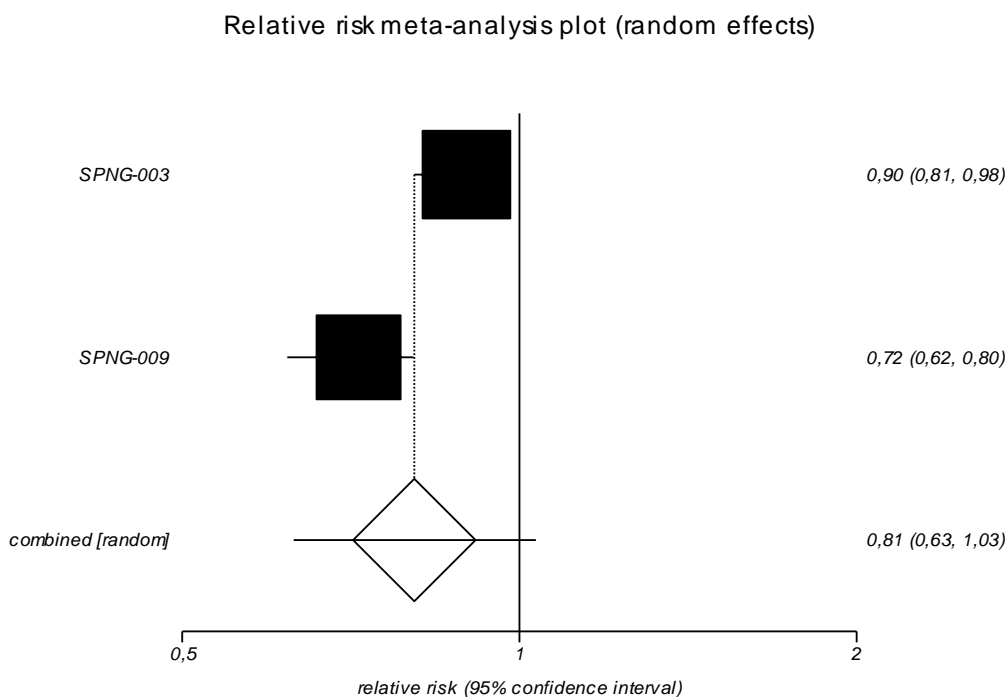
Rysunek 19. Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (wynik testu OPA \geq 8 dla serotypu 6B) dla bezpośredniego porównania Synflorix[®] vs Prevenar13[®]



Rysunek 20. Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (wynik testu OPA \geq 8 dla serotypu 18C) dla bezpośredniego porównania Synflorix[®] vs Prevenar13[®]



Rysunek 21. Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (wynik testu OPA \geq 8 dla serotypu 6A) dla bezpośredniego porównania Synflorix[®] vs Prevenar13[®]



9.1.3. Średnie geometryczne stężeń (GMC) przeciwciał

W badaniach SPNG-003 oraz SPNG-009 przedstawiono wyniki dotyczące średnich geometrycznych stężeń przeciwciał wobec 10 wspólnych serotypów szczepionkowych, jak również wobec tych zawartych jedynie w szczepionce Prevenar13[®] w okresie po 1 miesiącu od podania szczepienia pierwotnego. Po 1 miesiącu od podania 3. dawki szczepienia pierwotnego średnie geometryczne stężeń (GMC) przeciwciał były istotnie statystycznie wyższe w obu badaniach w grupie Prevenar13[®] względem grupy Synflorix[®] wobec 7 serotypów (1, 4, 7F, 23F, 3, 6A, 19A) (Tabela 73, Tabela 74).

Tabela 73. Średnie geometryczne stężeń (GMC (μg/ml)) przeciwciał po 1 mies. od szczepienia pierwotnego dla bezpośredniego porównania Synflorix[®] vs Prevenar13[®] (badanie SPNG-003)

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix [®]		Prevenar13 [®]		MD [95% CI]*
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	
Serotypy zawarte w obu szczepionkach						
Anty-1	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	134	1,49 [1,28; 1,74]	132	2,20 [1,86; 2,60]	-0,71 [-1,15; -0,27]
Anty-4		133	1,82 [1,55; 2,14]	132	2,43 [2,05; 2,88]	-0,61 [-1,12; -0,10]
Anty-5		134	2,31 [2,00; 2,67]	132	2,77 [2,27; 3,38]	-0,46 [-1,11; 0,19]
Anty-6B		133	0,40 [0,32; 0,51]	132	0,46 [0,37; 0,57]	-0,06 [-0,20; 0,08]
Anty-7F		134	2,20 [1,92; 2,50]	132	2,94 [2,51; 3,46]	-0,74 [-1,30; -0,18]
Anty-9V		137	1,99 [1,72; 2,30]	132	2,33 [1,96; 2,76]	-0,34 [-0,83; 0,15]

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		MD [95% CI]*
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	
Anty-14		135	3,91 [3,41; 4,48]	132	4,18 [3,41; 5,13]	-0,27 [-1,28; 0,74]
Anty-18C		135	2,45 [2,04; 2,95]	132	2,56 [2,14; 3,07]	-0,11 [-0,76; 0,54]
Anty-19F		135	4,51 [3,79; 5,36]	132	3,50 [2,94; 4,18]	1,01 [0,01; 2,01]
Anty-23F		135	0,67 [0,54; 0,82]	132	1,48 [1,17; 1,88]	-0,81 [-1,19; -0,43]
Serotypy zawarte w PCV13						
Anty-3	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	132	0,05 [0,05; 0,06]	132	2,47 [2,08; 2,93]	-2,42 [-2,84; -1,99]
Anty-6A		133	0,11 [0,09; 0,14]	132	2,05 [1,69; 2,50]	-1,94 [-2,35; -1,53]
Anty-19A		134	0,16 [0,13; 0,20]	132	2,77 [2,34; 3,28]	-2,61 [-3,08; -2,14]

*- dane dla obu grup (średnia i wartość przedziału ufności) posłużyły do obliczenia błędu standardowego (SE) dla różnicy pomiędzy grupami (MD), na podstawie którego obliczono przedział ufności dla wartości MD

Tabela 74. Średnie geometryczne stężeń (GMC (µg/ml)) przeciwciał po 1 mies. od szczepienia pierwotnego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie SPNG-009)

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		MD [95% CI]*
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	
Serotypy zawarte w obu szczepionkach						
Anty-1	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	210	1,37 [1,21; 1,54]	218	2,18 [1,97; 2,42]	-0,81 [-1,09; -0,53]
Anty-4		210	1,68 [1,47; 1,93]	218	2,83 [2,60; 3,09]	-1,15 [-1,48; -0,82]
Anty-5		209	2,19 [1,97; 2,44]	218	2,81 [2,52; 3,13]	-0,62 [-1,01; -0,23]
Anty-6B		210	0,48 [0,40; 0,58]	218	0,49 [0,42; 0,58]	-0,01 [-0,13; 0,11]
Anty-7F		210	2,20 [1,97; 2,47]	219	3,16 [2,91; 3,43]	-0,96 [-1,32; -0,60]
Anty-9V		210	1,42 [1,27; 1,59]	218	2,27 [2,05; 2,51]	-0,85 [-1,13; -0,57]
Anty-14		210	4,21 [3,72; 4,77]	218	4,20 [3,68; 4,80]	0,01 [-0,76; 0,78]
Anty-18C		210	2,56 [2,19; 2,98]	219	3,17 [2,87; 3,51]	-0,61 [-1,12; -0,10]
Anty-19F		210	3,68 [3,15; 4,30]	218	3,07 [2,83; 3,34]	0,61 [-0,02; 1,24]
Anty-23F		210	0,72 [0,61; 0,86]	218	1,59 [1,38; 1,84]	-0,87 [-1,13; -0,61]
Serotypy zawarte w PCV13						
Anty-3	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	209	0,05 [0,05; 0,06]	218	2,27 [2,06; 2,49]	-2,22 [-2,44; -2,00]
Anty-6A		208	0,12 [0,1; 0,14]	218	2,05 [1,81; 3,32]	-1,93 [-2,69; -1,17]
Anty-19A		209	0,18 [0,15; 0,22]	219	2,67 [2,39; 3,00]	-2,49 [-2,80; -2,18]

*- dane dla obu grup (średnia i wartość przedziału ufności) posłużyły do obliczenia błędu standardowego (SE) dla różnicy pomiędzy grupami (MD), na podstawie którego obliczono przedział ufności dla wartości MD

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz wskazują, że po 1 miesiącu od podania dawki uzupełniającej średnie geometryczne stężeń (GMC) przeciwciał były istotnie statystycznie wyższe w grupie Prevenar13® względem grupy Synflorix® wobec 10 serotypów (1, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F, 3, 6A, 19A). Natomiast w przypadku serotypów 18C i 19F odnotowano istotnie statystycznie wyższe średnie geometryczne stężeń (GMC) przeciwciał w grupie Synflorix® względem grupy Prevenar13® (Tabela 75, Rysunek 22-Rysunek 34).

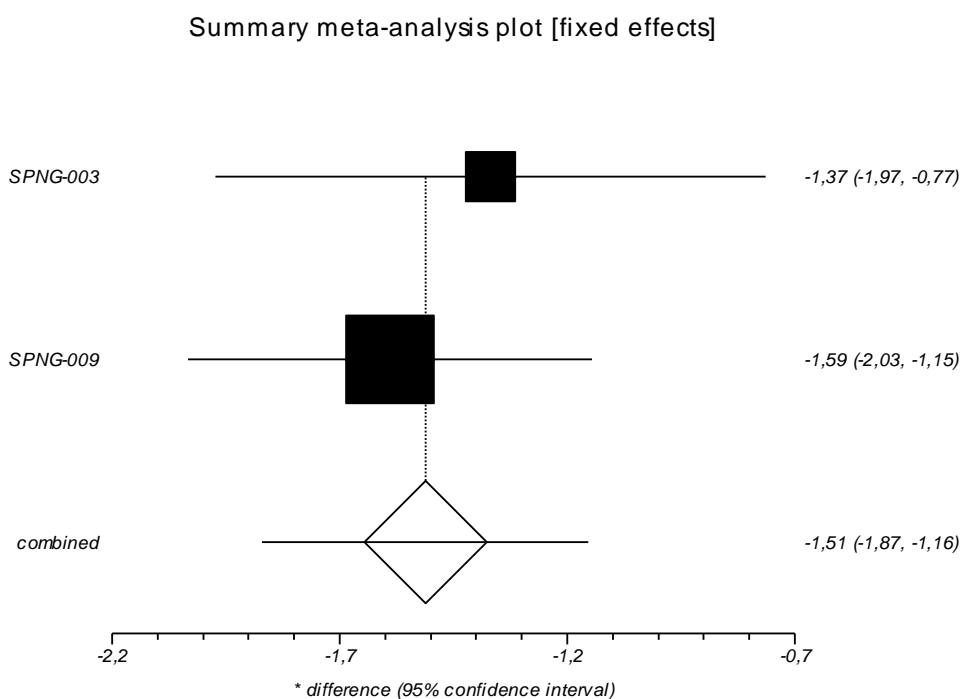
Tabela 75. Średnie geometryczne stężeń (GMC (µg/ml)) przeciwciał po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®

Przeciwciała	Badanie	Synflorix®		Prevenar13®		MD/WMD [95% CI]*
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	
Serotypy zawarte w obu szczepionkach						
Anty-1	SPNG-003	131	2,41 [2,06; 2,82]	127	3,78 [3,34; 4,28]	-1,37 [-1,97; -0,77]
	SPNG-009	201	2,25 [2,01; 2,53]	209	3,84 [3,50; 4,22]	-1,59 [-2,03; -1,15]
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 0,330548 (df = 1) P = 0,5653				-1,51 [-1,87; -1,16]
Anty-4	SPNG-003	131	3,98 [3,51; 4,52]	127	4,36 [3,77; 5,05]	-0,38 [-1,20; 0,44]
	SPNG-009	202	4,06 [3,7; 4,45]	209	3,86 [3,43; 4,35]	0,20 [-0,39; 0,79]
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 1,2709 (df = 1) P = 0,2596				0,00 [-0,48; 0,48]
Anty-5	SPNG-003	131	3,33 [2,87; 3,87]	127	7,52 [6,52; 8,68]	-4,19 [-5,38; -3,00]
	SPNG-009	202	3,05 [2,75; 3,38]	209	6,84 [6,12; 7,66]	-3,79 [-4,62; -2,96]
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 0,29151 (df = 1) P = 0,5893				-3,92 [-4,60; -3,24]
Anty-6B	SPNG-003	131	2,28 [1,94; 2,68]	127	3,11 [2,65; 3,64]	-0,83 [-1,45; -0,21]
	SPNG-009	203	2,53 [2,24; 2,86]	209	3,80 [3,34; 4,33]	-1,27 [-1,85; -0,69]
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 1,028606 (df = 1) P = 0,3105				-1,06 [-1,49; -0,64]
Anty-7F	SPNG-003	131	4,87 [4,32; 5,50]	127	7,68 [6,84; 8,61]	-2,81 [-3,87; -1,75]
	SPNG-009	201	4,31 [3,91; 4,75]	209	6,34 [5,80; 6,95]	-2,03 [-2,74; -1,32]
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 1,426575 (df = 1) P = 0,2323				-2,27 [-2,86; -1,68]
Anty-9V	SPNG-003	131	5,20 [4,52; 5,97]	127	6,57 [5,67; 7,60]	-1,37 [-2,58; -0,16]
	SPNG-009	202	3,68 [3,32; 4,09]	209	5,83 [5,26; 6,46]	-2,15 [-2,86; -1,44]
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 1,189384 (df = 1) P = 0,2755				-1,95 [-2,56; -1,33]
Anty-14	SPNG-003	131	6,63 [5,59; 7,86]	127	11,43 [9,81; 13,30]	-4,80 [-6,88; -2,72]
	SPNG-009	201	5,75 [5,07; 6,51]	209	10,05 [8,97; 11,25]	-4,30 [-5,65; -2,95]
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 0,156131 (df = 1) P = 0,6927				-4,45 [-5,58; -3,32]
Anty-18C	SPNG-003	131	7,65 [6,76; 8,67]	127	6,40 [5,50; 7,45]	1,25 [-0,11; 2,61]
	SPNG-009	201	8,00 [7,06; 9,06]	209	6,01 [5,45; 6,63]	1,99 [0,83; 3,15]
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 0,655193 (df = 1) P = 0,4183				1,68 [0,79; 2,56]
Anty-19F	SPNG-003	131	7,84 [6,78; 9,06]	127	7,43 [6,35; 8,69]	0,41 [-1,22; 2,04]
	SPNG-009	203	8,22 [7,40; 9,13]	209	6,40 [5,77; 7,11]	1,82 [0,73; 2,91]
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 1,975744 (df = 1) P = 0,1598				1,38 [0,47; 2,29]
Anty-23F	SPNG-003	131	3,72 [3,21; 4,31]	127	7,10 [6,05; 8,35]	-3,38 [-4,65; -2,11]
	SPNG-009	201	2,98 [2,65; 3,35]	209	6,49 [5,69; 7,39]	-3,51 [-4,43; -2,59]
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 0,026285 (df = 1) P = 0,8712				-3,47 [-4,21; -2,72]
Serotypy zawarte w PCV13						
Anty-3	SPNG-003	131	0,06 [0,05; 0,07]	127	1,83 [1,58; 2,12]	-1,77 [-2,04; -1,50]
	SPNG-009	197	0,07 [0,06; 0,09]	209	1,68 [1,53; 1,85]	-1,61 [-1,77; -1,45]
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 0,995143 (df = 1) P = 0,3185				-1,65 [-1,79; -1,51]
Anty-6A	SPNG-003	131	0,99 [0,78; 1,26]	127	7,77 [6,60; 9,14]	-6,78 [-8,07; -5,49]
	SPNG-009	200	0,91 [0,76; 1,09]	209	9,31 [8,41; 10,3]	-8,40 [-9,36; -7,44]

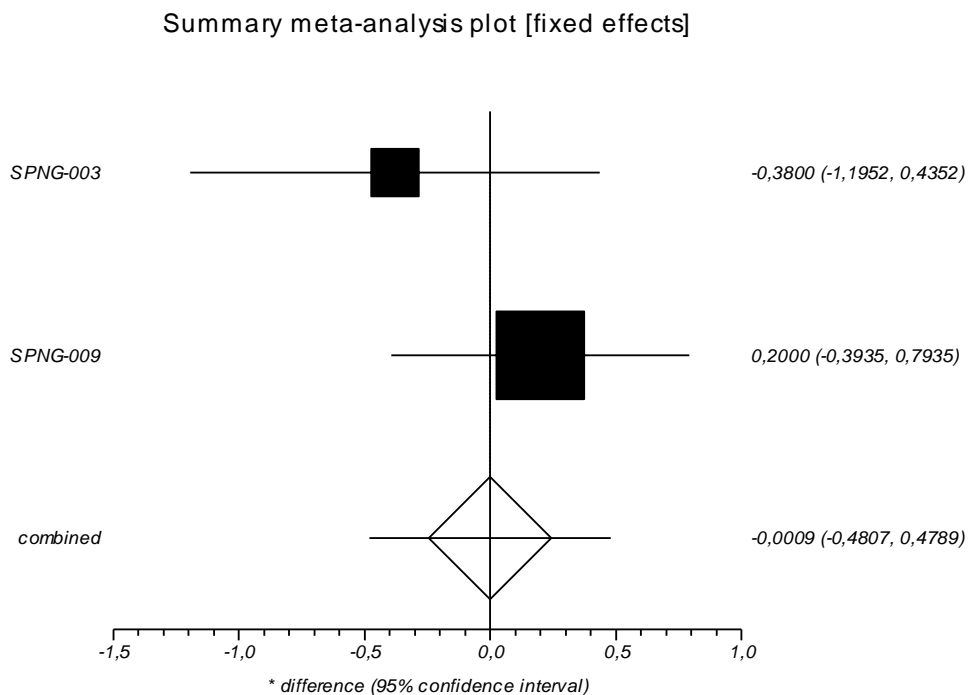
Przeciwciała	Badanie	Synflorix®		Prevenar13®		MD/WMD [95% CI]*
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 3,891497 (df = 1) P = 0,0485				-7,65 [-9,23; -6,07]
Anty-19A	SPNG-003	131	1,23 [0,99; 1,52]	127	7,77 [6,43; 9,39]	-6,54 [-8,04; -5,04]
	SPNG-009	201	1,11 [0,91; 1,35]	209	7,06 [6,25; 7,98]	-5,95 [-6,84; -5,06]
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 0,437406 (df = 1) P = 0,5084				-6,10 [-6,87; -5,34]

*- dane dla obu grup (średnia i wartość przedziału ufności) posłużyły do obliczenia błęd standardowego (SE) dla różnicy pomiędzy grupami (MD), na podstawie którego obliczono przedział ufności dla wartości MD

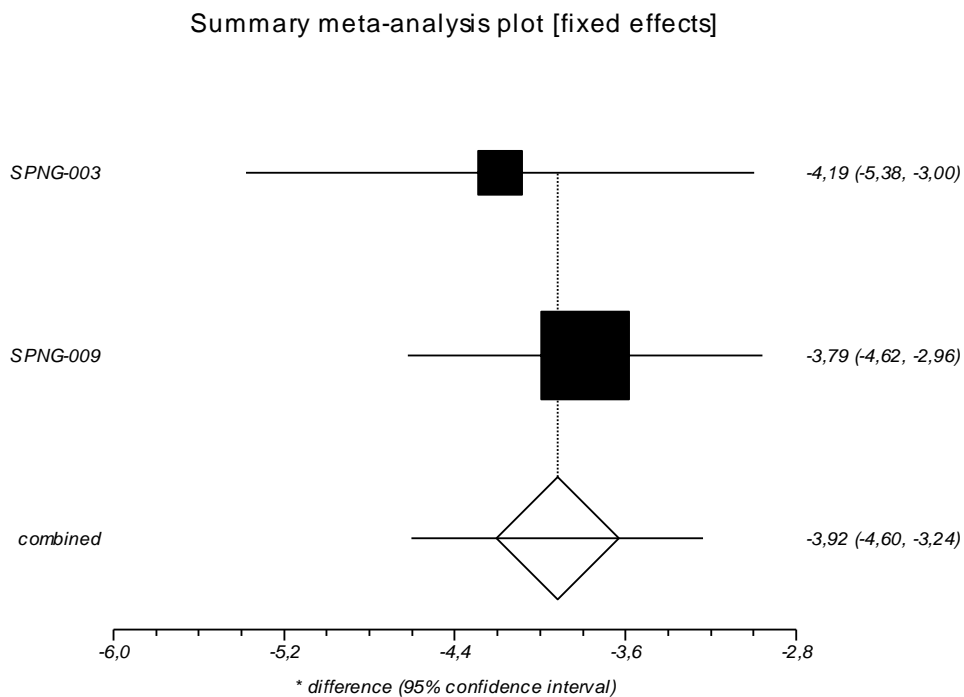
Rysunek 22. Średnie geometryczne stężenie (GMC (µg/ml)) przeciwciał wobec ST 1 po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



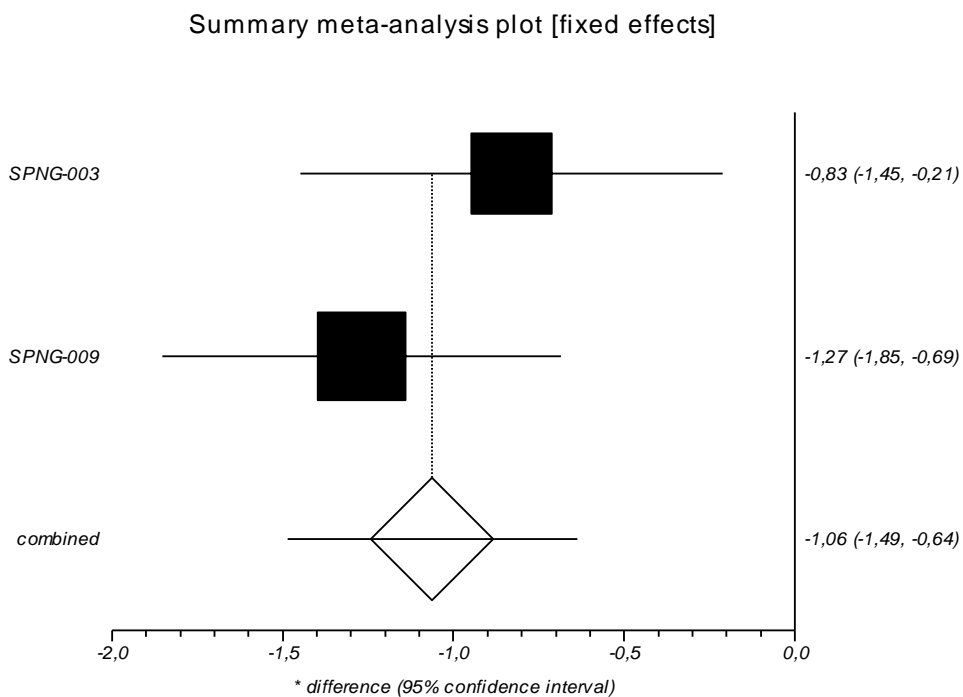
Rysunek 23. Średnie geometryczne stężenie (GMC (µg/ml)) przeciwciał wobec ST 4 po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



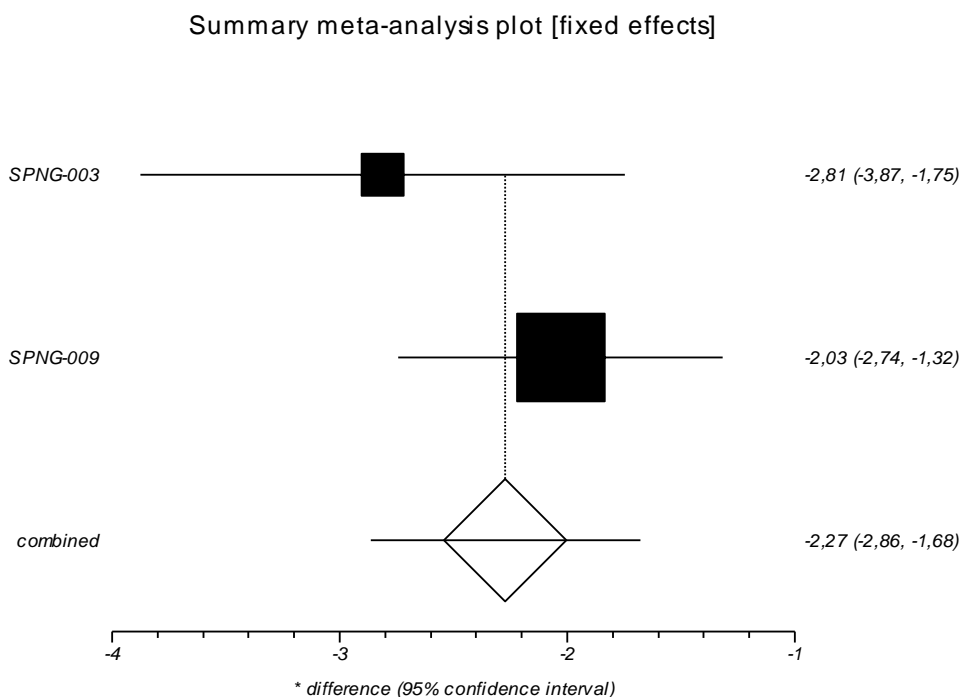
Rysunek 24. Średnie geometryczne stężenie (GMC (µg/ml)) przeciwciał wobec ST 5 po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



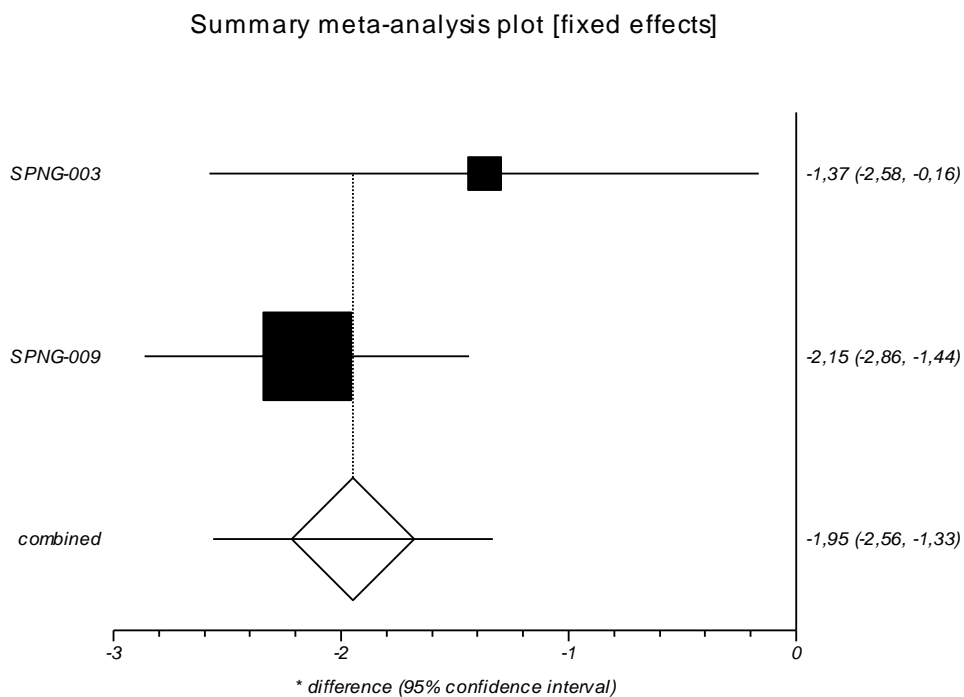
Rysunek 25. Średnie geometryczne stężenie (GMC ($\mu\text{g/ml}$)) przeciwciał wobec ST 6B po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



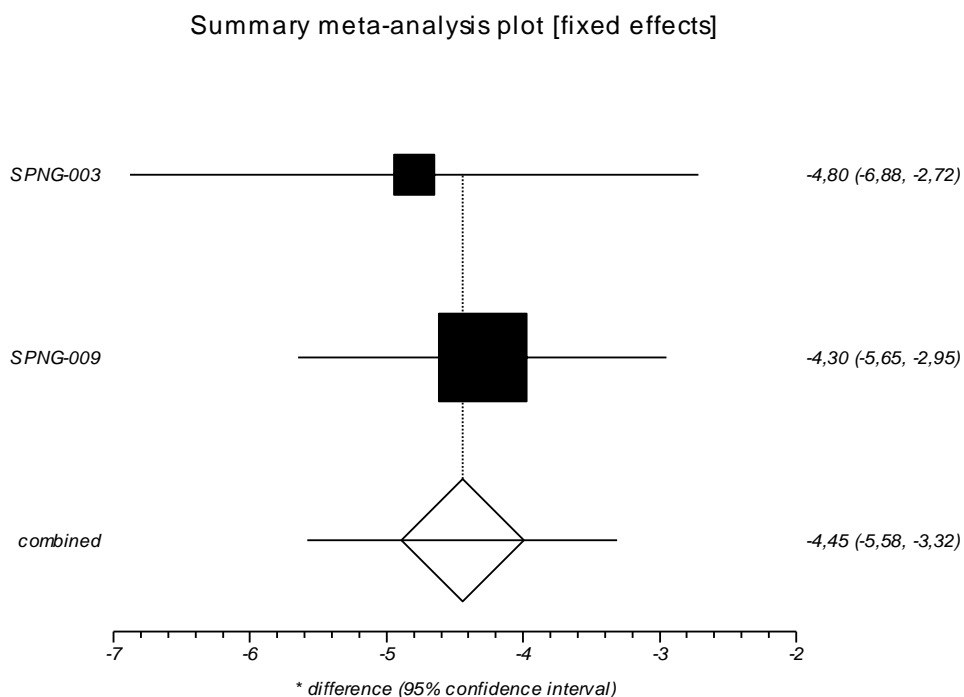
Rysunek 26. Średnie geometryczne stężenie (GMC ($\mu\text{g/ml}$)) przeciwciał wobec ST 7F po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



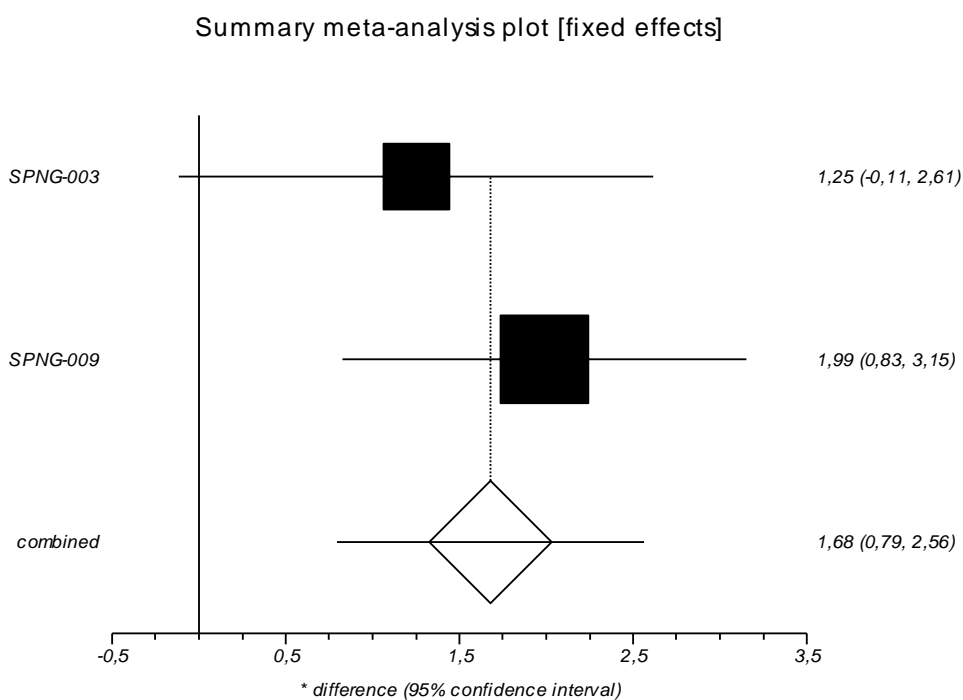
Rysunek 27. Średnie geometryczne stężenie (GMC ($\mu\text{g/ml}$)) przeciwciał wobec ST 9V po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



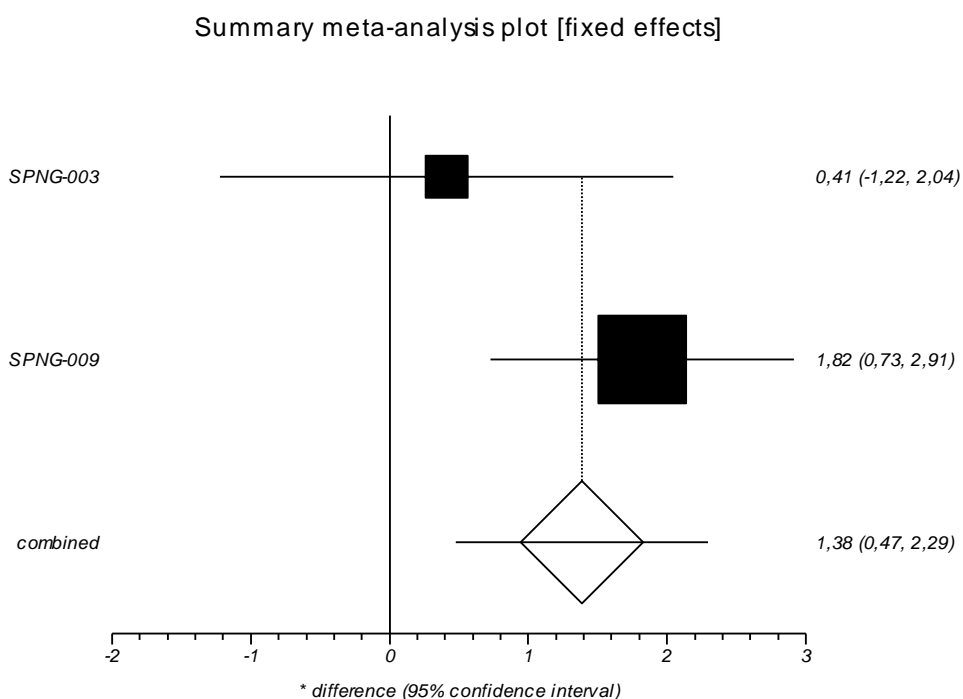
Rysunek 28. Średnie geometryczne stężenie (GMC ($\mu\text{g/ml}$)) przeciwciał wobec ST 14 po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



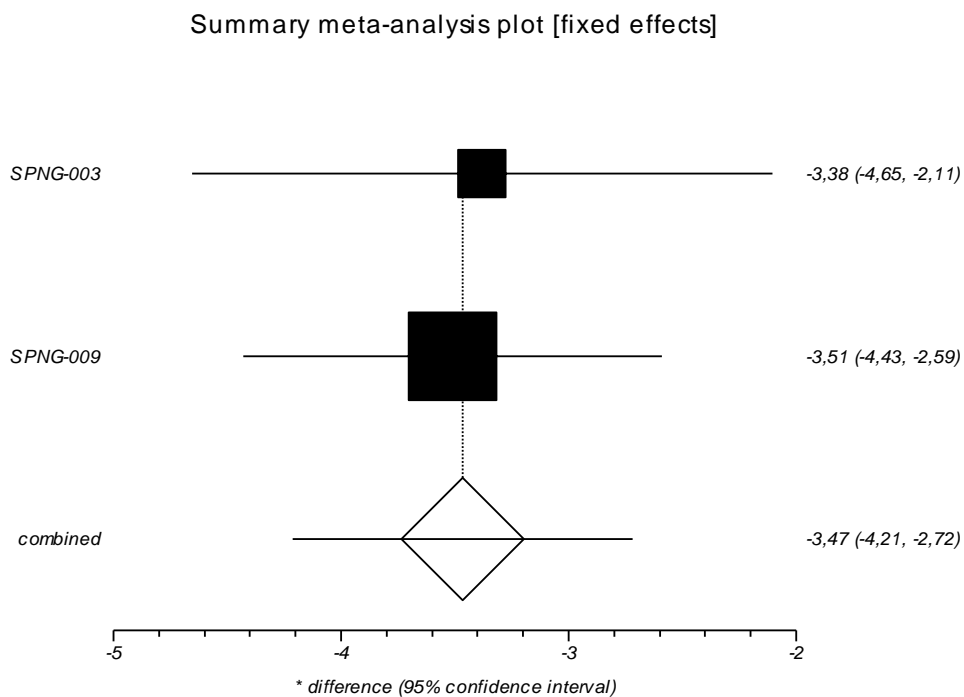
Rysunek 29. Średnie geometryczne stężenie (GMC ($\mu\text{g/ml}$)) przeciwciał wobec ST 18C po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



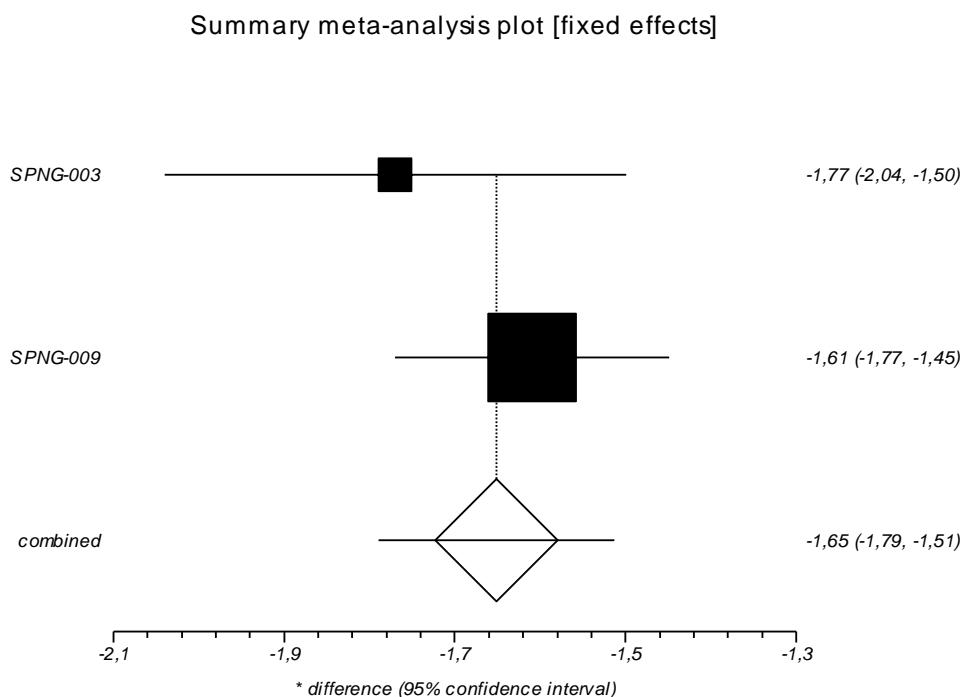
Rysunek 30. Średnie geometryczne stężenie (GMC ($\mu\text{g/ml}$)) przeciwciał wobec ST 19F po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



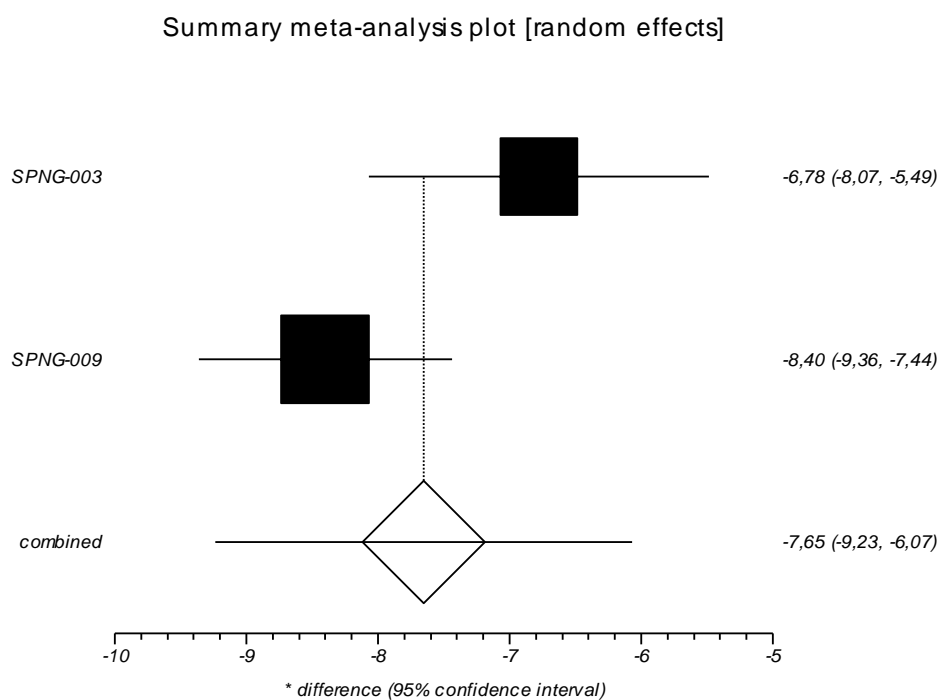
Rysunek 31. Średnie geometryczne stężenie (GMC (µg/ml)) przeciwciał wobec ST 23F po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



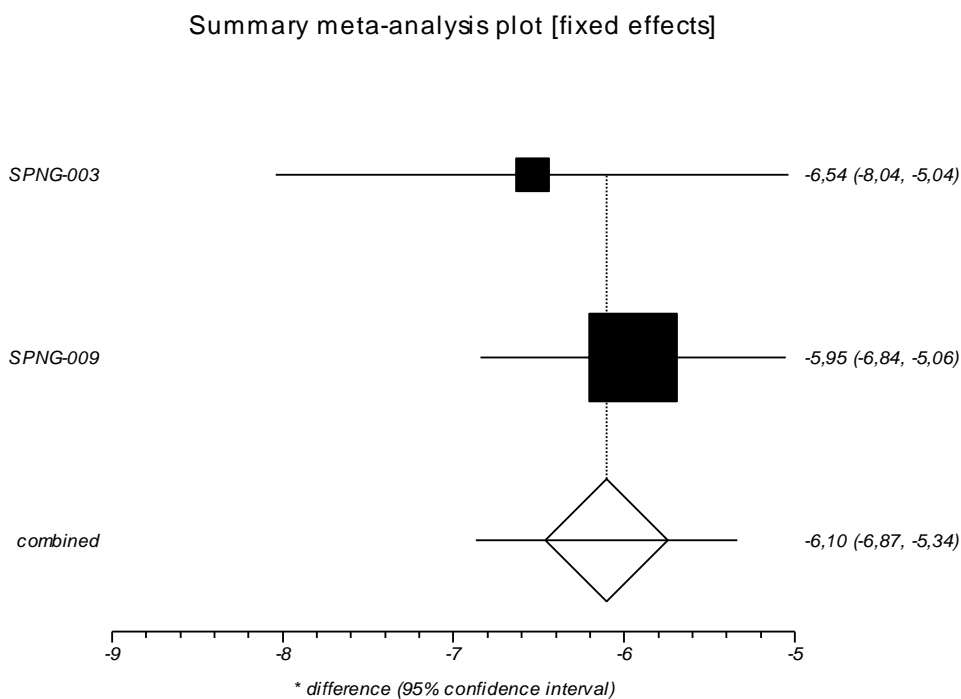
Rysunek 32. Średnie geometryczne stężenie (GMC (µg/ml)) przeciwciał wobec ST 3 po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



Rysunek 33. Średnie geometryczne stężenie (GMC ($\mu\text{g/ml}$)) przeciwciał wobec ST 6A po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



Rysunek 34. Średnie geometryczne stężenie (GMC ($\mu\text{g/ml}$)) przeciwciał wobec ST 19A po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



Po 1 miesiącu od podania 3 dawki szczepienia pierwotnego przeciwko pneumokokom oraz 1 miesiąc od podania dawki uzupełniającej stężenie przeciwciał wobec białka D bezotoczkowych szczepów

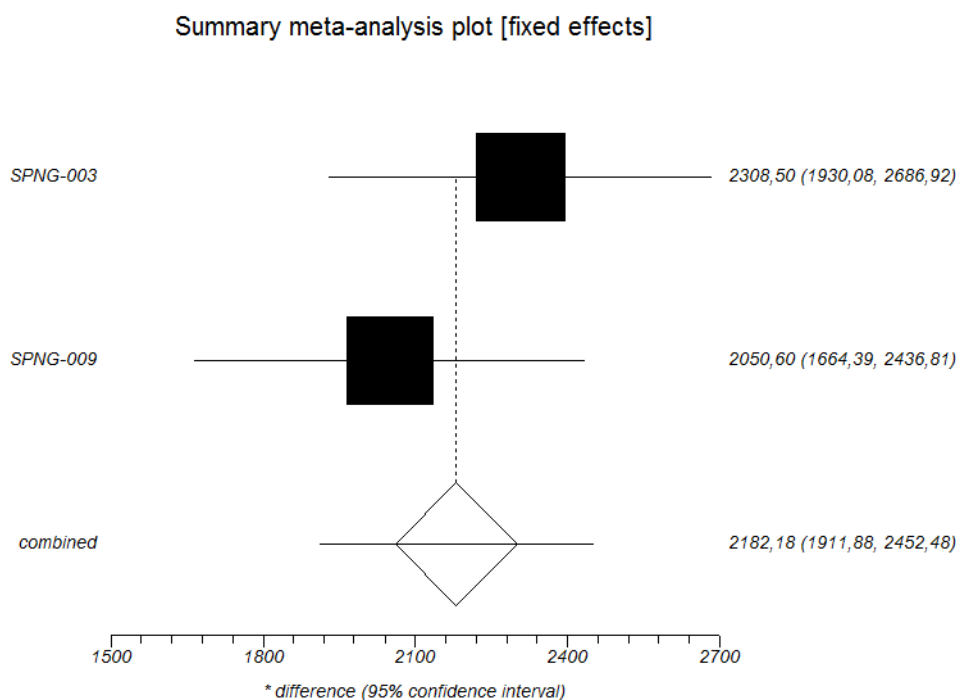
Haemophilus influenzae było istotnie statystycznie wyższe w grupie Synflorix® w porównaniu do grupy Prevenar13® (Tabela 76, Rysunek 35).

Tabela 76. Średnie geometryczne stężenia (GMC (µg/ml)) przeciwciał wobec białka D (Anty-PD) po 1 mies. od szczepienia pierwotnego i uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13 (SPNG-003 i SPNG-009)

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		MD/WMD [95% CI]*
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	
SPNG-003	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	137	1539 [1258,4; 1882,1]	132	1470 [112,3; 192,3]	1 392,00 [1 077,60; 1 706,40]
SPNG-009		103	1344,8 [1116,4; 1619,9]	106	64,4 [57,7; 71,9]	1 280,40 [1 028,55; 1 532,25]
SPNG-003	1 miesiąc po szczepieniu uzupełniającym	131	2394,2 [2045,7; 2802,1]	127	85,7 [73,6; 99,8]	2 308,50 [1 930,08; 2 686,92]
SPNG-009		101	2128,4 [1777,1; 2549,2]	104	77,8 [67,1; 90,1]	2 050,60 [1 664,39; 2 436,81]
Wynik metaanalizy		Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,87393 (df = 1) P = 0,3499				2182,18 [1911,88; 2452,48]

*- dane dla obu grup (średnia i wartość przedziału ufności) posłużyły do obliczenia błędu standardowego (SE) dla różnicy pomiędzy grupami (MD), na podstawie którego obliczono przedział ufności dla wartości MD

Rysunek 35. Średnie geometryczne stężenia (GMC (µg/ml)) przeciwciał wobec białka D (Anty-PD) po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13 (SPNG-003 i SPNG-009)



9.1.4. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał

W badaniach SPNG-003 oraz SPNG-009 przedstawiono wyniki dotyczące średnich geometrycznych mian przeciwciał wobec 10 wspólnych serotypów szczepionkowych, jak również wobec tych zawartych jedynie w szczepionce Prevenar13® w okresie po 1 miesiącu od podania szczepienia pierwotnego. Po 1 miesiącu od podania 3. dawki szczepienia pierwotnego średnie geometryczne

miana (GMT) przeciwciał były istotnie statystycznie wyższe w obu badaniach w grupie Prevenar13[®] względem grupy Synflorix[®] wobec 5 serotypów (1, 23F, 3, 6A, 19A), natomiast w przypadku serotypu 19F średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał były istotnie statystycznie wyższe w obu badaniach w grupie Synflorix[®] względem grupy Prevenar13[®] (Tabela 77, Tabela 78).

Tabela 77. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał po 1 mies. od szczepienia pierwotnego dla bezpośredniego porównania Synflorix[®] vs Prevenar13[®] (badanie SPNG-003)

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix [®]		Prevenar13 [®]		MD [95% CI]*
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	
Serotypy zawarte w obu szczepionkach						
Anty-1	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	65	29,4 (19,4; 44,5)	62	68,9 (47,5; 99,9)	-39,50 [-67,75; -11,25]
Anty-4		66	819,2 (652,7; 1028,1)	63	748,1 (509,9; 1097,5)	71,10 [-268,14; 410,34]
Anty-5		65	50,3 (37,2; 68,1)	63	72,9 (52,5; 101,8)	-22,60 [-50,90; 5,70]
Anty-6B		63	409,7 (251,0; 668,7)	63	884,9 (569,3; 1375,5)	-475,20 [-916,79; -33,61]
Anty-7F		64	4234,2 (3203,0; 5597,4)	62	7394,5 (4411,1; 12395,7)	-3 160,30 [-7 212,80; 892,20]
Anty-9V		64	1983,6 (1507,2; 2610,7)	62	2242,8 (1474,7; 3411,1)	-259,20 [-1 342,87; 824,47]
Anty-14		62	1575,3 (1143,5; 2170,1)	61	2410,6 (1516,6; 3831,5)	-835,30 [-2 065,82; 395,22]
Anty-18C		59	169,4 (121,9; 235,4)	58	257,6 (179,4; 369,9)	-88,20 [-195,80; 19,40]
Anty-19F		64	381,6 (256,8; 566,9)	63	142,5 (98,9; 205,4)	239,10 [79,58; 398,62]
Anty-23F		63	1757,9 (1191,4; 2593,7)	63	4437,1 (2874,9; 6848,2)	-2 679,20 [-4728,38; -630,02]
Serotypy zawarte w PCV13						
Anty-3	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	58	4,6 (4,0; 5,3)	61	88,4 (67,3; 116,0)	-83,80 [-107,47; -60,13]
Anty-6A		64	44,7 (26,2; 76,2)	62	1726,0 (1113,9; 2674,4)	-1681,30 [-2440,27; -922,33]
Anty-19A		36	905,2 (628,2; 1304,5)	49	2915,3 (2270,3; 3743,6)	-2010,10 [-2790,32; -1229,88]

*- dane dla obu grup (średnia i wartość przedziału ufności) posłużyły do obliczenia błęd standardowego (SE) dla różnicy pomiędzy grupami (MD), na podstawie którego obliczono przedział ufności dla wartości MD

Tabela 78. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał po 1 mies. od szczepienia pierwotnego dla bezpośredniego porównania Synflorix[®] vs Prevenar13[®] (badanie SPNG-009)

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix [®]		Prevenar13 [®]		MD [95% CI]*
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	
Serotypy zawarte w obu szczepionkach						
Anty-1	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	98	13,6 (9,9; 18,6)	105	26,4 (19,3; 36,0)	-12,80 [-22,18; -3,42]
Anty-4		99	616,7 (503,2; 756,0)	104	540,1 (444,7; 656,1)	76,60 [-86,49; 239,69]
Anty-5		98	40,5 (30,4; 54,0)	105	57,2 (44,3; 74,0)	-16,70 [-35,54; 2,14]
Anty-6B		96	622,6 (444,2; 872,7)	103	742,3 (533,9; 1031,8)	-119,70 [-445,66; 206,26]
Anty-7F		98	3424,1 (2631,9; 4454,8)	104	9737,9 (7540,5; 12575,8)	-6 313,80 [-8 985,92; -3 641,68]
Anty-9V		98	1469,9 (1178,3; 1833,6)	104	1614,5 (1283,9; 2030,2)	-144,60 [-637,41; 348,21]
Anty-14		97	1417,4 (1059,6; 1896,0)	103	2034,4 (1513,4; 2734,8)	-617,00 [-1 353,00; 119,00]

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		MD [95% CI]*
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	
Anty-18C		98	72,0 (47,0; 110,4)	102	145,7 (102,6; 206,8)	-73,70 [-134,40; -13,00]
Anty-19F		96	210,4 (143,6; 308,2)	103	66,0 (49,8; 87,5)	144,40 [61,40; 227,40]
Anty-23F		98	1097,3 (742,1; 1622,4)	104	5136,4 (3829,2; 6889,8)	-4 039,10 [-5 629,30; -2 448,90]
Serotypy zawarte w PCV13						
Anty-3	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	94	5,0 (4,3; 5,7)	100	97,2 (81,6; 116,0)	-92,20 [-109,41; -74,99]
Anty-6A		94	36,5 (22,6; 59,0)	103	2832,0 (2212,8; 3624,4)	-2 795,50 [-3 501,51; -2 089,49]
Anty-19A		76	759,6 (559,2; 1032,0)	92	2056,6 (1748,9; 2418,4)	-1 297,00 [-1 698,62; -895,38]

*- dane dla obu grup (średnia i wartość przedziału ufności) posłużyły do obliczenia błędu standardowego (SE) dla różnicy pomiędzy grupami (MD), na podstawie którego obliczono przedział ufności dla wartości MD

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz wskazują, że po 1 miesiącu od podania dawki uzupełniającej średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał były istotnie statystycznie wyższe w grupie Prevenar13® względem grupy Synflorix® wobec 11 serotypów (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 19F, 23F, 3, 6A, 19A). Natomiast w przypadku serotypów 14 i 18C nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (Tabela 79, Rysunek 36-Rysunek 48).

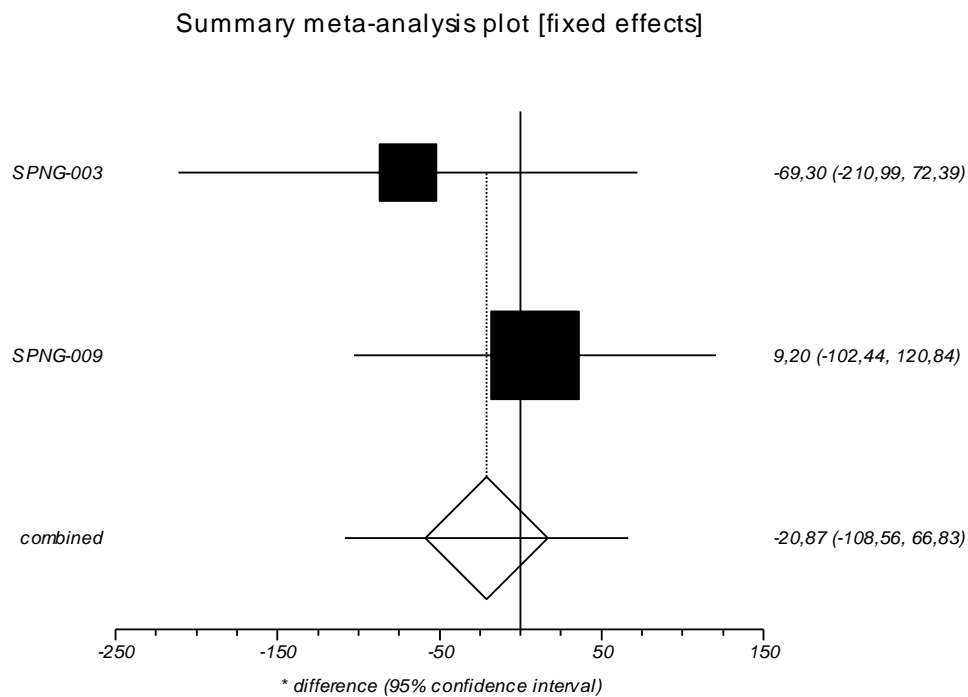
Tabela 79. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®

Przeciwciała	Badanie	Synflorix®		Prevenar13®		MD/WMD [95% CI]*
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	
Serotypy zawarte w obu szczepionkach						
Anty-1	SPNG-003	66	300,0 (213,2; 422,1)	59	369,3 (281,4; 484,6)	-69,30 [-210,99; 72,39]
	SPNG-009	96	216,8 (148,3; 316,9)	101	207,6 (145,8; 295,6)	9,20 [-102,44; 120,84]
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 0,727448 (df = 1) P = 0,3937				-20,87 [-108,56; 66,83]
Anty-4	SPNG-003	68	2043,3 (1609,1; 2594,6)	62	2882,6 (2252,4; 3689,1)	-839,30 [-1 686,90; 8,30]
	SPNG-009	95	1550,5 (1230,2; 1954,1)	100	1972,2 (1586,3; 2451,9)	-421,70 [-981,72; 138,32]
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 0,649104 (df = 1) P = 0,4204				-548,60 [-1015,85; -81,36]
Anty-5	SPNG-003	66	139,3 (102,3; 189,8)	61	327,4 (254,2; 421,8)	-188,10 [-280,01; -96,19]
	SPNG-009	96	133,4 (100,5; 177,1)	100	269,9 (216,2; 337,0)	-136,50 [-207,65; -65,35]
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 0,757077 (df = 1) P = 0,3842				-155,84 [-212,10; -99,57]
Anty-6B	SPNG-003	68	1013,8 (744,6; 1380,3)	62	2731,1 (1972,7; 3781,1)	-1 717,30 [-2 649,38; -785,22]
	SPNG-009	95	694,6 (546,5; 882,6)	100	1727,9 (1406,2; 2123,4)	-1 033,30 [-1 428,04; -638,56]
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 1,754103 (df = 1) P = 0,1854				-1137,32 [-1500,81; -773,84]
Anty-7F	SPNG-003	64	8336,9 (6357,9; 10931,8)	61	18012,3 (13872,4; 23387,7)	-9675,40 [-14806,47; -4544,33]

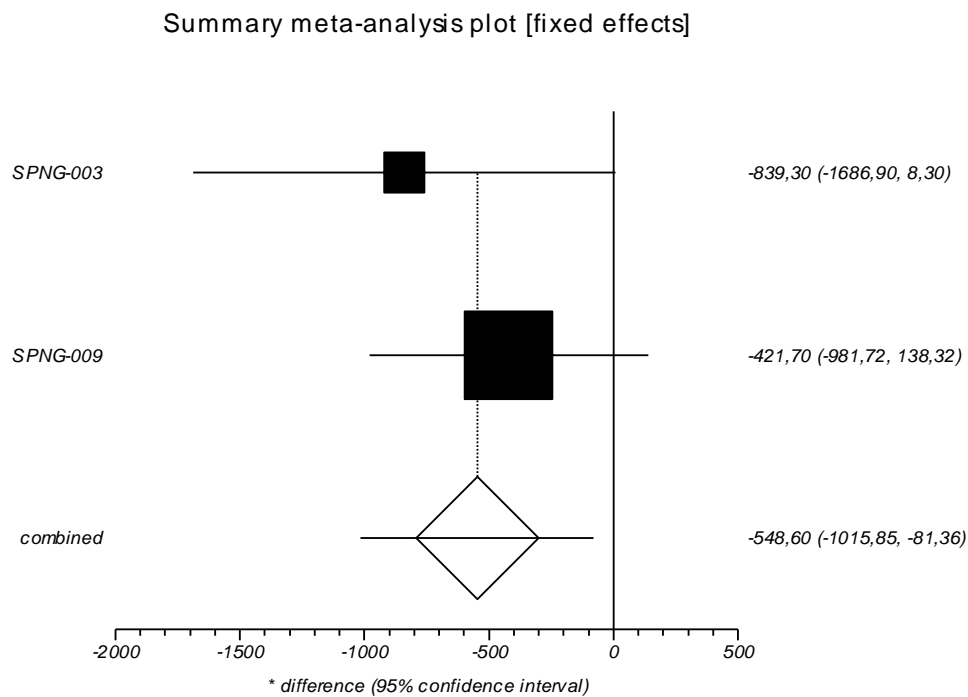
Przeciwciała	Badanie	Synflorix®		Prevenar13®		MD/WMD [95% CI]*
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	
	SPNG-009	96	7880,8 (6408,6; 9691,3)	97	16592,6 (13909,7; 19792,9)	-8711,80 [-12020,54; -5403,06]
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 0,095689 (df = 1) P = 0,7571				-8994,81 [-11775,53; -6214,08]
Anty-9V	SPNG-003	67	3711,7 (2881,2; 4781,4)	61	6839,2 (5464,7; 8559,3)	-3 127,50 [-4 893,23; -1 361,77]
	SPNG-009	93	3260,6 (2620,1; 4057,6)	98	8470,4 (6692,4; 10720,8)	-5 209,80 [-7 310,69; -3 108,91]
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 2,211566 (df = 1) P = 0,137				-3989,50 [-5341,22; -2637,79]
Anty-14	SPNG-003	68	2488,9 (1942,5; 3189,0)	61	3545,0 (2465,2; 5097,8)	-1 056,10 [-2 472,16; 359,96]
	SPNG-009	94	2285,1 (1845,9; 2828,9)	100	2772,6 (2218,6; 3464,9)	-487,50 [-1 275,61; 300,61]
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 0,472885 (df = 1) P = 0,4917				-621,97 [-1310,62; 66,6726]
Anty-18C	SPNG-003	62	511,0 (356,7; 732,2)	60	464,4 (327,7; 658,1)	46,60 [-196,44; 289,64]
	SPNG-009	93	912,0 (605,4; 1374,1)	97	610,7 (421,3; 885,1)	301,30 [-139,39; 741,99]
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 0,983929 (df = 1) P = 0,3212				106,00 [-106,82; 318,82]
Anty-19F	SPNG-003	66	1053,9 (812,6; 1366,8)	61	767,1 (582,1; 1010,9)	286,80 [-54,14; 627,74]
	SPNG-009	96	759,6 (554,3; 1040,8)	98	438,0 (312,7; 613,7)	321,60 [40,65; 602,55]
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 0,023836 (df = 1) P = 0,8773				307,53 [90,70; 524,35]
Anty-23F	SPNG-003	66	4465,4 (3368,6; 5919,3)	60	32508,0 (23754,9; 44486,3)	-28042,60 [-38187,11; -17898,09]
	SPNG-009	95	2600,0 (1896,8; 3563,9)	97	24350,4 (18303,2; 32395,5)	-21750,40 [-28720,01; -14780,79]
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 1,003985 (df = 1) P = 0,3163				-23768,05 [-29512,55; -18023,55]
Serotypy zawarte w PCV13						
Anty-3	SPNG-003	65	9,2 (6,8; 12,5)	60	333,9 (260,3; 428,3)	-324,70 [-406,34; -243,06]
	SPNG-009	85	10,9 (7,6; 15,5)	96	317,2 (275,4; 365,4)	-306,30 [-350,66; -261,94]
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 0,150657 (df = 1) P = 0,6979				-310,50 [-349,47; -271,52]
Anty-6A	SPNG-003	67	276,2 (174,8; 436,6)	61	4855,3 (3606,3; 6536,8)	-4 579,10 [-6 008,69; -3 149,51]
	SPNG-009	92	146,4 (87,6; 244,6)	98	5200,7 (4134,9; 6541,3)	-5 054,30 [-6 238,92; -3 869,68]
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 0,251653 (df = 1) P = 0,6159				-4860,84 [-5772,99; -3948,69]
Anty-19A	SPNG-003	53	2699,1 (2262,2; 3220,5)	47	7137,0 (5909,4; 8619,6)	-4 437,90 [-5 823,12; -3 052,68]
	SPNG-009	69	2191,0 (1720,0; 2791,0)	75	5720,1 (4883,9; 6699,4)	-3 529,10 [-4 558,32; -2 499,88]
	Wynik metaanalizy	Cochran Q = 1,065341 (df = 1) P = 0,302				-3852,35 [-4678,49; -3026,21]

*- dane dla obu grup (średnia i wartość przedziału ufności) posłużyły do obliczenia błędów standardowych (SE) dla różnicy pomiędzy grupami (MD), na podstawie którego obliczono przedział ufności dla wartości MD

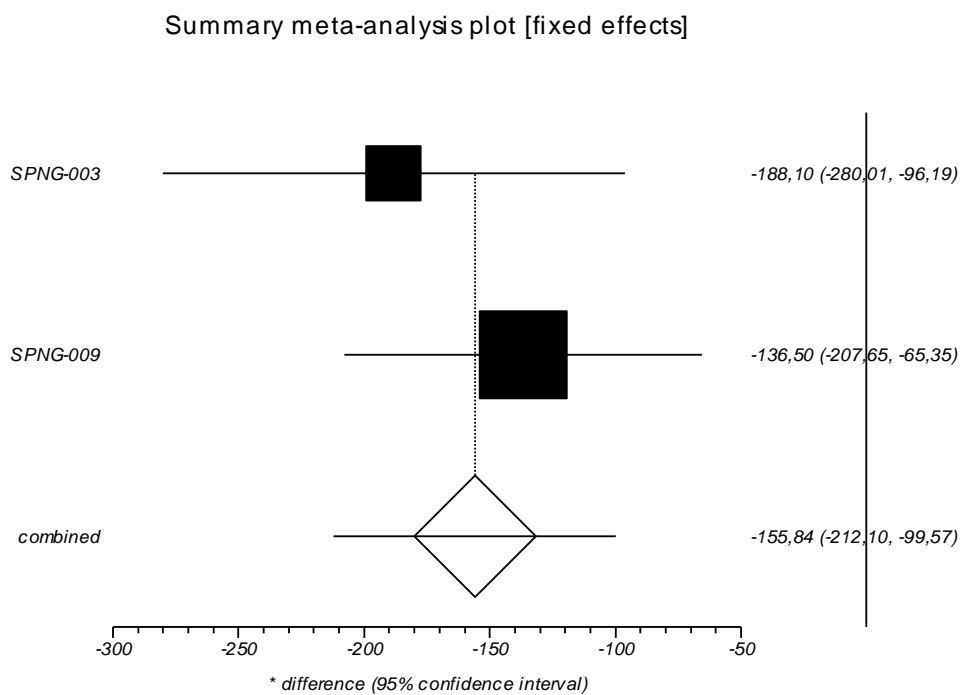
Rysunek 36. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST1 po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



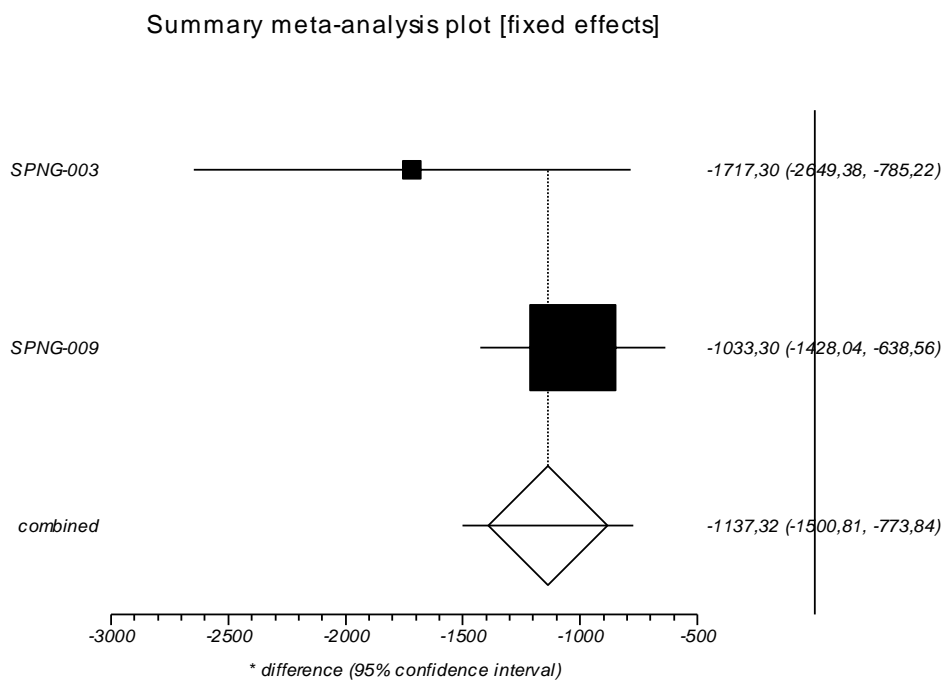
Rysunek 37. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST4 po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



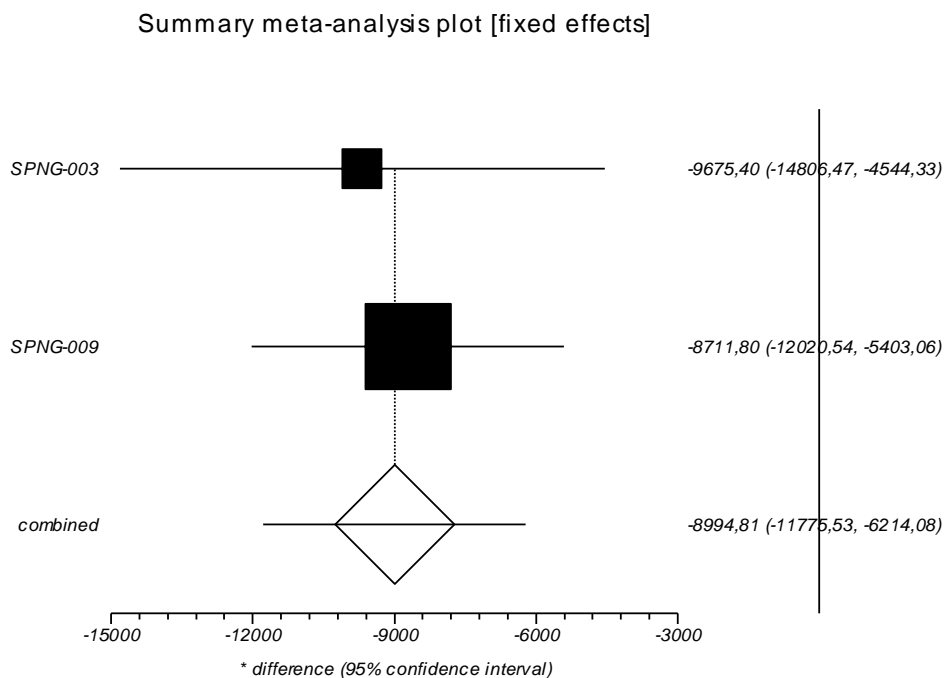
Rysunek 38. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST5 po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



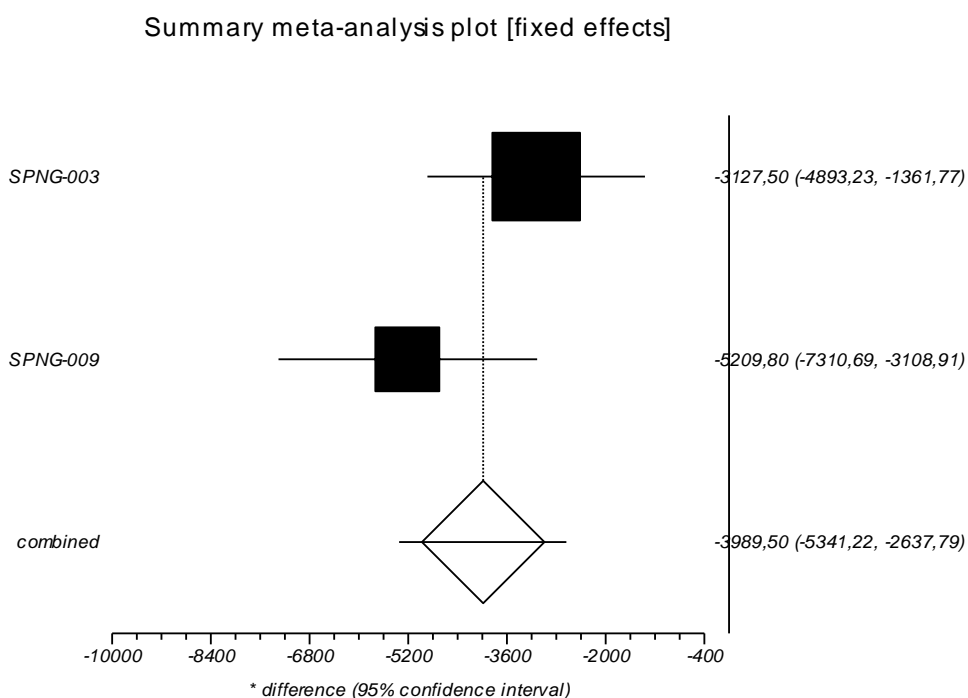
Rysunek 39. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST6B po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



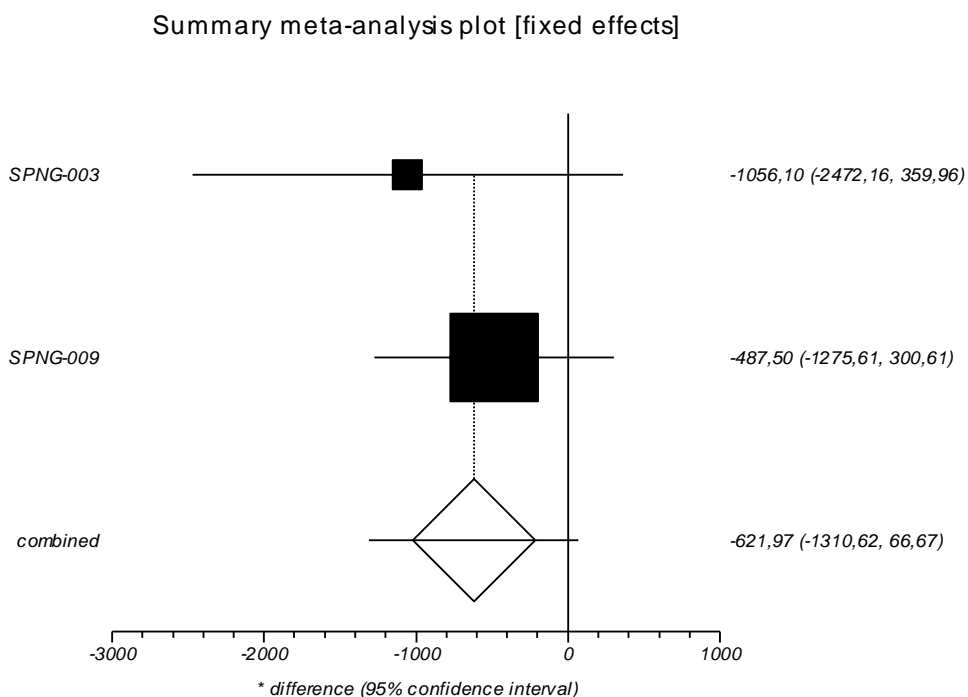
Rysunek 40. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST7F po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



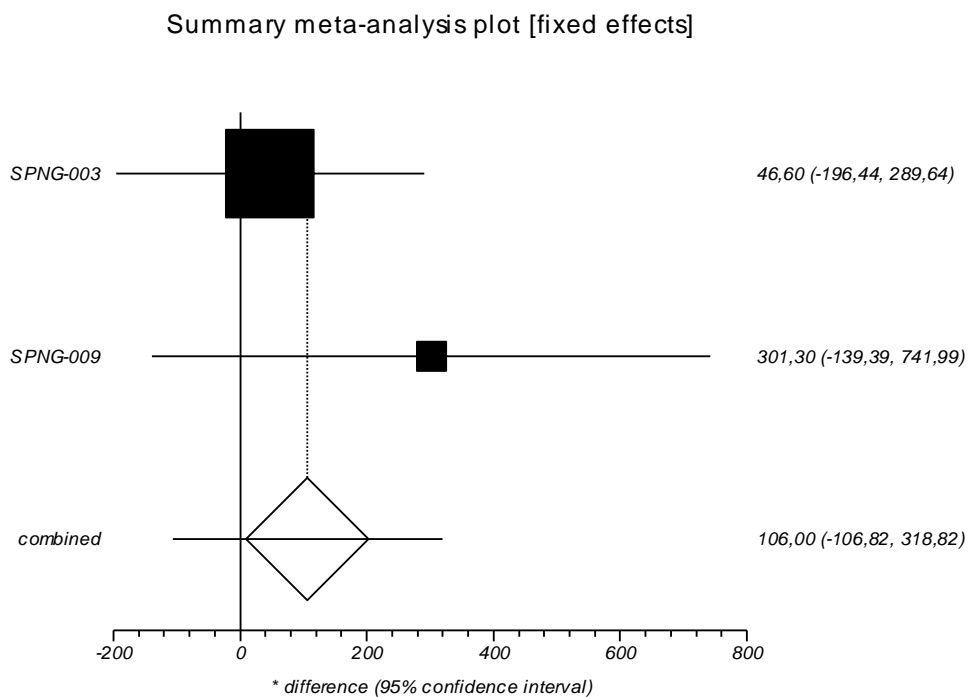
Rysunek 41. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST9V po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



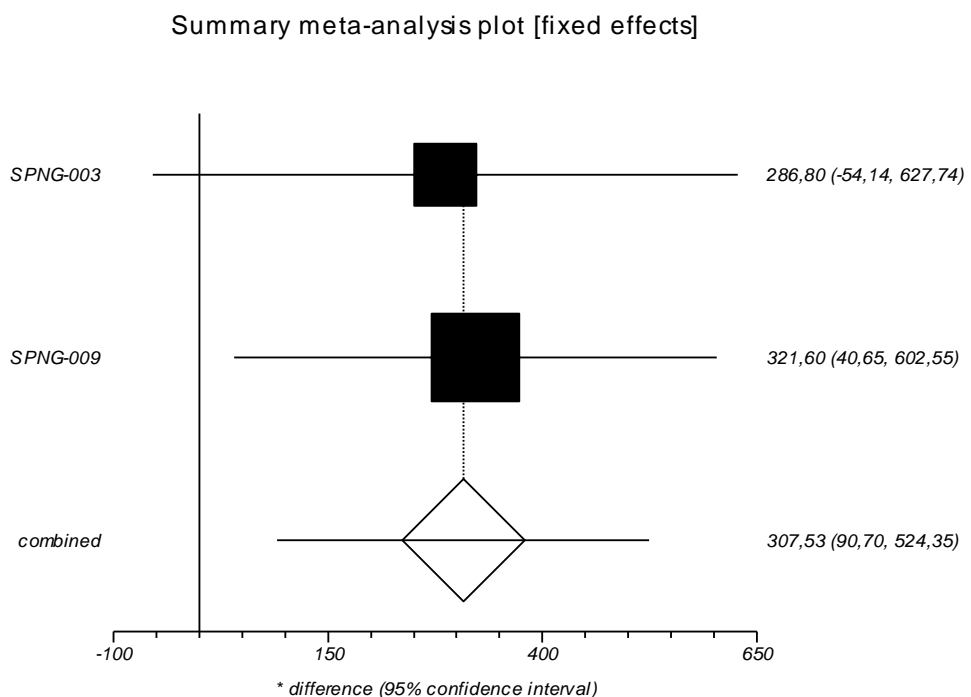
Rysunek 42. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST14 po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



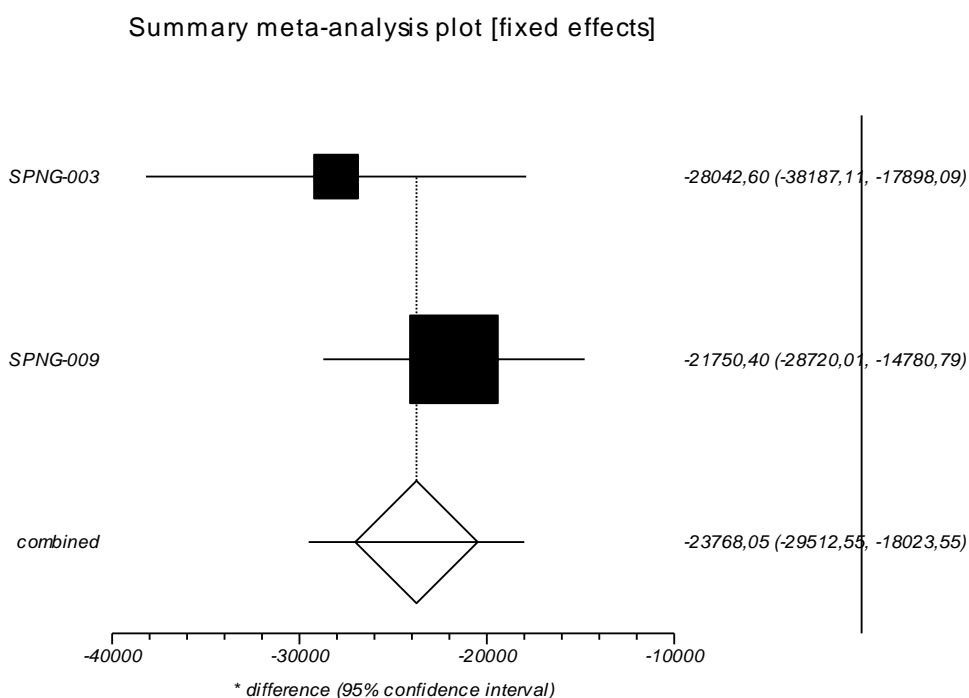
Rysunek 43. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST18C po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



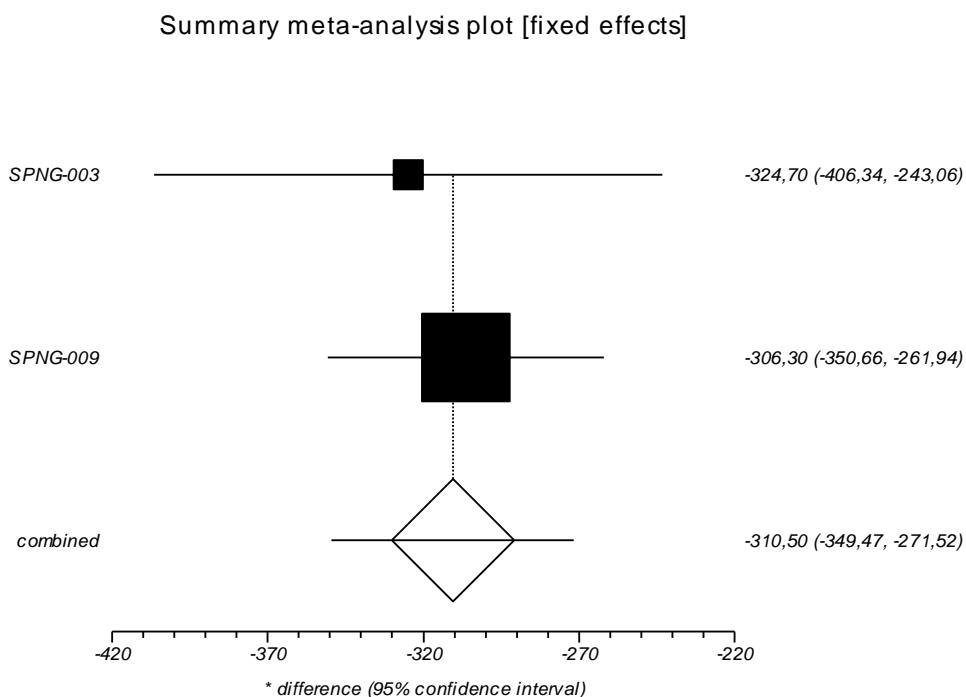
Rysunek 44. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST19F po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



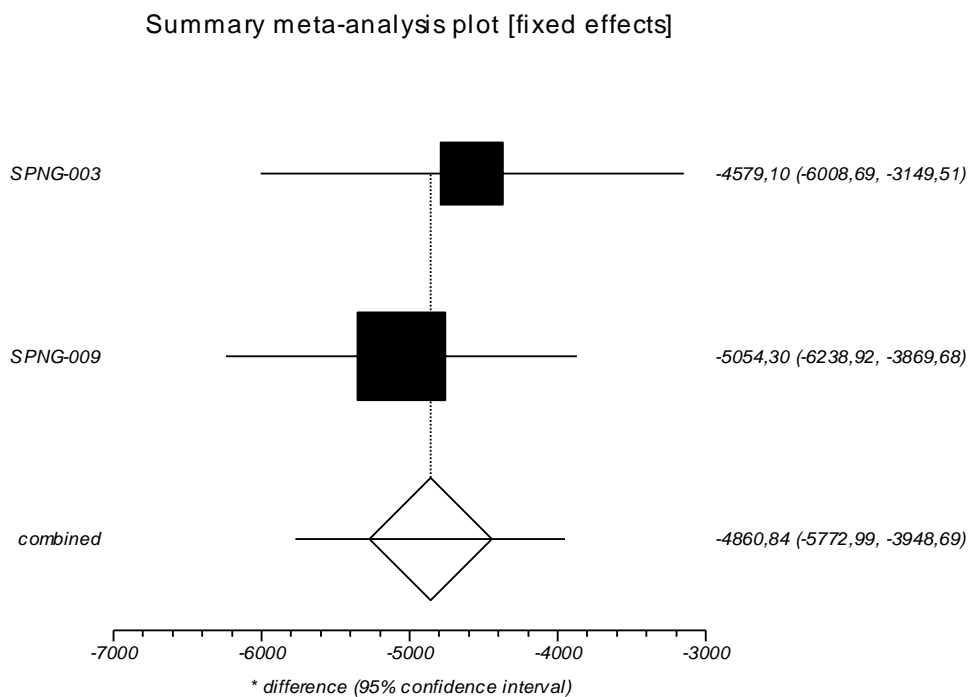
Rysunek 45. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST23F po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



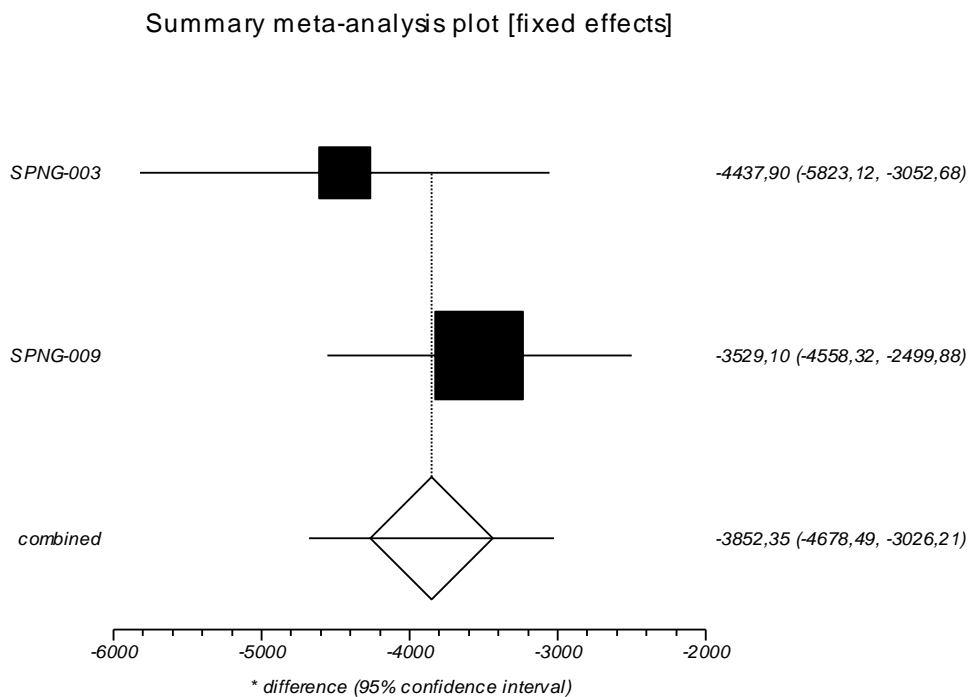
Rysunek 46. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST3 po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



Rysunek 47. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST6A po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



Rysunek 48. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST19A po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®



9.1.5. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

W odnalezionych pracach podano informacje dotyczące utraty osób z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w okresie trwania badania. Z tego powodu utracono z badania SPNG-003 dwoje ze 145 dzieci w grupie Synflorix® oraz żadnego ze 142 dzieci w grupie Prevenar13®. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby niemowląt utraconych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (RR=2,94 [0,24; 35,62]). W badaniu SPNG-009 w żadnej z grup nie utracono osoby z powodu zdarzeń niepożądanych (Tabela 80). Odstąpiono od przeprowadzania syntezy wyników badań w metaanalizie ze względu na brak występowania zdarzenia w jednym z badań oraz tylko dwa przypadki zdarzenia w jednej z grup w badaniu drugim.

Tabela 80. Utrata z badania z powodu wystąpienia AE/NOP dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (SPNG-003 i SPNG-009)

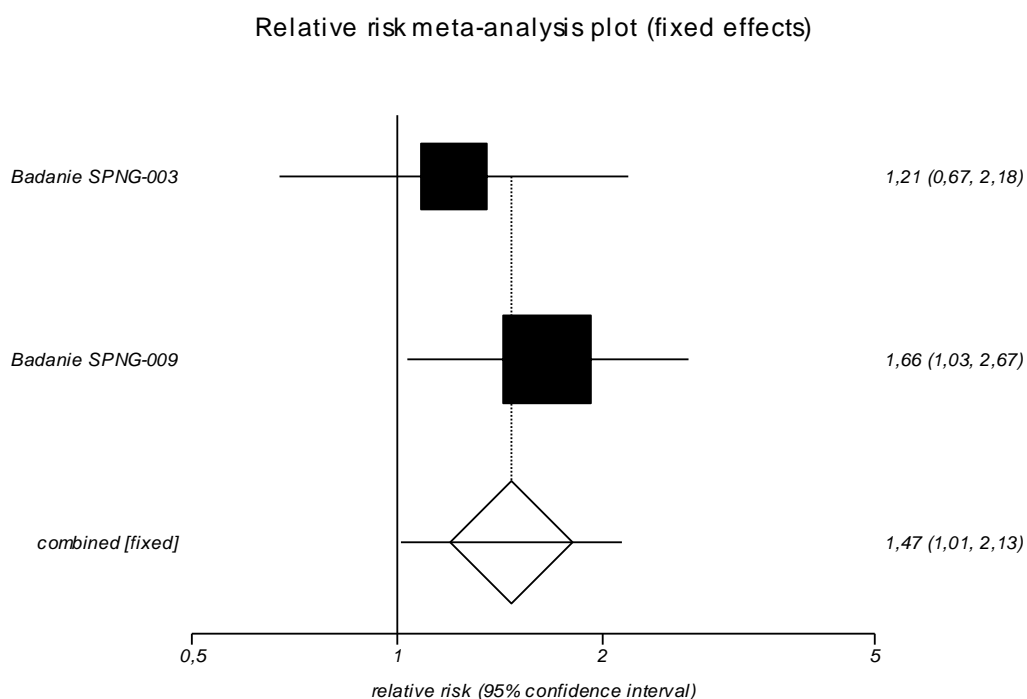
Badanie	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
SPNG-003	11 miesięcy	2/145	1,4	0/142	0,0	4,90 [0,44; 54,33]	0,01 [-0,01; 0,05]	NS
SPNG-009		0/230	0,0	0/241	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0

9.1.6. Ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym ocenione jako związane ze szczepieniem)

W okresie 11 miesięcy od podania pierwszej dawki szczepienia przeciwko pneumokokom ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 21 dzieci z grupy Synflorix® i u 17 dzieci z grupy Prevenar13® w badaniu SPNG-003 oraz u 38 dzieci z grupy Synflorix® i u 24 dzieci z grupy Prevenar13® w badaniu SPNG-009. Żadne z odnotowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zakończyło się zgonem dziecka. Tylko po jednym zdarzeniu w każdym z badań (w grupie Synflorix®) zostało ocenionych jako związane ze szczepieniem w opinii badacza (Tabela 81).

Synteza ilościowa wyników 2 prac wykazała, że szczepionka Synflorix® w porównaniu do grupy Prevenar13® istotnie statystycznie zwiększa ryzyko SAE (RR=1,47 [1,01; 2,13]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań dla tego punktu końcowego (Rysunek 49).

Rysunek 49. SAE dla porównania Synflorix® vs Prevenar13®



Synteza ilościowa wyników 2 prac nie wykazała natomiast znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem (RR=3,04 [0,32; 29,07]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań dla tego punktu końcowego (Rysunek 50).

Rysunek 50. SAE związane ze szczepieniem dla porównania Synflorix® vs Prevenar13®

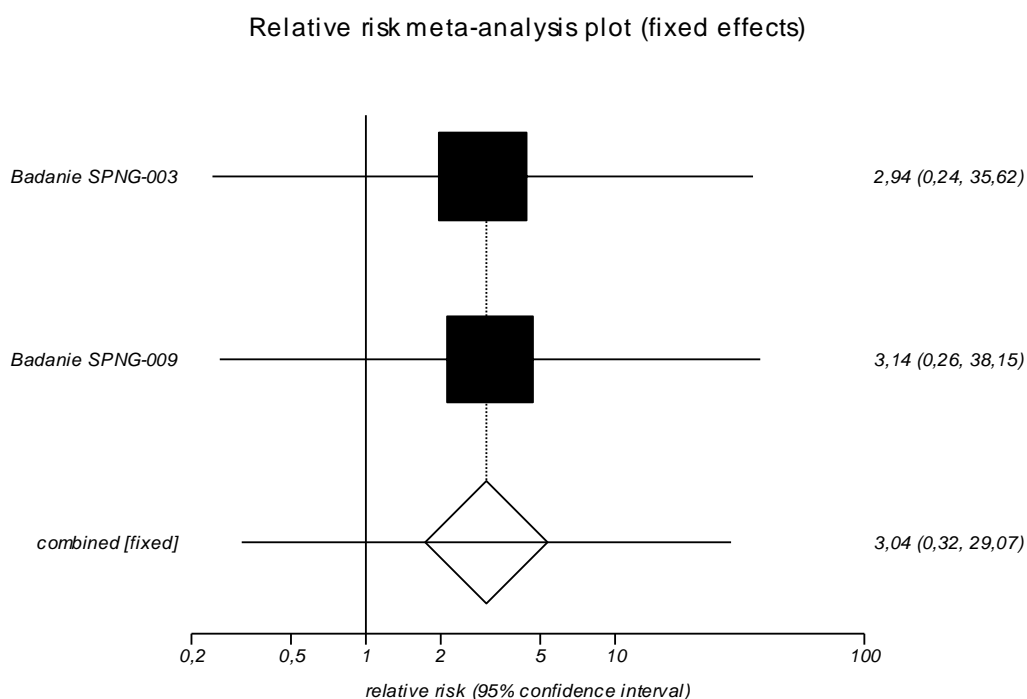


Tabela 81. Ciężkie AE dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (SPNG-003 i SPNG-009)

Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
SAE ogółem								
Badanie SPNG-003	11 mies.	21/145	14,5	17/142	12,0	1,21 [0,67; 2,18]	0,03 [-0,05; 0,11]	NS
Badanie SPNG-009	11 mies.	38/230	16,5	24/241	10,0	1,66 [1,03; 2,67]	0,07 [0,005; 0,13]	15 [7; 219]
Wynik metaanalizy	11 mies.	59/375	15,7	41/383	10,7	1,47 [1,01; 2,13]	0,05 [0,002; 0,10]	19 [10; 472]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,656468 (df = 1) P = 0,4178								
SAE związane ze szczepieniem								
Badanie SPNG-003	11 mies.	1/145	0,7	0/142	0,0	2,94 [0,24; 35,62]	0,01 [-0,01; 0,05]	NS
Badanie SPNG-009	11 mies.	1/230	0,4	0/241	0,0	3,14 [0,26; 38,15]	0,00 [-0,01; 0,03]	NS
Wynik metaanalizy	11 mies.	2/375	0,5	0/383	0,0	3,04 [0,32; 29,07]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,000857 (df = 1) P = 0,9766								

9.1.7. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę dzieci, u których co najmniej raz wystąpiły określone spodziewane (wytypowane do monitorowania - *solicited*) miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne występujące po którejkolwiek dawce szczepienia pierwotnego (o jakimkolwiek stopniu ciężkości oraz 3. stopnia).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia po podaniu każdej dawki szczepienia pierwotnego spodziewanych miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych takich jak ból, zaczerwienienie oraz obrzęk ogółem, a także tych odczynów o 3. stopniu ciężkości w okresie 4 dni lub 7 dni w zależności od badania (Tabela 82).

Tabela 82. Spodziewane miejscowe NOP po szczepieniu pierwotnym dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (SPNG-003 i SPNG-009)

Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Ból								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	66/144	45,8	62/142	43,7	1,05 [0,81; 1,36]	0,02 [-0,09; 0,14]	NS
Badanie SPNG-009	4 dni po każdej dawce	134/228	58,8	126/238	52,9	1,11 [0,94; 1,31]	0,06 [-0,03; 0,15]	NS
Wynik metaanalizy	4-7 dni po każdej dawce	200/372	53,8	188/380	49,5	1,09 [0,95; 1,25]	0,04 [-0,03; 0,12]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,131295 (df = 1) P = 0,7171								
Ból 3 stopnia (uniemożliwiający codzienną aktywność)								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	4/144	2,8	2/142	1,4	1,97 [0,43; 9,11]	0,01 [-0,03; 0,06]	NS
Zaczerwienienie								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	80/144	55,6	80/142	56,3	0,99 [0,80; 1,21]	-0,01 [-0,12; 0,11]	NS
Badanie SPNG-009	4 dni po każdej dawce	130/228	57,0	134/238	56,3	1,01 [0,86; 1,19]	0,01 [-0,08; 0,10]	NS
Wynik metaanalizy	4-7 dni po każdej dawce	210/372	56,5	214/380	56,3	1,00 [0,88; 1,14]	0,001 [-0,07; 0,07]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,040267 (df = 1) P = 0,841								
Zaczerwienienie 3 stopnia (>30 mm)								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	4/144	2,8	2/142	1,4	1,97 [0,43; 9,11]	0,01 [-0,03; 0,06]	NS
Obrzęk								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	54/144	37,5	49/142	34,5	1,09 [0,80; 1,48]	0,03 [-0,08; 0,14]	NS
Badanie SPNG-009	4 dni po każdej dawce	91/228	39,9	93/238	39,1	1,02 [0,82; 1,28]	0,01 [-0,08; 0,10]	NS

Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Wynik metaanalizy	4-7 dni po każdej dawce	145/372	39,0	142/380	37,4	1,04 [0,87; 1,25]	0,02 [-0,05; 0,09]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,100963 (df = 1) P = 0,7507								
Obrzęk 3 stopnia (>30 mm)								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	4/144	2,8	6/142	4,2	0,66 [0,20; 2,12]	-0,01 [-0,06; 0,03]	NS

Po szczepieniu uzupełniającym, na podstawie wyników przeprowadzonych metaanaliz, również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do ryzyka analizowanych spodziewanych miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych (Tabela 83).

Tabela 83. Spodziewane miejscowe NOP po dawce uzupełniającej dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (SPNG-003 i SPNG-009)

Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Ból								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	54/139	38,8	62/140	44,3	0,88 [0,66; 1,16]	-0,05 [-0,17; 0,06]	NS
Badanie SPNG-009	4 dni po każdej dawce	119/219	54,3	110/231	47,6	1,14 [0,95; 1,37]	0,07 [-0,03; 0,16]	NS
Wynik metaanalizy	4-7 dni po każdej dawce	173/358	48,3	172/371	46,4	1,04 [0,90; 1,22]	0,02 [-0,05; 0,09]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,409232 (df = 1) P = 0,1206								
Ból 3 stopnia								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	3/139	2,2	4/140	2,9	0,76 [0,19; 2,97]	-0,01 [-0,05; 0,04]	NS
Badanie SPNG-009	4 dni po każdej dawce	18/219	8,2	8/231	3,5	2,37 [1,08; 5,25]	0,05 [0,005; 0,10]	21 [10; 216]
Wynik metaanalizy	4-7 dni po każdej dawce	21/358	5,9	12/371	3,2	1,83 [0,91; 3,65]	0,03 [-0,004; 0,06]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,7695 (df = 1) P = 0,1834								
Zaczerwienienie								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	57/139	41,0	57/140	40,7	1,01 [0,76; 1,34]	0,00 [-0,11; 0,12]	NS
Badanie SPNG-009	4 dni po każdej dawce	108/219	49,3	107/231	46,3	1,06 [0,88; 1,29]	0,03 [-0,06; 0,12]	NS
Wynik metaanalizy	4-7 dni po każdej dawce	165/358	46,1	164/371	44,2	1,04 [0,89; 1,23]	0,02 [-0,05; 0,09]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,10141 (df = 1) P = 0,7501								
Zaczerwienienie 3 stopnia (>30 mm)								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	3/139	2,2	2/140	1,4	1,51 [0,31; 7,48]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS
Badanie SPNG-009	4 dni po każdej dawce	7/219	3,2	5/231	2,2	1,48 [0,50; 4,35]	0,01 [-0,02; 0,05]	NS

Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Wynik metaanalizy	4-7 dni po każdej dawce	10/358	2,8	7/371	1,9	1,49 [0,57; 3,86]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,000452 (df = 1) P = 0,983								
Obrzęk								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	44/139	31,7	43/140	30,7	1,03 [0,73; 1,46]	0,01 [-0,10; 0,12]	NS
Badanie SPNG-009	4 dni po każdej dawce	89/219	40,6	85/231	36,8	1,10 [0,88; 1,39]	0,04 [-0,05; 0,13]	NS
Wynik metaanalizy	4-7 dni po każdej dawce	133/358	37,2	128/371	34,5	1,08 [0,89; 1,31]	0,03 [-0,04; 0,10]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,104896 (df = 1) P = 0,746								
Obrzęk 3 stopnia (>30 mm)								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	3/139	2,2	3/140	2,1	1,01 [0,24; 4,30]	0,00 [-0,04; 0,04]	NS
Badanie SPNG-009	4 dni po każdej dawce	5/219	2,3	7/231	3,0	0,75 [0,26; 2,21]	-0,01 [-0,04; 0,03]	NS
Wynik metaanalizy	4-7 dni po każdej dawce	8/358	2,2	10/371	2,7	0,83 [0,33; 2,08]	-0,01 [-0,03; 0,02]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,085444 (df = 1) P = 0,7701								

9.1.8. Spodziewane uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę dzieci, u których co najmniej raz wystąpiły określone spodziewane (wytypowane do monitorowania - *solicited*) uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne występujące po którejkolwiek dawce szczepienia pierwotnego (o jakimkolwiek stopniu ciężkości, 3. stopnia oraz odczyny ocenione jako związane ze szczepieniem w opinii badacza).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia w okresie 4 dni (SPNG-009) lub 7 dni (SPNG-003) po podaniu każdej dawki szczepienia pierwotnego spodziewanych uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych, takich jak senność, drażliwość, utrata apetytu i gorączka, a także tych odczynów o 3. stopniu ciężkości oraz odczynów ocenionych jako potencjalnie związane ze szczepieniem. Przeprowadzone metaanalizy również wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do spodziewanych uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych po podaniu każdej dawki szczepienia pierwotnego (Tabela 84).

Tabela 84. Spodziewane uogólnione NOP po szczepieniu pierwotnym dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (SPNG-003 i SPNG-009)

Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Senność								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	98/144	68,1	102/142	71,8	0,95 [0,81; 1,10]	-0,04 [-0,14; 0,07]	NS
Badanie SPNG-009	4 dni po każdej dawce	162/228	71,1	168/238	70,6	1,01 [0,89; 1,13]	0,00 [-0,08; 0,09]	NS
Wynik metaanalizy	4-7 dni po każdej dawce	260/372	69,9	270/380	71,1	0,98 [0,90; 1,08]	-0,01 [-0,08; 0,05]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,383625 (df = 1) P = 0,5357								
Senność 3 stopnia (uniemożliwiająca codzienną aktywność)								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	3/144	2,1	3/142	2,1	0,99 [0,23; 4,21]	0,00 [-0,04; 0,04]	NS
Senność związana ze szczepieniem								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	80/144	55,6	82/142	57,7	0,96 [0,78; 1,18]	-0,02 [-0,14; 0,09]	NS
Drażliwość								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	110/144	76,4	113/142	79,6	0,96 [0,85; 1,09]	-0,03 [-0,13; 0,06]	NS
Badanie SPNG-009	4 dni po każdej dawce	185/228	81,1	186/238	78,2	1,04 [0,95; 1,14]	0,03 [-0,04; 0,10]	NS
Wynik metaanalizy	4-7 dni po każdej dawce	295/372	79,3	299/380	78,7	1,01 [0,94; 1,09]	0,01 [-0,05; 0,06]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,002002 (df = 1) P = 0,3168								
Drażliwość 3 stopnia (płacz nieutulony/uniemożliwiający codzienną aktywność)								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	15/144	10,4	13/142	9,2	1,14 [0,57; 2,28]	0,01 [-0,06; 0,08]	NS
Drażliwość związana ze szczepieniem								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	86/144	59,7	92/142	64,8	0,92 [0,77; 1,11]	-0,05 [-0,16; 0,06]	NS
Utrata apetytu ogółem								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	59/144	41,0	57/142	40,1	1,02 [0,77; 1,35]	0,01 [-0,11; 0,12]	NS
Badanie SPNG-009	4 dni po każdej dawce	125/228	54,8	125/238	52,5	1,04 [0,88; 1,24]	0,02 [-0,07; 0,11]	NS
Wynik metaanalizy	4-7 dni po każdej dawce	184/372	49,5	182/380	47,9	1,04 [0,90; 1,20]	0,02 [-0,05; 0,09]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,018257 (df = 1) P = 0,8925								
Utrata apetytu 3 stopnia (niespożywanie pokarmu w ogóle)								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	2/144	1,4	2/142	1,4	0,99 [0,18; 5,53]	0,00 [-0,04; 0,04]	NS
Utrata apetytu związana ze szczepieniem								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	44/144	30,6	41/142	28,9	1,06 [0,74; 1,51]	0,02 [-0,09; 0,12]	NS
Gorączka ≥38,0°C								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	74/144	51,4	65/142	45,8	1,12 [0,88; 1,43]	0,06 [-0,06; 0,17]	NS

Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Badanie SPNG-009	4 dni po każdej dawce	148/228	64,9	143/238	60,1	1,08 [0,94; 1,25]	0,05 [-0,04; 0,14]	NS
Wynik metaanalizy	4-7 dni po każdej dawce	222/372	59,7	208/380	54,7	1,09 [0,97; 1,24]	0,05 [-0,02; 0,12]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,075114 (df = 1) P = 0,784								
Gorączka >40,0°C								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	0/144	0,0	0/142	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Gorączka ≥38,0°C związana ze szczepieniem								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	63/144	43,8	53/142	37,3	1,17 [0,89; 1,56]	0,06 [-0,05; 0,18]	NS
Gorączka >40,0°C związana ze szczepieniem								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	0/144	0,0	0/142	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0

W okresie 4 dni (SPNG-009) oraz 7 dni (SPNG-003) po szczepieniu uzupełniającym również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do ryzyka analizowanych spodziewanych uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych, z wyjątkiem utraty apetytu bez względu na stopień ciężkości oraz utraty apetytu ocenionej jako związana ze szczepieniem w opinii badacza, które w badaniu SPNG-003 istotnie statystycznie rzadziej występowały w grupie dzieci zaszczepionych szczepionką Synflorix® względem szczepionki Prevenar13®, natomiast w badaniu SPNG-009 istotnie statystycznie częściej występowały w grupie dzieci zaszczepionych szczepionką Synflorix® względem szczepionki Prevenar13®. Wyniki przeprowadzonych metaanaliz wskazują jednak na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do spodziewanych uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych po szczepieniu uzupełniającym (Tabela 85).

Tabela 85. Spodziewane uogólnione NOP po dawce uzupełniającej dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (SPNG-003 i SPNG-009)

Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Senność								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	66/139	47,5	73/140	52,1	0,91 [0,72; 1,15]	-0,05 [-0,16; 0,07]	NS
Badanie SPNG-009	4 dni po każdej dawce	84/219	38,4	96/231	41,6	0,92 [0,73; 1,16]	-0,03 [-0,12; 0,06]	NS
Wynik metaanalizy	4-7 dni po każdej dawce	150/358	41,9	169/371	45,6	0,92 [0,78; 1,08]	-0,04 [-0,11; 0,03]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,006527 (df = 1) P = 0,9356								
Senność 3 stopnia (uniemożliwiająca codzienną aktywność)								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	1/139	0,7	1/140	0,7	1,01 [0,11; 9,59]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS

Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Badanie SPNG-009	4 dni po każdej dawce	4/219	1,8	2/231	0,9	2,11 [0,46; 9,78]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS
Wynik metaanalizy	4-7 dni po każdej dawce	5/358	1,4	3/371	0,8	1,74 [0,42; 7,19]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,20053 (df = 1) P = 0,6543								
Senność związana ze szczepieniem								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	59/139	42,4	69/140	49,3	0,86 [0,66; 1,11]	-0,07 [-0,18; 0,05]	NS
Badanie SPNG-009	4 dni po każdej dawce	68/219	31,1	81/231	35,1	0,89 [0,68; 1,15]	-0,04 [-0,13; 0,05]	NS
Wynik metaanalizy	4-7 dni po każdej dawce	127/358	35,5	150/371	40,4	0,87 [0,73; 1,05]	-0,05 [-0,12; 0,02]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,022168 (df = 1) P = 0,8816								
Drażliwość								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	82/139	59,0	90/140	64,3	0,92 [0,76; 1,10]	-0,05 [-0,17; 0,06]	NS
Badanie SPNG-009	4 dni po każdej dawce	137/219	62,6	129/231	55,8	1,12 [0,96; 1,31]	0,07 [-0,02; 0,16]	NS
Wynik metaanalizy	4-7 dni po każdej dawce	219/358	61,2	219/371	59,0	1,04 [0,92; 1,17]	0,02 [-0,05; 0,09]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,631949 (df = 1) P = 0,1047								
Drażliwość 3 stopnia (płacz nieutulony/uniemożliwiający codzienną aktywność)								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	4/139	2,9	8/140	5,7	0,50 [0,16; 1,53]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NS
Badanie SPNG-009	4 dni po każdej dawce	12/219	5,5	9/231	3,9	1,41 [0,62; 3,20]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS
Wynik metaanalizy	4-7 dni po każdej dawce	16/358	4,5	17/371	4,6	0,98 [0,50; 1,90]	-0,001 [-0,03; 0,03]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,933146 (df = 1) P = 0,1644								
Drażliwość związana ze szczepieniem								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	76/139	54,7	83/140	59,3	0,92 [0,75; 1,13]	-0,05 [-0,16; 0,07]	NS
Badanie SPNG-009	4 dni po każdej dawce	109/219	49,8	107/231	46,3	1,07 [0,89; 1,30]	0,03 [-0,06; 0,13]	NS
Wynik metaanalizy	4-7 dni po każdej dawce	185/358	51,7	190/371	51,2	1,01 [0,88; 1,16]	0,004 [-0,07; 0,08]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,148891 (df = 1) P = 0,2838								
Utrata apetytu ogółem								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	36/139	25,9	57/140	40,7	0,64 [0,45; 0,89]	-0,15 [-0,26; -0,04]	7 [4; 27]
Badanie SPNG-009	4 dni po każdej dawce	83/219	37,9	61/231	26,4	1,44 [1,09; 1,89]	0,11 [0,03; 0,20]	8 [5; 34]
Wynik metaanalizy	4-7 dni po każdej dawce	119/358	33,2	118/371	31,8	0,96 [0,43; 2,14]	-0,01 [-0,27; 0,24]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 13,103005 (df = 1) P = 0,0003								

Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Utrata apetytu 3 stopnia (niespożywanie pokarmu w ogóle)								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	2/139	1,4	2/140	1,4	1,01 [0,18; 5,65]	0,00 [-0,04; 0,04]	NS
Badanie SPNG-009	4 dni po każdej dawce	9/219	4,1	7/231	3,0	1,36 [0,53; 3,46]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS
Wynik metaanalizy	4-7 dni po każdej dawce	11/358	3,1	9/371	2,4	1,28 [0,54; 3,04]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,071912 (df = 1) P = 0,7886								
Utrata apetytu związana ze szczepieniem								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	33/139	23,7	49/140	35,0	0,68 [0,47; 0,98]	-0,11 [-0,22; -0,01]	9 [5; 182]
Badanie SPNG-009	4 dni po każdej dawce	65/219	29,7	45/231	19,5	1,52 [1,10; 2,13]	0,10 [0,02; 0,18]	9 [5; 44]
Wynik metaanalizy	4-7 dni po każdej dawce	98/358	27,4	94/371	25,3	1,02 [0,46; 2,26]	-0,002 [-0,21; 0,21]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 10,068614 (df = 1) P = 0,0015								
Gorączka ≥38,0°C								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	51/139	36,7	53/140	37,9	0,97 [0,71; 1,31]	-0,01 [-0,12; 0,10]	NS
Badanie SPNG-009	4 dni po każdej dawce	68/219	31,1	75/231	32,5	0,96 [0,73; 1,25]	-0,01 [-0,10; 0,07]	NS
Wynik metaanalizy	4-7 dni po każdej dawce	119/358	33,2	128/371	34,5	0,96 [0,79; 1,18]	-0,01 [-0,08; 0,06]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,004117 (df = 1) P = 0,9488								
Gorączka >40,0°C								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	1/139	0,7	3/140	2,1	0,34 [0,05; 2,31]	-0,01 [-0,05; 0,02]	NS
Badanie SPNG-009	4 dni po każdej dawce	1/219	0,5	0/231	0,0	3,16 [0,26; 38,40]	0,00 [-0,01; 0,03]	NS
Wynik metaanalizy	4-7 dni po każdej dawce	2/358	0,6	3/371	0,8	0,73 [0,15; 3,65]	-0,003 [-0,02; 0,01]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,26682 (df = 1) P = 0,2604								
Gorączka związana ze szczepieniem								
Badanie SPNG-003	7 dni po każdej dawce	45/139	32,4	47/140	33,6	0,96 [0,69; 1,35]	-0,01 [-0,12; 0,10]	NS
Badanie SPNG-009	4 dni po każdej dawce	60/219	27,4	67/231	29,0	0,94 [0,70; 1,27]	-0,02 [-0,10; 0,07]	NS
Wynik metaanalizy	4-7 dni po każdej dawce	105/358	29,3	114/371	30,7	0,95 [0,76; 1,19]	-0,01 [-0,08; 0,05]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,008261 (df = 1) P = 0,9276								

9.1.9. Niespodziewane zdarzenia niepożądane

W okresie 31 dni po podaniu którejkolwiek z dawek szczepienia pierwotnego u 44,1% dzieci z grupy Synflorix® i u 43,0% dzieci z grupy Prevenar13® w badaniu SPNG-003 oraz u 53,5% dzieci z grupy Synflorix® i u 51,5% dzieci z grupy Prevenar13® w badaniu SPNG-009 co najmniej raz wystąpiło niespodziewane zdarzenie niepożądane niewytypowane do monitorowania (*unsolicited*). Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych było zbliżone w porównywanych grupach.

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do niespodziewanych zdarzeń niepożądanych niewytypowanych do monitorowania po szczepieniu pierwotnym. Jedynie w badaniu SPNG-009 w grupie Synflorix® w porównaniu do grupy Prevenar13® istotnie statystycznie częściej raportowano infekcje górnych dróg oddechowych (RR=1,83 [1,20; 2,81]) (Tabela 86).

Tabela 86. Niespodziewane AE po szczepieniu pierwotnym dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (SPNG-003 i SPNG-009)

Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Ogółem								
Badanie SPNG-003	31 dni po każdej dawce	64/145	44,1	61/142	43,0	1,03 [0,79; 1,34]	0,01 [-0,10; 0,13]	NS
Badanie SPNG-009	31 dni po każdej dawce	123/ 230	53,5	124/241	51,5	1,04 [0,87; 1,23]	0,02 [-0,07; 0,11]	NS
Wynik metaanalizy	31 dni po każdej dawce	187/375	49,9	185/383	48,3	1,04 [0,90; 1,20]	0,02 [-0,05; 0,09]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,005181 (df = 1) P = 0,9426								
Zapalenie śluzówki nosa/katar								
Badanie SPNG-003	31 dni po każdej dawce	12/145	8,3	14/142	9,9	0,84 [0,41; 1,72]	-0,02 [-0,09; 0,05]	NS
Badanie SPNG-009	31 dni po każdej dawce	12/230	5,2	16/241	6,6	0,79 [0,39; 1,60]	-0,01 [-0,06; 0,03]	NS
Wynik metaanalizy	31 dni po każdej dawce	24/375	6,4	30/383	7,8	0,81 [0,48; 1,36]	-0,01 [-0,05; 0,02]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,015623 (df = 1) P = 0,9005								
Zapalenie nosogardzieli								
Badanie SPNG-003	31 dni po każdej dawce	12/145	8,3	8/142	5,6	1,47 [0,64; 3,41]	0,03 [-0,04; 0,09]	NS
Badanie SPNG-009	31 dni po każdej dawce	8/230	3,5	11/241	4,6	0,76 [0,32; 1,81]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS
Wynik metaanalizy	31 dni po każdej dawce	20/375	5,3	19/383	5,0	1,07 [0,58; 1,97]	0,003 [-0,03; 0,04]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,072089 (df = 1) P = 0,3005								

Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Zapalenie oskrzeli								
Badanie SPNG-003	31 dni po każdej dawce	11/145	7,6	13/142	9,2	0,83 [0,39; 1,76]	-0,02 [-0,08; 0,05]	NS
Badanie SPNG-009	31 dni po każdej dawce	18/230	7,8	16/241	6,6	1,18 [0,62; 2,23]	0,01 [-0,04; 0,06]	NS
Wynik metaanalizy	31 dni po każdej dawce	29/375	7,7	29/383	7,6	1,02 [0,62; 1,67]	0,001 [-0,04; 0,04]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,471554 (df = 1) P = 0,4923								
Kaszel								
Badanie SPNG-003	31 dni po każdej dawce	5/145	3,4	5/142	3,5	0,98 [0,31; 3,10]	-0,00 [-0,05; 0,05]	NS
Infekcja górnych dróg oddechowych								
Badanie SPNG-009	31 dni po każdej dawce	49/230	21,3	28/241	11,6	1,83 [1,20; 2,81]	0,10 [0,03; 0,16]	10 [6; 32]
Zapalenie oskrzelików								
Badanie SPNG-009	31 dni po każdej dawce	13/230	5,7	11/241	4,6	1,24 [0,58; 2,66]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS

W okresie 31 dni po szczepieniu uzupełniającym nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia niespodziewanych zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tabela 87).

Tabela 87. Niespodziewane AE po dawce uzupełniającej dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (SPNG-003 i SPNG-009)

Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Ogółem								
Badanie SPNG-003	31 dni po każdej dawce	27/140	19,3	34/140	24,3	0,79 [0,51; 1,24]	-0,05 [-0,15; 0,05]	NS
Badanie SPNG-009	31 dni po każdej dawce	74/222	33,3	53/234	22,6	1,47 [1,09; 1,99]	0,11 [0,02; 0,19]	9 [5; 40]
Wynik metaanalizy	31 dni po każdej dawce	101/362	27,9	87/374	23,3	1,11 [0,61; 2,02]	0,03 [-0,12; 0,18]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 5,029385 (df = 1) P = 0,0249								
Zapalenie śluzówki nosa/katar								
Badanie SPNG-003	31 dni po każdej dawce	3/140	2,1	5/140	3,6	0,60 [0,16; 2,23]	-0,01 [-0,06; 0,03]	NS
Zapalenie nosogardzieli								
Badanie SPNG-003	31 dni po każdej dawce	3/140	2,1	6/140	4,3	0,50 [0,14; 1,79]	-0,02 [-0,07; 0,02]	NS
Zapalenie oskrzeli								
Badanie SPNG-003	31 dni po każdej dawce	4/140	2,9	3/140	2,1	1,33 [0,34; 5,25]	0,01 [-0,04; 0,05]	NS
Infekcja wirusowa								

Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Badanie SPNG-003	31 dni po każdej dawce	3/140	2,1	4/140	2,9	0,75 [0,19; 2,95]	-0,01 [-0,05; 0,04]	NS
Infekcja górnych dróg oddechowych								
Badanie SPNG-009	31 dni po każdej dawce	20/222	9,0	13/234	5,6	1,62 [0,84; 3,15]	0,03 [-0,01; 0,09]	NS

9.2. Wyniki badań randomizowanych dla porównania bezpośredniego PCV10 vs PCV13 (schemat 2+1 – populacja azjatycka, Wietnam)

9.2.1. Seropozytywność mierzona stężeniem poziomu przeciwciał

W badaniu Temple 2019 przedstawiono wskaźniki seropozytywności po 4 tygodniach od szczepienia pierwotnego oraz uzupełniającego dla dzieci, które uzyskały stężenie swoistych przeciwciał (IgG) na poziomie $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ w teście ELISA wobec 10 wspólnych serotypów szczepionkowych, jak również wobec 3 serotypów zawartych jedynie w szczepionce Prevenar13®. W tabelach poniżej przedstawiono wyniki dla analizy zgodnej z protokołem (wyniki analizy zgodnej z intencją leczenia są podobne).

Po 4 tygodniach od podania 2. dawki szczepienia pierwotnego poziom ochronny przeciwciał IgG ($\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$) stwierdzono u ponad 95% pacjentów dla wszystkich wspólnych serotypów z wyjątkiem 6B i 23F w obu porównywanych grupach. Wskaźniki seropozytywności (poziom przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$) wobec wspólnych serotypów wahały się, w zależności od serotypu, w granicach od 76,8% (serotyp 6B) do 99,2% w grupie Synflorix® i od 61,2% (serotyp 6B) do 100% w grupie Prevenar13®. Zaobserwowane różnice nie były istotne klinicznie.

W przypadku serotypów zawartych jedynie w szczepionce 13-walentnej wskaźniki seropozytywności wahały się w granicach 5,9-70,5% i 94,8-98,3% odpowiednio w grupie Synflorix® i Prevenar13®. Uzyskane wyniki wskazują, że Synflorix® indukował odpowiedź immunologiczną w stosunku do serotypów 6A i 19A. W grupie Prevenar13® w porównaniu do grupy Synflorix® stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ($\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$) ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym w odniesieniu do serotypów specyficznych dla szczepionki 13-walentnej: 3, 6A, 19A, a także serotypów 5 i 23F. W odniesieniu do serotypu 6B korzystniejsze wyniki uzyskano w przypadku szczepionki Synflorix® w porównaniu ze szczepionką Prevenar13®.

Współczynnik seropozytywności, przy przyjęciu progu przeciwciał na poziomie $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ dla 10 wspólnych serotypów szczepionkowych wynosił od 42,2% do 95,4% dla Synflorix®

i od 20,7% do 98,7% dla Prevenar13[®]. Dla 3 dodatkowych serotypów szczepionki Prevenar13[®] współczynniki seropozytywności wynosiły odpowiednio od 2,1% do 21,5% dla Synflorix[®] i od 75,0% do 89,2% dla Prevenar13[®] (Tabela 88).

Tabela 88. Seropozytywność po 4 tygodniach od szczepienia pierwotnego (stężenie przeciwciał względem poszczególnych serotypów $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix[®] vs Prevenar13[®] (badanie Temple 2019)

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix [®]		Prevenar13 [®]		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Serotypy zawarte w obu szczepionkach								
Anty-1	4 tyg. po szczepieniu pierwotnym	232/237	97,9	232/232	100	0,98 [0,95; 1,001]	-0,02 [-0,05; -0,005]	48 [21; 218]
Anty-4		234/237	98,7	232/232	100	0,99 [0,97; 1,01]	-0,01 [-0,037; 0,004]	NS
Anty-5		227/237	95,8	230/232	99,1	0,97 [0,93; 0,99]	-0,03 [-0,07; -0,01]	30 [15; 169]
Anty-6B		182/237	76,8	142/232	61,2	1,25 [1,11; 1,43]	0,16 [0,07; 0,24]	7 [5; 14]
Anty-7F		234/237	98,7	232/232	100	0,99 [0,97; 1,01]	-0,01 [-0,04; 0,004]	NS
Anty-9V		228/237	96,2	227/232	97,8	0,98 [0,95; 1,02]	-0,02 [-0,05; 0,02]	NS
Anty-14		233/237	98,3	228/232	98,3	1,00 [0,97; 1,03]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS
Anty-18C		229/237	96,6	229/232	98,7	0,98 [0,95; 1,01]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS
Anty-19F		235/237	99,2	230/232	99,1	1,00 [0,98; 1,02]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS
Anty-23F		184/237	77,6	207/232	89,2	0,87 [0,80; 0,94]	-0,12 [-0,18; -0,05]	9 [6; 21]
Serotypy zawarte w PCV13								
Anty-3	4 tyg. po szczepieniu pierwotnym	14/237	5,9	227/232	97,8	0,06 [0,04; 0,10]	-0,92 [-0,95; -0,88]	2 [2; 2]
Anty-6A		96/237	40,5	220/232	94,8	0,43 [0,36; 0,50]	-0,54 [-0,61; -0,47]	2 [2; 3]
Anty-19A		167/237	70,5	228/232	98,3	0,72 [0,65; 0,77]	-0,28 [-0,34; -0,22]	4 [3; 5]

Cztery tygodnie po podaniu dawki uzupełniającej poziom ochronny przeciwciał IgG ($\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$) stwierdzono u ponad 97% pacjentów dla wszystkich wspólnych serotypów w obu porównywanych grupach. Wskaźniki seroprotekcji (poziom przeciwciał $>0,35 \mu\text{g/ml}$) wobec wspólnych serotypów szczepionkowych wahały się w granicach od 97,8% do 100% w grupie Synflorix[®] i od 98,2% do 100% w grupie Prevenar13[®], natomiast wobec serotypów zawartych jedynie w szczepionce 13-walentnej wskaźniki te wahały się w granicach od 31% do 95,6% dla Synflorix[®] i od 99,1% do 100% w grupie Prevenar13[®]. W grupie Prevenar13[®] w porównaniu do grupy Synflorix[®] stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ($>0,35 \mu\text{g/ml}$) ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym serotypów 3, 6A, 19A. Trzeba jednak zauważyć, że u ponad 90% dzieci zaszczepionych Synflorix[®] osiągnięto poziom

ochronny przeciwciał IgG dla serotypów 6A i 19A. Wskaźniki seroprotekcji wobec pozostałych serotypów były zbliżone w obu grupach (Tabela 89).

Tabela 89. Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (stężenie przeciwciał względem poszczególnych serotypów $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Temple 2019)

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Serotypy zawarte w obu szczepionkach								
Anty-1	4 tyg. po szczepieniu uzupełniającym	226/226	100	221/221	100	-	-	NS
Anty-4		223/226	98,7	221/221	100	0,99 [0,96; 1,01]	-0,01 [-0,04; 0,004]	NS
Anty-5		221/226	97,8	220/221	99,5	0,98 [0,95; 1,01]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS
Anty-6B		226/226	100	217/221	98,2	1,02 [0,996; 1,05]	0,02 [0,001; 0,05]	56 [22; 837]
Anty-7F		225/226	99,6	221/221	100	0,996 [0,98; 1,02]	-0,004 [-0,03; 0,01]	NS
Anty-9V		226/226	100	220/221	99,5	1,005 [0,98; 1,02]	0,005 [-0,01; 0,03]	NS
Anty-14		225/226	99,6	221/221	100	0,996 [0,98; 1,02]	-0,004 [-0,03; 0,01]	NS
Anty-18C		226/226	100	220/221	99,5	1,005 [0,98; 1,02]	0,005 [-0,01; 0,03]	NS
Anty-19F		226/226	100	221/221	100	-	-	NS
Anty-23F		223/226	98,7	220/221	99,5	0,99 [0,97; 1,01]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
Serotypy zawarte w PCV13								
Anty-3	4 tyg. po szczepieniu uzupełniającym	70/226	31,0	219/221	99,1	0,31 [0,26; 0,38]	-0,68 [-0,74; -0,62]	2 [2; 2]
Anty-6A		207/226	91,6	220/221	99,5	0,92 [0,88; 0,95]	-0,08 [-0,12; -0,05]	13 [9; 22]
Anty-19A		216/226	95,6	221/221	100	0,96 [0,92; 0,98]	-0,04 [-0,08; -0,02]	23 [13; 42]

9.2.2. Średnie geometryczne stężeń (GMC) przeciwciał

W badaniu Temple 2019 przedstawiono wyniki dotyczące średnich geometrycznych stężeń przeciwciał wobec 10 wspólnych serotypów szczepionkowych, jak również wobec tych zawartych jedynie w szczepionce Prevenar13® w okresie po 4 tygodniach od podania szczepienia pierwotnego oraz szczepienia uzupełniającego. W tabelach poniżej przedstawiono wyniki dla analizy zgodnej z protokołem.

Po 4 tygodniach od podania 2. dawki szczepienia pierwotnego średnie geometryczne stężeń (GMC) przeciwciał były istotnie statystycznie wyższe w grupie Prevenar13® względem grupy Synflorix® wobec 11 serotypów (1, 4, 5, 7F, 9V, 14, 18C, 23F, 3, 6A, 19A), natomiast w przypadku serotypów 6B i 19F średnie geometryczne stężeń (GMC) przeciwciał były istotnie statystycznie wyższe w grupie Synflorix® względem grupy Prevenar13® (Tabela 90).

Tabela 90. Średnie geometryczne stężeń (GMC (µg/ml)) przeciwciał po 1 mies. od szczepienia pierwotnego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Temple 2019)

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		MD [95% CI]*
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	
Serotypy zawarte w obu szczepionkach						
Anty-1	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	237	2,21 [1,97; 2,48]	232	4,88 [4,40; 5,42]	-2,67 [-3,24; -2,10]
Anty-4		237	3,21 [2,87; 3,58]	232	4,82 [4,41; 5,26]	-1,61 [-2,16; -1,06]
Anty-5		237	1,17 [1,07; 1,27]	232	2,20 [2,00; 2,41]	-1,03 [-1,26; -0,80]
Anty-6B		237	0,80 [0,69; 0,92]	232	0,48 [0,42; 0,55]	0,32 [0,19; 0,45]
Anty-7F		237	2,07 [1,89; 2,27]	232	3,33 [3,05; 3,63]	-1,26 [-1,61; -0,91]
Anty-9V		237	1,63 [1,47; 1,81]	232	3,27 [2,93; 3,65]	-1,64 [-2,04; -1,24]
Anty-14		237	5,86 [5,11; 6,73]	232	7,99 [6,82; 9,37]	-2,13 [-3,64; -0,62]
Anty-18C		237	1,86 [1,64; 2,11]	232	3,14 [2,84; 3,48]	-1,28 [-1,68; -0,88]
Anty-19F		237	9,54 [8,37; 10,87]	232	7,67 [6,78; 8,68]	1,87 [0,30; 3,44]
Anty-23F		237	0,89 [0,78; 1,02]	232	1,14 [1,01; 1,29]	-0,25 [-0,43; -0,07]
Serotypy zawarte w PCV13						
Anty-3	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	237	0,10 [0,09; 0,11]	232	1,53 [1,40; 1,68]	-1,43 [-1,57; -1,29]
Anty-6A		237	0,31 [0,28; 0,35]	232	1,94 [1,69; 2,21]	-1,63 [-1,89; -1,37]
Anty-19A		237	0,55 [0,49; 0,62]	232	3,82 [3,34; 4,36]	-3,27 [-3,78; -2,76]

*- dane dla obu grup (średnia i wartość przedziału ufności) posłużyły do obliczenia błęd standardowych (SE) dla różnicy pomiędzy grupami (MD), na podstawie którego obliczono przedział ufności dla wartości MD

Po 4 tygodniach od podania dawki uzupełniającej średnie geometryczne stężeń (GMC) przeciwciał były istotnie statystycznie wyższe w grupie Prevenar13® względem grupy Synflorix® wobec 10 serotypów (1, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F, 3, 6A, 19A), natomiast w przypadku serotypów 18C i 19F średnie geometryczne stężeń (GMC) przeciwciał były istotnie statystycznie wyższe w grupie Synflorix® względem grupy Prevenar13® (Tabela 91).

Tabela 91. Średnie geometryczne stężeń (GMC (µg/ml)) przeciwciał po 1 mies. od szczepienia pierwotnego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Temple 2019)

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		MD [95% CI]*
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	
Serotypy zawarte w obu szczepionkach						
Anty-1	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	226	4,40 [3,91; 4,97]	221	7,62 [6,86; 8,45]	-3,22 [-4,18; -2,26]
Anty-4		226	4,75 [4,20; 5,37]	221	5,32 [4,82; 5,87]	-0,57 [-1,36; 0,22]
Anty-5		226	1,31 [1,20; 1,43]	221	3,31 [3,00; 3,66]	-2,00 [-2,35; -1,65]
Anty-6B		226	6,17 [5,50; 6,92]	221	9,51 [8,16; 11,09]	-3,34 [-4,97; -1,71]
Anty-7F		226	2,65 [2,41; 2,91]	221	4,76 [4,33; 5,24]	-2,11 [-2,63; -1,59]
Anty-9V		226	3,34 [3,02; 3,69]	221	5,23 [4,75; 5,77]	-1,89 [-2,50; -1,28]
Anty-14		226	11,76 [10,45; 13,24]	221	15,37 [13,73; 17,21]	-3,61 [-5,84; -1,38]
Anty-18C		226	5,16 [4,68; 5,70]	221	4,31 [3,89; 4,79]	0,85 [0,17; 1,53]

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		MD [95% CI]*
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	
Anty-19F		226	16,16 [14,45; 18,08]	221	11,68 [10,48; 13,02]	4,48 [2,26; 6,70]
Anty-23F		226	3,55 [3,15; 3,99]	221	6,12 [5,40; 6,94]	-2,57 [-3,45; -1,69]
Serotypy zawarte w PCV13						
Anty-3	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	226	0,25 [0,23; 0,29]	221	1,82 [1,65; 2,01]	-1,57 [-1,75; -1,39]
Anty-6A		226	1,44 [1,25; 1,66]	221	9,13 [7,99; 10,43]	-7,69 [-8,93; -6,45]
Anty-19A		226	1,76 [1,55; 2,00]	221	9,18 [8,16; 10,33]	-7,42 [-8,53; -6,31]

*- dane dla obu grup (średnia i wartość przedziału ufności) posłużyły do obliczenia błędu standardowego (SE) dla różnicy pomiędzy grupami (MD), na podstawie którego obliczono przedział ufności dla wartości MD

9.2.3. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

W badaniu Temple 2019 nie utracono żadnej osoby z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w okresie trwania badania.

9.2.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym ocenione jako związane ze szczepieniem)

W badaniu Temple 2019 nie oceniano tego punktu końcowego.

9.2.5. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę dzieci, u których co najmniej raz wystąpił rumień w okresie 4 dni po każdej z dawek szczepionki (o jakimkolwiek stopniu ciężkości oraz 3. stopnia).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia rumienia po podaniu którejkolwiek dawki szczepienia pierwotnego lub szczepienia uzupełniającego. W przypadku rumienia o ciężkim nasileniu objawów (>30mm) również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami (Tabela 92).

Tabela 92. Spodziewane miejscowe NOP po szczepieniu pierwotnym dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Temple 2019)

Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
rumień	4 dni po 1 dawce szczepionki	23/244	9,4%	17/237	7,2%	1,31 [0,73; 2,38]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS
rumień 3 stopnia (>30 mm)		2/244	0,8%	0/237	0,0%	4,86 [0,44; 53,96]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS
rumień	4 dni po 2 dawce szczepionki	26/235	11,1%	23/222	10,4%	1,07 [0,63; 1,81]	0,01 [-0,05; 0,06]	NS
rumień 3 stopnia (>30 mm)		1/235	0,4%	1/222	0,5%	0,94 [0,10; 9,02]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS

Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
rumień	4 dni po dawce uzupeł.	19/218	8,7%	12/211	5,7%	1,53 [0,77; 3,04]	0,03 [-0,02; 0,08]	NS
rumień 3 stopnia (>30 mm)		1/218	0,5%	0/211	0,0%	2,90 [0,24; 35,24]	0,00 [-0,01; 0,03]	NS

9.2.6. Spodziewane uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę dzieci, u których co najmniej raz wystąpiła gorączka w okresie 4 dni po każdej z dawek szczepionki (o jakimkolwiek stopniu ciężkości oraz 3. stopnia). Warto zauważyć, że wraz ze szczepionką przeciwko pneumokokom podawano szczepionkę 6-składnikową, przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* typu B i wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia gorączki po podaniu którejkolwiek dawki szczepienia pierwotnego lub szczepienia uzupełniającego. W przypadku gorączki o ciężkim nasileniu objawów ($\geq 38,5\text{mm}^{\circ}\text{C}$) również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami (Tabela 93).

Tabela 93. Spodziewane uogólnione NOP po szczepieniu pierwotnym dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Temple 2019)

Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
gorączka	4 dni po 1 dawce szczepionki	104/237	43,9%	98/236	41,5%	1,06 [0,86; 1,30]	0,02 [-0,07; 0,11]	NS
gorączka 3 stopnia ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)		10/237	4,2%	9/236	3,8%	1,11 [0,47; 2,61]	0,004 [-0,03; 0,04]	NS
gorączka	4 dni po 2 dawce szczepionki	102/235	43,4%	100/227	44,1%	0,99 [0,80; 1,21]	-0,01 [-0,10; 0,08]	NS
gorączka 3 stopnia ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)		11/235	4,7%	20/227	8,8%	0,53 [0,26; 1,07]	-0,04 [-0,09; 0,005]	NS
gorączka	4 dni po dawce uzupeł.	87/225	38,7%	89/219	40,6%	0,95 [0,76; 1,20]	-0,02 [-0,11; 0,07]	NS
gorączka 3 stopnia ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)		16/225	7,1%	21/219	9,6%	0,74 [0,40; 1,37]	-0,02 [-0,08; 0,03]	NS

9.2.7. Niespodziewane zdarzenia niepożądane

W badaniu Temple 2019 nie oceniano tego punktu końcowego.

9.3. Wyniki badań randomizowanych dla porównania bezpośredniego PCV10 vs PCV13 (schemat 3+0 – populacja afrykańska, Gambia)

9.3.1. Seropozytywność mierzona stężeniem poziomu przeciwciał

W badaniu Odutola 2017 przedstawiono wskaźniki seropozytywności po 1 miesiącu od szczepienia pierwotnego dla dzieci, które uzyskały stężenie swoistych przeciwciał na poziomie $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ wobec 10 wspólnych serotypów szczepionkowych, jak również wobec 3 serotypów zawartych jedynie w szczepionce Prevenar13®.

Po 1 miesiącu od podania 3. dawki szczepienia pierwotnego poziom ochronny przeciwciał IgG ($\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) stwierdzono u ponad 98% pacjentów dla wszystkich wspólnych serotypów z wyjątkiem 6B i 23F w obu porównywanych grupach. Wskaźniki seropozytywności (poziom przeciwciał $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) wobec wspólnych serotypów wahały się, w zależności od serotypu, w granicach od 82,3% (serotyp 6B) do 100% w grupie Synflorix® i od 92,7% (serotyp 6B) do 100% w grupie Prevenar13®.

Po 1 miesiącu od podania 3. dawki szczepienia pierwotnego wskaźniki seropozytywności (poziom przeciwciał $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) wobec wspólnych serotypów wahały się, w zależności od badania oraz serotypu, w granicach od 82,3% (serotyp 6B) do 100% w grupie Synflorix® i od 92,7% (serotyp 6B) do 100% w grupie Prevenar13®. W przypadku serotypów zawartych jedynie w szczepionce 13-walentnej wskaźniki seropozytywności wahały się w granicach 10,2-53,8% i 98,4-100% odpowiednio w grupie Synflorix® i Prevenar13®. Uzyskane wyniki wskazują, że Synflorix® indukował odpowiedź immunologiczną w stosunku do serotypów 19A u nieco ponad połowy zaszczepionych pacjentów po trzech dawkach szczepienia podstawowego. W grupie Prevenar13® w porównaniu do grupy Synflorix® stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ($\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym w odniesieniu do serotypów specyficznych dla szczepionki 13-walentnej: 3, 6A, 19A, a także serotypów 6B i 23F (Tabela 94).

Tabela 94. Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia pierwotnego (stężenie przeciwciał względem poszczególnych serotypów $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Odutola 2017)

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Serotypy zawarte w obu szczepionkach								
Anty-1	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	193/193	100	193/193	100	-	-	-
Anty-4		194/195	99,5	192/192	100	0,99 [0,97; 1,02]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
Anty-5		186/187	99,5	190/190	100	0,99 [0,97; 1,02]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
Anty-6B		158/192	82,3	177/191	92,7	0,89 [0,82; 0,96]	-0,10 [-0,17; -0,04]	10 [6; 26]

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Anty-7F		193/195	99,0	195/195	100	0,99 [0,97; 1,01]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS
Anty-9V		192/196	98,0	191/194	98,5	0,99 [0,96; 1,03]	-0,005 [-0,038; 0,027]	NS
Anty-14		191/192	99,5	194/194	100	0,99 [0,97; 1,02]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
Anty-18C		188/189	99,5	190/193	98,4	1,01 [0,98; 1,04]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS
Anty-19F		188/193	97,4	193/193	100	0,97 [0,94; 1,00]	-0,03 [-0,06; -0,01]	39 [17; 165]
Anty-23F		164/189	86,8	187/192	97,4	0,89 [0,83; 0,94]	-0,11 [-0,16; -0,06]	10 [7; 19]
Serotypy zawarte w PCV13								
Anty-3	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	19/186	10,2	192/192	100	0,10 [0,07; 0,15]	-0,90 [-0,93; -0,85]	2 [2; 2]
Anty-6A		54/187	28,9	189/190	99,5	0,29 [0,23; 0,36]	-0,71 [-0,77; -0,64]	2 [2; 2]
Anty-19A		98/182	53,8	188/191	98,4	0,55 [0,47; 0,62]	-0,45 [-0,52; -0,37]	3 [2; 3]

W szczepionce Synflorix® antygeny polisacharydowe 8 typów pneumokoka skoniugowano z białkiem D bezotoczkowych szczepów *Haemophilus influenzae*, aby uzyskać ochronę także przeciwko zakażeniom wywołanym przez NTHi. Po 1 miesiącu i po 8 miesiącach od podania 3 dawki szczepienia pierwotnego przeciwko pneumokokom wskaźnik seropozytywności (poziom przeciwciał ≥ 100 EU/ml) wobec białka D bezotoczkowych szczepów *Haemophilus influenzae* wynosił 100% i 92,3% w grupie Synflorix® oraz 39,7% i 26,7% w grupie Prevenar13® odpowiednio. Zaobserwowane pomiędzy grupami różnice są istotne statystycznie na korzyść szczepionki Synflorix® (Tabela 95).

Tabela 95. Seropozytywność po 1 i po 8 miesiącach od szczepienia pierwotnego (Anty-PD - stężenie przeciwciał względem białka D ≥ 100 EU/ml) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Odutola 2017)

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Odutola 2017	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	187/187	100	75/189	39,7	2,51 [2,13; 3,02]	0,60 [0,53; 0,67]	2 [2; 2]
	8 miesięcy po szczepieniu pierwotnym	179/194	92,3	50/187	26,7	3,45 [2,74; 4,43]	0,66 [0,58; 0,72]	2 [2; 2]

9.3.2. Seropozytywność mierzona w teście OPA

W badaniu Odutola 2017 przedstawiono wskaźniki seropozytywności po 1 miesiącu od szczepienia pierwotnego mierzonego w teście OPA (odsetek dzieci, u których test OPA był dodatni w rozcieńczeniu $\geq 1:8$) wobec 10 wspólnych serotypów szczepionkowych, jak również wobec 3 serotypów zawartych jedynie w szczepionce Prevenar13®.

Po 1 miesiącu od podania 3. dawki szczepienia pierwotnego miano przeciwciał w teście OPA ≥ 8 osiągnęło od 93% do 100% zaszczepionych szczepionką Synflorix® i odpowiednio od 93% do 100% zaszczepionych szczepionką Prevenar13®, z wyjątkiem serotypu 1, gdzie odsetki te były nieco niższe w obu porównywanych grupach. Przeprowadzone obliczenia wskazują na istotnie statystycznie mniejszy odsetek dzieci w grupie Synflorix® w porównaniu do grupy Prevenar13®, u których miesiąc po pierwotnej serii szczepień test OPA był dodatni w rozcieńczeniu $\geq 1:8$ dla pneumokoków typu 3, 6A i 19A. W przypadku pozostałych wspólnych serotypów nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (Tabela 96).

Tabela 96. Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia pierwotnego (wynik testu OPA ≥ 8) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Odotola 2017)

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Serotypy zawarte w obu szczepionkach								
OPA-1	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	87/98	88,8	86/96	89,6	0,99 [0,89; 1,10]	-0,01 [-0,10; 0,08]	NS
OPA-4		98/98	100,0	94/94	100,0	-	-	-
OPA-5		91/97	93,8	89/96	92,7	1,01 [0,93; 1,10]	0,01 [-0,07; 0,09]	NS
OPA-6B		92/96	95,8	91/96	94,8	1,01 [0,94; 1,09]	0,01 [-0,06; 0,08]	NS
OPA-7F		97/98	99,0	96/96	100,0	0,99 [0,95; 1,04]	-0,01 [-0,06; 0,03]	NS
OPA-9V		95/98	96,9	91/94	96,8	1,00 [0,94; 1,07]	0,00 [-0,06; 0,06]	NS
OPA-14		93/97	95,9	90/93	96,8	0,99 [0,92; 1,06]	-0,01 [-0,07; 0,05]	NS
OPA-18C		96/98	98,0	92/94	97,9	1,00 [0,95; 1,06]	0,00 [-0,05; 0,06]	NS
OPA-19F		95/98	96,9	89/94	94,7	1,02 [0,96; 1,10]	0,02 [-0,04; 0,09]	NS
OPA-23F		91/98	92,9	91/96	94,8	0,98 [0,90; 1,06]	-0,02 [-0,10; 0,05]	NS
Serotypy zawarte w PCV13								
OPA-3	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	7/97	7,2	95/96	99,0	0,07 [0,04; 0,14]	-0,92 [-0,96; -0,84]	1,09 [1,04; 1,19]
OPA-6A		25/96	26,0	95/96	99,0	0,26 [0,18; 0,36]	-0,73 [-0,81; -0,63]	1,37 [1,24; 1,59]
OPA-19A		42/71	59,2	89/89	100,0	0,59 [0,48; 0,70]	-0,41 [-0,52; -0,30]	2,45 [1,90; 3,32]

9.3.3. Średnie geometryczne stężeń (GMC) przeciwciał

W badaniu Odotola 2017 przedstawiono wyniki dotyczące średnich geometrycznych stężeń przeciwciał wobec 10 wspólnych serotypów szczepionkowych, jak również wobec tych zawartych jedynie w szczepionce Prevenar13® m.in. w okresie 1 miesiąca od podania szczepienia pierwotnego. W tabelach poniżej przedstawiono wyniki dla analizy zgodnej z protokołem.

Po miesiącu od podania 3. dawki szczepienia pierwotnego średnie geometryczne stężeń (GMC) przeciwciał były istotnie statystycznie wyższe w grupie Prevenar13[®] względem grupy Synflorix[®] wobec 8 serotypów (1, 4, 5, 7F, 23F, 3, 6A, 19A), natomiast w przypadku serotypów 18C i 19F średnie geometryczne stężeń (GMC) przeciwciał były istotnie statystycznie wyższe w grupie Synflorix[®] względem grupy Prevenar13[®] (Tabela 97).

Tabela 97. Średnie geometryczne stężeń (GMC (µg/ml)) przeciwciał po 1 mies. od szczepienia pierwotnego dla bezpośredniego porównania Synflorix[®] vs Prevenar13[®] (badanie Odotola 2017)

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix [®]		Prevenar13 [®]		MD [95% CI]*
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	
Serotypy zawarte w obu szczepionkach						
Anty-1	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	193	3,38 [2,98; 3,83]	193	5,51 [4,92; 6,17]	-2,13 [-2,89; -1,37]
Anty-4		195	3,75 [3,29; 4,28]	192	6,25 [5,63; 6,93]	-2,50 [-3,32; -1,68]
Anty-5		187	5,30 [4,66; 6,02]	190	7,02 [6,14; 8,02]	-1,72 [-2,88; -0,56]
Anty-6B		192	1,00 [0,80; 1,25]	191	1,35 [1,11; 1,65]	-0,35 [-0,70; 0,001]
Anty-7F		195	4,29 [3,77; 4,88]	195	5,53 [4,96; 6,17]	-1,24 [-2,06; -0,42]
Anty-9V		196	3,26 [2,82; 3,78]	194	4,02 [3,45; 4,69]	-0,76 [-1,54; 0,02]
Anty-14		192	4,15 [3,52; 4,89]	194	4,66 [3,93; 5,52]	-0,51 [-1,56; 0,54]
Anty-18C		189	15,66 [13,52; 18,14]	193	5,78 [5,03; 6,64]	9,88 [7,43; 12,33]
Anty-19F		193	10,04 [8,54; 11,80]	193	5,99 [5,40; 6,64]	4,05 [2,31; 5,79]
Anty-23F		189	1,22 [0,99; 1,51]	192	2,92 [2,47; 3,44]	-1,70 [-2,25; -1,15]
Serotypy zawarte w PCV13						
Anty-3	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	186	0,05 [0,04; 0,06]	192	4,52 [4,15; 4,92]	-4,47 [-4,86; -4,08]
Anty-6A		187	0,13 [0,11; 0,15]	190	3,01 [2,60; 3,48]	-2,88 [-3,32; -2,44]
Anty-19A		182	0,23 [0,19; 0,27]	191	5,27 [4,41; 6,30]	-5,04 [-5,99; -4,09]

*- dane dla obu grup (średnia i wartość przedziału ufności) posłużyły do obliczenia błędu standardowego (SE) dla różnicy pomiędzy grupami (MD), na podstawie którego obliczono przedział ufności dla wartości MD

Po 1 miesiącu od podania 3. dawki szczepienia pierwotnego przeciwko pneumokokom stężenie przeciwciał wobec białka D bezotczkowych szczepów *Haemophilus influenzae* było istotnie statystycznie wyższe w grupie Synflorix[®] w porównaniu do grupy Prevenar13[®] (Tabela 98).

Tabela 98. Średnie geometryczne stężeń (GMC (µg/ml)) przeciwciał wobec białka D (Anty-PD) po 1 i po 8 mies. od szczepienia pierwotnego dla bezpośredniego porównania Synflorix[®] vs Prevenar13 (badanie Odotola 2017)

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix [®]		Prevenar13 [®]		MD [95% CI]*
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	
Odotola 2017	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	187	1990,2 [1765,7; 2243,3]	189	84,8 [76,4; 94,1]	1 905,40 [1 666,44; 2 144,36]
	8 miesięcy po szczepieniu pierwotnym	194	344,2 [300,6; 394,2]	187	69,2 [63,6; 75,3]	275,00 [227,84; 322,16]

*- dane dla obu grup (średnia i wartość przedziału ufności) posłużyły do obliczenia błędu standardowego (SE) dla różnicy pomiędzy grupami (MD), na podstawie którego obliczono przedział ufności dla wartości MD

9.3.4. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

W odnalezionym badaniu nie odnotowano utraty z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w żadnej z porównywanych grup. W grupie dzieci poddanych immunizacji szczepionką Prevenar 13[®] zmarło dwoje dzieci, natomiast w grupie Synflorix[®] nie odnotowano żadnego zgonu. Powodem zgonu w grupie Prevenar13[®] było odoskrzelowe zapalenie płuc i sepsa. Oba przypadki oceniono jako niezwiązane z otrzymanym szczepieniem.

9.3.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym ocenione jako związane ze szczepieniem)

W okresie 10 miesięcy od podania pierwszej dawki szczepienia przeciwko pneumokokom ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 3 dzieci z grupy Synflorix[®] i u 2 dzieci z grupy Prevenar13[®]. Dwa odnotowane przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych zakończyły się zgonem dziecka. Oba wystąpiły w grupie Prevenar 13[®]. Powodem zgonu było odpowiednio odoskrzelowe zapalenie płuc i sepsa. Oba przypadki oceniono jako niezwiązane ze szczepieniem (Tabela 99).

Tabela 99. Ciężkie AE dla bezpośredniego porównania Synflorix[®] vs Prevenar13[®] (badanie Odutola 2017)

Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Synflorix [®]		Prevenar13 [®]		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
SAE ogółem	10 mies.	3/200	1,5	2/200	1,0	1,50 [0,30; 7,45]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS
SAE związane ze szczepieniem	10 mies.	0/200	0,0	0/200	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0

9.3.6. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę dzieci, u których co najmniej raz wystąpiły określone spodziewane (wytypowane do monitorowania - *solicited*) miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne występujące po którejkolwiek dawce szczepienia pierwotnego (o jakimkolwiek stopniu ciężkości oraz 3. stopnia).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia po podaniu każdej dawki szczepienia pierwotnego spodziewanych miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych takich jak ból, zaczerwienienie oraz obrzęk ogółem, a także tych odczynów o 3. stopniu ciężkości w okresie 4 dni, z wyjątkiem obrzęku 3. stopnia, który istotnie statystycznie częściej występował w grupie Synflorix[®] (Tabela 100).

Tabela 100. Spodziewane miejscowe NOP po szczepieniu pierwotnym dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Odutola 2017)

Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Ból	4 dni po każdej dawce szczepionki	123/200	61,5	115/200	57,5	1,07 [0,91; 1,26]	0,04 [-0,06; 0,14]	NS
Ból 3 stopnia (płacz, gdy ktoś poruszy kończyną/spontaniczna bolesność)		0/200	0,0	0/200	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Zaczerwienienie		9/200	4,5	5/200	2,5	1,80 [0,64; 5,05]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS
Zaczerwienienie 3 stopnia (>30 mm)		1/200	0,5	0/200	0,0	3,00 [0,25; 36,40]	0,005 [-0,01; 0,04]	NS
Obrzęk		40/200	20,0	37/200	18,5	1,08 [0,73; 1,61]	0,02 [-0,06; 0,09]	NS
Obrzęk 3 stopnia (>30 mm)		17/200	8,5	7/200	3,5	2,43 [1,06; 5,61]	0,05 [0,004; 0,10]	20 [9; 274]

9.3.7. Spodziewane uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę dzieci, u których co najmniej raz wystąpiły określone spodziewane (wytypowane do monitorowania - *solicited*) uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne występujące po którejkolwiek dawce szczepienia pierwotnego (o jakimkolwiek stopniu ciężkości, 3. stopnia oraz odczyny ocenione jako związane ze szczepieniem w opinii badacza).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia w okresie 4 dni po podaniu każdej dawki szczepienia pierwotnego spodziewanych uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych, takich jak senność, drażliwość, utrata apetytu i gorączka, a także tych odczynów o 3. stopniu ciężkości oraz odczynów ocenionych jako potencjalnie związane ze szczepieniem (Tabela 101).

Tabela 101. Spodziewane uogólnione NOP po szczepieniu pierwotnym dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Odutola 2017)

Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Senność	4 dni po każdej dawce szczepionki	38/200	19,0	44/200	22,0	0,86 [0,59; 1,27]	-0,03 [-0,11; 0,05]	NS
Senność 3 stopnia (uniemożliwiająca codzienną aktywność)		0/200	0,0	0/200	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Senność związana ze szczepieniem		38/200	19,0	43/200	21,5	0,88 [0,60; 1,30]	-0,03 [-0,10; 0,05]	NS
Drażliwość		141/200	70,5	136/200	68,0	1,04 [0,91; 1,18]	0,03 [-0,07; 0,12]	NS
Drażliwość 3 stopnia (płacz nieutulony/uniemożliwiający codzienną aktywność)		4/200	2,0	7/200	3,5	0,57 [0,18; 1,80]	-0,02 [-0,05; 0,02]	NS

Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Drażliwość związana ze szczepieniem		138/200	69,0	136/200	68,0	1,01 [0,89; 1,16]	0,01 [-0,08; 0,10]	NS
Utrata apetytu ogółem		27/200	13,5	34/200	17,0	0,79 [0,50; 1,26]	-0,04 [-0,11; 0,04]	NS
Utrata apetytu 3 stopnia (niespożywanie pokarmu w ogóle)		1/200	0,5	0/200	0,0	3,00 [0,25; 36,40]	0,005 [-0,01; 0,04]	NS
Utrata apetytu związana ze szczepieniem		26/200	13,0	34/200	17,0	0,76 [0,48; 1,22]	-0,04 [-0,11; 0,03]	NS
Gorączka $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$		105/200	52,5	106/200	53,0	0,99 [0,82; 1,19]	-0,01 [-0,10; 0,09]	NS
Gorączka $> 39,5^{\circ}\text{C}$		0/200	0,0	0/200	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Gorączka $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ związana ze szczepieniem		104/200	52,0	104/200	52,0	1,00 [0,83; 1,21]	0,00 [-0,10; 0,10]	NS

9.3.8. Niespodziewane zdarzenia niepożądane

W okresie 31 dni po podaniu którejkolwiek z dawek szczepienia pierwotnego u 61,5% dzieci z grupy Synflorix® i u 57,0% dzieci z grupy Prevenar13® w badaniu Odotola 2017 co najmniej raz wystąpiło niespodziewane zdarzenie niepożądane niewytypowane do monitorowania (*unsolicited*). Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych było zbliżone w porównywanych grupach (Tabela 102).

Tabela 102. Niespodziewane AE po szczepieniu pierwotnym dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Odotola 2017)

Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Ogółem	31 dni po każdej dawce szczepionki	123/200	61,5	114/200	57,0	1,08 [0,92; 1,27]	0,05 [-0,05; 0,14]	NS

9.4. Wyniki badania nierandomizowanego dla porównania bezpośredniego PCV10 vs PCV13

9.4.1. Seroprotekcja

W badaniu Wijmenga-Monsuur 2015 przedstawiono wskaźniki seroprotekcji przed, jak również po podaniu dawki uzupełniającej dla dzieci, które uzyskały stężenie swoistych przeciwciał wobec szczepionkowych serotypów pneumokokowych na poziomie $>0,35 \mu\text{g/ml}$ oraz $>1,0 \mu\text{g/ml}$. Stężenie przeciwciał oznaczano w surowicy przy użyciu metody MIA (*fluorescent bead-based multiplex immunoassay*). Po 7 miesiącach od podania 3. dawki szczepienia pierwotnego (przed podaniem dawki uzupełniającej) wskaźniki seroprotekcji (poziom przeciwciał powyżej $0,35 \mu\text{g/ml}$) wobec wspólnych serotypów szczepionkowych wahały się w granicach od 39% do 97% w grupie

Synflorix® i od 29% do 100% w grupie Prevenar13®, natomiast wobec serotypów zawartych jedynie w szczepionce 13-walentnej wskaźniki te wahały się w granicach od 19% do 42% dla Synflorix® oraz od 61% do 81% w grupie Prevenar13®. W grupie Synflorix® w porównaniu do grupy Prevenar13® stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie (>0,35 µg/ml) ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym dla serotypów 6B, 9V oraz 23F, natomiast w grupie Prevenar13® w porównaniu do grupy Synflorix® stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie (>0,35 µg/ml) ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym serotypów 19F, 3, 6A oraz 19A (Tabela 103).

Tabela 103. Seroprotekcja przed dawką uzupełniającą (stężenie przeciwciał >0,35 µg/ml) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Wijmenga-Monsuur 2015)

Przeciwiacta	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Serotypy zawarte w obu szczepionkach								
Anty-1	Przed dawką uzupełniającą	50/57	87,7	24/31	77,4	1,13 [0,94; 1,48]	0,10 [-0,06; 0,29]	NS
Anty-4		22/57	38,6	9/31	29,0	1,33 [0,73; 2,58]	0,10 [-0,12; 0,29]	NS
Anty-5		51/57	89,5	29/31	93,5	0,96 [0,83; 1,14]	-0,04 [-0,16; 0,11]	NS
Anty-6B		53/57	93,0	21/31	67,7	1,37 [1,11; 1,87]	0,25 [0,09; 0,44]	4 [3; 12]
Anty-7F		55/57	96,5	31/31	100,0	0,97 [0,89; 1,12]	-0,04 [-0,12; 0,08]	NS
Anty-9V		55/57	96,5	24/31	77,4	1,25 [1,07; 1,61]	0,19 [0,06; 0,37]	6 [3; 18]
Anty-14		51/57	89,5	29/31	93,5	0,96 [0,83; 1,14]	-0,04 [-0,16; 0,11]	NS
Anty-18C		54/57	94,7	26/31	83,9	1,13 [0,98; 1,41]	0,11 [-0,02; 0,28]	NS
Anty-19F		37/57	64,9	27/31	87,1	0,75 [0,58; 0,96]	-0,22 [-0,38; -0,03]	5 [3; 35]
Anty-23F		47/57	82,5	17/31	54,8	1,50 [1,12; 2,22]	0,28 [0,08; 0,47]	4 [3; 13]
Serotypy zawarte w PCV13								
Anty-3	Przed dawką uzupełniającą	17/57	29,8	19/31	61,3	0,49 [0,30; 0,79]	-0,31 [-0,51; -0,10]	4 [2; 11]
Anty-6A		11/57	19,3	25/31	80,6	0,24 [0,14; 0,41]	-0,61 [-0,76; -0,41]	2 [2; 3]
Anty-19A		24/57	42,1	22/31	71,0	0,59 [0,40; 0,88]	-0,29 [-0,47; -0,07]	4 [3; 15]

Miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej wskaźniki seroprotekcji (poziom przeciwciał >0,35 µg/ml) wobec wspólnych serotypów szczepionkowych wahały się w granicach od 86% do 100% w grupie Synflorix® i od 97% do 100% w grupie Prevenar13®, natomiast wobec serotypów zawartych jedynie w szczepionce 13-walentnej wskaźniki te wahały się w granicach od 55% do 76% dla Synflorix® i od 92% do 100% w grupie Prevenar13®. W grupie Prevenar13® w porównaniu do grupy Synflorix® stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie (>0,35 µg/ml) ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym serotypów 19F, 3, 6A, 19A. Wskaźniki seroprotekcji wobec pozostałych serotypów były zbliżone w obu grupach (Tabela 104).

Tabela 104. Seroprotekcja 1 mies. po dawce uzupełniającej (stężenie przeciwciał >0,35 µg/ml) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Wijmenga-Monsuur 2015)

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Serotypy zawarte w obu szczepionkach								
Anty-1	1 mies. po dawce uzupełniającej	66/66	100,0	65/65	100,0	-	-	NS
Anty-4		66/66	100,0	63/65	96,9	1,03 [0,96; 1,11]	0,03 [-0,03; -0,11]	NS
Anty-5		66/66	100,0	65/65	100,0	-	-	NS
Anty-6B		66/66	100,0	64/65	98,5	1,02 [0,95; 1,08]	0,02 [-0,04; 0,08]	NS
Anty-7F		66/66	100,0	64/65	98,5	1,02 [0,95; 1,08]	0,02 [-0,04; 0,08]	NS
Anty-9V		66/66	100,0	65/65	100,0	-	-	NS
Anty-14		66/66	100,0	65/65	100,0	-	-	NS
Anty-18C		66/66	100,0	65/65	100,0	-	-	NS
Anty-19F		57/66	86,4	65/65	100,0	0,86 [0,77; 0,95]	-0,14 [-0,24; -0,07]	8 [5; 14]
Anty-23F		66/66	100,0	64/65	98,5	1,02 [0,95; 1,08]	0,02 [-0,04; 0,08]	NS
Serotypy zawarte w PCV13								
Anty-3	1 mies. po dawce uzupełniającej	36/66	54,5	65/65	100,0	0,55 [0,43; 0,67]	-0,45 [-0,57; -0,34]	3 [2; 3]
Anty-6A		50/66	75,8	65/65	100,0	0,76 [0,65; 0,86]	-0,24 [-0,36; -0,15]	5 [3; 7]
Anty-19A		50/66	75,8	65/65	100,0	0,76 [0,65; 0,86]	-0,24 [-0,36; -0,15]	5 [3; 7]

Miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej wskaźniki seroprotekcji (poziom przeciwciał >1,0 µg/ml) wobec wspólnych serotypów wahały się w granicach od 73% do 100% w grupie Synflorix® i od 89% do 100% w grupie Prevenar13®, natomiast wobec serotypów zawartych jedynie w szczepionce 13-walentnej wskaźniki te wahały się w granicach od 23% do 44% dla Synflorix® i od 92% do 100% w grupie Prevenar13®. W grupie Prevenar13® w porównaniu do grupy Synflorix® stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie (>1,0 µg/ml) ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym serotypów: 19F, 3, 6A, 19A. Wskaźniki seroprotekcji wobec pozostałych serotypów były zbliżone w obu grupach (Tabela 105).

Tabela 105. Seroprotekcja 1 mies. po dawce uzupełniającej (stężenie przeciwciał >1,0 µg/ml) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Wijmenga-Monsuur 2015)

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Serotypy zawarte w obu szczepionkach								
Anty-1	1 mies. po dawce uzupełniającej	64/66	97,0	65/65	100,0	0,97 [0,90; 1,04]	-0,03 [-0,10; 0,03]	NS
Anty-4		61/66	92,4	58/65	89,2	1,04 [0,92; 1,18]	0,03 [-0,07; 0,14]	NS
Anty-5		66/66	100,0	64/65	98,5	1,02 [0,95; 1,08]	0,02 [-0,04; 0,08]	NS
Anty-6B		66/66	100,0	64/65	98,5	1,02 [0,95; 1,08]	0,02 [-0,04; 0,08]	NS
Anty-7F		66/66	100,0	64/65	98,5	1,02 [0,95; 1,08]	0,02 [-0,04; 0,08]	NS

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Anty-9V		66/66	100,0	65/65	100,0	-	-	NS
Anty-14		63/66	95,5	65/65	100,0	0,95 [0,88; 1,03]	-0,05 [-0,13; 0,01]	NS
Anty-18C		66/66	100,0	64/65	98,5	1,02 [0,95; 1,08]	0,02 [-0,04; 0,08]	NS
Anty-19F		48/66	72,7	65/65	100,0	0,73 [0,61; 0,83]	-0,27 [-0,39; -0,18]	4 [3; 6]
Anty-23F		62/66	93,9	64/65	98,5	0,95 [0,87; 1,03]	-0,05 [-0,13; 0,03]	NS
Serotypy zawarte w PCV13								
Anty-3	1 mies. po dawce uzupełniającej	15/66	22,7	62/65	95,4	0,24 [0,15; 0,36]	-0,73 [-0,82; -0,60]	2 [2; 2]
Anty-6A		29/66	43,9	65/65	100,0	0,44 [0,33; 0,56]	-0,56 [-0,67; -0,44]	2 [2; 3]
Anty-19A		21/66	31,8	60/65	92,3	0,34 [0,24; 0,48]	-0,60 [-0,72; -0,46]	2 [2; 3]

9.4.2. Średnie geometryczne stężeń przeciwciał (GMC)

Średnie geometryczne stężeń przeciwciał (GMC) przeciwko 10 wspólnym serotypom szczepionkowym oraz 3 serotypom zawartym tylko w szczepionce PCV13 w badaniu Wijmenga-Monsuur 2015 oznaczano w surowicy przy użyciu metody MIA (*fluorescent bead-based multiplex immunoassay*).

Po 7 miesiącach od podania 3. dawki szczepienia pierwotnego (przed podaniem dawki uzupełniającej) średnie geometryczne stężeń (GMC) przeciwciał były istotnie statystycznie wyższe w grupie Synflorix® w porównaniu do grupy Prevenar13® wobec 5 serotypów (1, 6B, 9V, 18C i 23F), natomiast GMC przeciwciał wobec 4 innych serotypów (19F, 3, 6A, 19A) było istotnie statystycznie wyższe w grupie Prevenar13® w porównaniu do grupy Synflorix®. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do stężenia przeciwciał wobec pozostałych serotypów (Tabela 106).

Tabela 106. Średnie geometryczne stężeń (GMC) przeciwciał przed dawką uzupełniająca dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Wijmenga-Monsuur 2015)

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		MD [95% CI]*	Wartość p
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]		
Serotypy zawarte w obu szczepionkach							
Anty-1	Przed dawką uzupełniająca	57	1,05 [0,80; 1,36]	31	0,67 [0,53; 0,86]	0,38 [0,07; 0,69]	0,031
Anty-4		57	0,30 [0,26; 0,36]	31	0,24 [0,18; 0,32]	0,06 [-0,02; 0,14]	0,123
Anty-5		57	0,87 [0,72; 1,06]	31	0,93 [0,71; 1,22]	-0,06 [-0,35; 0,23]	0,677
Anty-6B		57	1,07 [0,87; 1,33]	31	0,41 [0,29; 0,56]	0,66 [0,40; 0,92]	<0,001
Anty-7F		57	2,29 [1,88; 2,78]	31	2,13 [1,73; 2,63]	0,16 [-0,45; 0,77]	0,645
Anty-9V		57	1,17 [0,98; 1,39]	31	0,52 [0,41; 0,66]	0,65 [0,42; 0,88]	<0,001
Anty-14		57	1,09 [0,80; 1,47]	31	1,75 [1,19; 2,60]	-0,66 [-1,40; 0,08]	0,059
Anty-18C		57	1,04 [0,85; 1,26]	31	0,66 [0,54; 0,82]	0,38 [0,14; 0,62]	0,004
Anty-19F		57	0,52 [0,38; 0,71]	31	1,25 [0,75; 2,11]	-0,73 [-1,39; -0,07]	0,002

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		MD [95% CI]*	Wartość p
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]		
Anty-23F		57	0,93 [0,66; 1,30]	31	0,44 [0,26; 0,74]	0,49 [0,11; 0,87]	0,013
Serotypy zawarte w PCV13							
Anty-3	Przed dawką uzupełniającą	57	0,25 [0,18; 0,33]	31	0,47 [0,36; 0,60]	-0,22 [-0,35; -0,09]	0,005
Anty-6A		57	0,12 [0,08; 0,18]	31	0,74 [0,51; 1,08]	-0,62 [-0,89; -0,35]	<0,001
Anty-19A		57	0,28 [0,21; 0,37]	31	0,63 [0,39; 1,01]	-0,35 [-0,65; -0,05]	0,002

*- dane dla obu grup (średnia i wartość przedziału ufności) posłużyły do obliczenia błędu standardowego (SE) dla różnicy pomiędzy grupami (MD), na podstawie którego obliczono przedział ufności dla wartości MD

Miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej średnie geometryczne stężeń przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym serotypów: 5, 6B, 9V, 14, 19F, 23F, 3, 6A, 19A było istotnie statystycznie wyższe w grupie Prevenar13® w porównaniu do grupy Synflorix®. W przypadku pozostałych serotypów stężenie przeciwciał nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (Tabela 107).

Tabela 107. Średnie geometryczne stężeń (GMC) przeciwciał po 1 mies. od podania dawki uzupełniającej dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Wijmenga-Monsuur 2015)

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		MD [95% CI]*	Wartość p
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]		
Serotypy zawarte w obu szczepionkach							
Anty-1	1 mies. po dawce uzupełniającej	66	12,20 [9,60; 15,51]	65	11,67 [9,33; 14,60]	0,53 [-3,33; 4,39]	0,787
Anty-4		66	3,30 [2,69; 4,05]	65	3,25 [2,57; 4,10]	0,05 [-0,95; 1,05]	0,912
Anty-5		66	6,67 [5,52; 8,06]	65	11,38 [9,38; 13,81]	-4,71 [-7,20; -2,22]	<0,001
Anty-6B		66	6,97 [5,83; 8,34]	65	9,98 [8,00; 12,47]	-3,01 [-5,51; -0,51]	0,013
Anty-7F		66	15,89 [13,28; 19,00]	65	14,99 [11,97; 18,75]	0,90 [-3,42; 5,22]	0,685
Anty-9V		66	8,64 [7,32; 10,20]	65	10,90 [9,31; 12,75]	-2,26 [-4,44; -0,08]	0,045
Anty-14		66	7,21 [5,72; 9,10]	65	13,92 [11,35; 17,07]	-6,71 [-9,94; -3,48]	<0,001
Anty-18C		66	12,50 [10,56; 14,79]	65	9,81 [8,02; 12,00]	2,69 [-0,14; 5,52]	0,067
Anty-19F		66	2,09 [1,40; 3,12]	65	24,37 [18,54; 32,03]	-22,28 [-28,90; -15,66]	<0,001
Anty-23F		66	7,00 [5,52; 8,87]	65	12,35 [9,52; 16,03]	-5,35 [-8,91; -1,79]	0,002
Serotypy zawarte w PCV13							
Anty-3	1 mies. po dawce uzupełniającej	66	0,44 [0,33; 0,59]	65	3,86 [3,19; 4,67]	-3,42 [-4,15; -2,69]	<0,001
Anty-6A		66	0,75 [0,51; 1,13]	65	22,36 [18,22; 27,44]	-21,61 [-26,11; -17,11]	<0,001
Anty-19A		66	0,79 [0,55; 1,13]	65	8,90 [6,76; 11,72]	-8,11 [-10,54; -5,68]	<0,001

*- dane dla obu grup (średnia i wartość przedziału ufności) posłużyły do obliczenia błędu standardowego (SE) dla różnicy pomiędzy grupami (MD), na podstawie którego obliczono przedział ufności dla wartości MD

9.4.3. Średnie geometryczne mian przeciwciał w teście opsonofagocytozy (OPA GMT)

Średnie geometryczne mian przeciwciał w teście opsonofagocytozy (OPA GMT) przeciwko 10 wspólnym serotypom szczepionkowym oraz 3 serotypom zawartym jedynie w szczepionce PCV13 oznaczano w surowicy przy użyciu metody MIA (*fluorescent bead-based multiplex immunoassay*).

Po 7 miesiącach od podania 3. dawki szczepienia pierwotnego średnie geometryczne mian przeciwciał (GMT) w teście OPA były istotnie statystycznie wyższe w grupie Synflorix® w porównaniu do grupy Prevenar13® wobec 2 serotypów (6B, 19F). Zaobserwowane różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do mian przeciwciał wobec pozostałych serotypów nie były istotne statystycznie (Tabela 108).

Tabela 108. Średnie geometryczne mian przeciwciał (GMT) w teście OPA przed dawką uzupełniającą dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Wijmenga-Monsuur 2015)

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		Wartość p
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	
Serotypy zawarte w obu szczepionkach						
Anty-1	Przed dawką uzupełniającą	22-27	4,9 [3,6; 6,8]	25-31	4,1 [3,8; 4,5]	0,254
Anty-4			27,8 [16,2; 47,7]		14,0 [6,5; 30,0]	0,132
Anty-5			8,3 [5,8; 11,9]		8,0 [5,7; 11,4]	0,895
Anty-6B			112,0 [54,7; 229,4]		18,6 [10,0; 34,8]	<0,001
Anty-7F			481,8 [329,2; 705,2]		471,1 [360,1; 616,2]	0,920
Anty-9V			22,8 [11,7; 44,5]		38,0 [16,9; 85,6]	0,332
Anty-14			280,2 [135,1; 581,0]		387,4 [222,6; 674,1]	0,464
Anty-18C			109,3 [57,3; 208,4]		66,3 [30,6; 143,6]	0,323
Anty-19F			136,1 [72,7; 254,6]		25,8 [11,8; 56,1]	0,001
Anty-23F			108,8 [57,6; 205,8]		48,5 [19,1; 123,3]	0,157
Serotypy zawarte w PCV13						
Anty-3	Przed dawką uzupełniającą	22-27	9,5 [6,2; 14,5]	25-31	6,5 [4,8; 8,6]	0,117
Anty-6A			61,2 [21,0; 178,2]		175,2 [93,1; 329,7]	0,073
Anty-19A			10,0 [4,9; 20,4]		17,8 [8,0; 39,6]	0,280

Tydzień po podaniu dawki uzupełniającej miana przeciwciał kierowanych przeciw antygenom pneumokokowym serotypów 9V, 23F, 3, 6A, 19A były istotnie statystycznie wyższe w grupie Prevenar13® w porównaniu do grupy Synflorix®. W przypadku pozostałych serotypów miana przeciwciał nie różniły się pomiędzy analizowanymi grupami (Tabela 109).

Tabela 109. Średnie geometryczne mian przeciwciał (GMT) w teście OPA po 1 mies. od podania dawki uzupełniającej dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Wijmenga-Monsuur 2015)

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		MD [95% CI]*	Wartość p
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]		
Serotypy zawarte w obu szczepionkach							
Anty-1	1 tydz. po dawce uzupełniającej	27	350 [236; 520]	28	267 [157; 455]	83 [-109,84; 275,84]	0,408
Anty-4		27	3427 [2605; 4507]	28	3661 [2465; 5439]	-234 [-1 888,50; 1 420,50]	0,780
Anty-5		27	347 [250; 480]	28	556 [380; 815]	-209 [-439,66; 21,66]	0,060

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		MD [95% CI]*	Wartość p
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]		
Anty-6B		27	4536 [3369; 6107]	28	5173 [3633; 7367]	-637 [-2 806,74; 1 532,74]	0,563
Anty-7F		27	5491 [4320; 6979]	28	7850 [5648; 10910]	-2 359 [-5 122,72; 404,72]	0,079
Anty-9V		27	3039 [2062; 4479]	28	6274 [3671; 10725]	-3 235 [-6 731,28; 261,28]	0,030
Anty-14		27	5442 [3650; 8113]	28	6461 [4504; 9271]	-1 019 [-4 078,13; 2 040,13]	0,515
Anty-18C		27	4839 [3584; 6533]	28	7328 [5349; 10039]	-2 489 [-5 085,52; 107,52]	0,056
Anty-19F		27	3035 [1421; 6480]	28	4649 [3196; 6763]	-1 614 [-4 512,37; 1 284,37]	0,300
Anty-23F		27	4540 [3615; 5701]	28	9002 [6210; 13048]	-4 462 [-7 814,27; -1 109,73]	0,002
Serotypy zawarte w PCV13							
Anty-3	1 tydz. po dawce uzupełniającej	27	12 [7; 21]	28	154 [105; 227]	-142 [-199,59; -84,41]	<0,001
Anty-6A		27	2888 [1812; 4602]	28	18094 [13293; 24629]	-15 206 [-20 680,55; -9 731,45]	<0,001
Anty-19A		27	285 [139; 585]	28	4516 [3031; 6729]	-4 231 [-5 977,89; -2 484,11]	<0,001

*- dane dla obu grup (średnia i wartość przedziału ufności) posłużyły do obliczenia błęd standardowego (SE) dla różnicy pomiędzy grupami (MD), na podstawie którego obliczono przedział ufności dla wartości MD

9.4.4. Awidność przeciwciał

Awidność przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym w badaniu Wijmenga-Monsuur 2015 oznaczano w surowicy przy użyciu metody MIA (*fluorescent bead-based multiplex immunoassay*).

Po 7 miesiącach od podania 3. dawki szczepienia pierwotnego (przed podaniem dawki uzupełniającej) awidność przeciwciał była istotnie statystycznie wyższa w grupie Synflorix® w porównaniu do grupy Prevenar13® wobec 3 serotypów (5, 7F, 14), natomiast awidność przeciwciał wobec serotypu 19F była istotnie statystycznie wyższa w grupie Prevenar13® w porównaniu do grupy Synflorix®. Zaobserwowane różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do awidności przeciwciał wobec pozostałych serotypów nie były istotne statystycznie (Tabela 110).

Tabela 110. Średnia awidność przeciwciał przed dawką uzupełniająca dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Wijmenga-Monsuur 2015)

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		MD [95% CI]*	Wartość p
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]		
Serotypy zawarte w obu szczepionkach							
Anty-1	Przed dawką uzupełniająca	55	62 [59; 65]	29	59 [55; 64]	3,00 [-2,13; 8,13]	0,262
Anty-4		55	70 [67; 74]	29	66 [61; 70]	4,00 [-1,43; 9,43]	0,121
Anty-5		55	80 [77; 82]	29	72 [67; 77]	8,00 [2,71; 13,29]	0,002
Anty-6B		55	59 [55; 63]	29	63 [58; 68]	-4,00 [-10,09; 2,09]	0,261

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		MD [95% CI]*	Wartość p
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]		
Anty-7F		55	84 [81; 86]	29	80 [77; 83]	4,00 [0,28; 7,72]	0,068
Anty-9V		55	79 [76; 82]	29	78 [74; 82]	1,00 [-3,75; 5,75]	0,627
Anty-14		55	81 [78; 84]	29	74 [69; 79]	7,00 [1,47; 12,53]	0,013
Anty-18C		55	64 [61; 68]	29	65 [61; 68]	-1,00 [-5,72; 3,72]	0,805
Anty-19F		55	48 [43; 54]	29	61 [56; 65]	-13,00 [-19,80; -6,20]	0,003
Anty-23F		55	67 [64; 71]	29	65 [59; 70]	2,00 [-4,18; 8,18]	0,385
Serotypy zawarte w PCV13							
Anty-3	Przed dawką uzupełniającą	bd	bd	29	60 [56; 63]	-	-
Anty-6A		bd	bd	29	58 [53; 63]	-	-
Anty-19A		bd	bd	29	59 [54; 65]	-	-

*- dane dla obu grup (średnia i wartość przedziału ufności) posłużyły do obliczenia błędu standardowego (SE) dla różnicy pomiędzy grupami (MD), na podstawie którego obliczono przedział ufności dla wartości MD

Miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej awidność przeciwciał kierowanych przeciw antygenom pneumokokowym serotypów: 1, 5, 7F, 14, 18C była istotnie statystycznie wyższa w grupie Synflorix® w porównaniu do grupy Prevenar13®, natomiast awidność przeciwciał wobec 2 serotypów (6B, 19F) była istotnie statystycznie wyższa w grupie Prevenar13® w porównaniu do grupy Synflorix®. W przypadku pozostałych serotypów awidność przeciwciał nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (Tabela 111).

Tabela 111. Średnia awidność przeciwciał po 1 mies. od podania dawki uzupełniającej dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Wijmenga-Monsuur 2015)

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix®		Prevenar13®		MD [95% CI]*	Wartość p
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]		
Serotypy zawarte w obu szczepionkach							
Anty-1	1 mies. po dawce uzupełniającej	66	61 [57; 64]	64	54 [51; 58]	7,00 [2,18; 11,82]	0,018
Anty-4		66	73 [69; 77]	64	75 [71; 78]	-2,00 [-7,17; 3,17]	0,576
Anty-5		66	82 [79; 85]	64	74 [70; 78]	8,00 [3,13; 12,87]	0,001
Anty-6B		66	59 [55; 62]	64	65 [61; 68]	-6,00 [-10,82; -1,18]	0,016
Anty-7F		66	85 [83; 88]	64	78 [75; 81]	7,00 [3,20; 10,80]	<0,001
Anty-9V		66	79 [76; 83]	64	82 [80; 85]	-3,00 [-7,19; 1,19]	0,196
Anty-14		66	83 [80; 86]	64	75 [71; 78]	8,00 [3,51; 12,49]	0,001
Anty-18C		66	76 [73; 79]	64	70 [67; 74]	6,00 [1,51; 10,49]	0,020
Anty-19F		66	48 [43; 52]	64	66 [62; 70]	-18,00 [-23,86; -12,14]	0,001
Anty-23F		66	71 [68; 75]	64	75 [72; 79]	-4,00 [-8,82; 0,82]	0,385
Serotypy zawarte w PCV13							
Anty-3	1 mies. po dawce uzupełniającej	bd	bd	64	47 [43; 52]	-	-
Anty-6A		bd	bd	64	64 [59; 68]	-	-
Anty-19A		bd	bd	64	66 [62; 70]	-	-

*- dane dla obu grup (średnia i wartość przedziału ufności) posłużyły do obliczenia błędu standardowego (SE) dla różnicy pomiędzy grupami (MD), na podstawie którego obliczono przedział ufności dla wartości MD

9.5. Porównanie pośrednie PCV10 względem PCV13

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w pierwszej kolejności należy poszukiwać badań, w których bezpośrednio porównywano ocenianą technologię z wybranym komparatorem. W sytuacji braku takich badań zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego. Porównanie pośrednie powinno zostać przeprowadzone z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej, np. metody Buchera. Należy poszukiwać badań RCT ze wspólnym komparatorem, które mogą umożliwić przeprowadzenie porównania pośredniego badanej technologii i technologii opcjonalnej. Należy ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione.

W ramach niniejszej analizy odnaleziono eksperymentalne badania kliniczne, randomizowane i nierandomizowane, które umożliwiły porównanie bezpośrednio szczepionki Synflorix® względem szczepionki Prevenar13® pod względem poziomu immunogenności oraz reaktogenności i bezpieczeństwa. Rozważono również możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego obu szczepionek poprzez wspólny komparator – szczepionkę Prevenar® (PCV7), które wykonano w innej analizie klinicznej dla szczepionki Synflorix®, będącej częścią raportu HTA złożonego do MZ i ocenionego przez AOTMiT w 2014 roku [22, 23]. W ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono jednak żadnych dodatkowych badań klinicznych dla porównania PCV10 względem PCV7 niż te uwzględnione w analizie z 2014 roku. Wobec braku nowych badań klinicznych wyniki porównania pośredniego Synflorix® vs Prevenar13® poprzez wspólną grupę referencyjną (szczepionka 7-walentna Prevenar®), przedstawionego we wskazanym przeglądzie systematycznym [22, 23], należy uznać za aktualne. Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników tego porównania. Przy interpretacji wyników porównania pośredniego należy wziąć pod uwagę ograniczenia tego typu analizy. Zobserwowano znaczne różnice w ryzyku wyjściowym pomiędzy grupami referencyjnymi, dlatego wyniki porównania pośredniego, szczególnie dla niektórych z analizowanych i przedstawionych poniżej punktów końcowych, obarczone są bardzo dużym ryzykiem błędu oszacowania. Należy jednak wskazać, iż w chwili opracowywania porównania pośredniego dla porównania bezpośredniego PCV10 i PCV13 dostępne były tylko wyniki badania SPNG-003 (pierwsze wyniki badań SPNG-009 oraz Wijmenga-Monsuur 2015, które uwzględniono w niniejszej analizie, opublikowano dopiero w 2015 roku, natomiast wyniki badań Oduola 2017 i Temple 2019 jeszcze w późniejszych latach), dlatego w ramach analizy z 2014 r. podjęto się przeprowadzenia porównania pośredniego PCV10 względem PCV13 w zakresie oceny immunogenności i profilu bezpieczeństwa.

W ramach porównania pośredniego możliwa była również wyłącznie ocena immunogenności oraz profilu bezpieczeństwa szczepionek. W ramach niniejszej analizy nie odnaleziono także badań klinicznych umożliwiających porównanie pośrednie skuteczności PCV10 i PCV13.

Porównanie pośrednie przeprowadzone w analizie z 2014 r. oparto na wynikach 17 badań klinicznych, z czego 6 prac dotyczyło porównania PCV10 względem PCV7 (badania te obejmowały łącznie 5 421 niemowląt), natomiast 11 badań dotyczyło porównania PCV13 względem PCV7 (prace te obejmowały łącznie 6 295 niemowląt).

W wyniku porównania pośredniego obu szczepionek metodą Buchera poprzez wspólną grupę referencyjną (PCV7) wykazano, że szczepionka Synflorix® w porównaniu do szczepionki Prevenar 13® **po pierwotnej serii szczepień** istotnie statystycznie:

- zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał IgG (ELISA) wobec serotypu 5 (RB=5,76 [4,55; 7,30]),
- zmniejsza prawdopodobieństwo uzyskania minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał IgG (ELISA) wobec serotypów 6B (RB=0,93 [0,88; 0,98]), 23F (RB=0,93 [0,87; 0,99] oraz 6A (RB=0,42 [0,31; 0,56]),
- zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania dodatniego wyniku testu OPA dla pneumokoków typu 7F (RB=2,95 [1,55; 5,61]),
- zmniejsza prawdopodobieństwo uzyskania dodatniego wyniku testu OPA dla pneumokoków typu 1 (RB=0,41 [0,26; 0,64]), 6B (RB=0,94 [0,90; 0,99]), 18C (RB=0,94 [0,90; 0,98]), 23F (RB=0,95 [0,92; 0,99]), 6A (RB=0,63 [0,52; 0,76] oraz 19A (RB=0,16 [0,10; 0,25];

pozwala również uzyskać istotnie statystycznie:

- wyższą średnią geometryczną stężeń (GMC) przeciwciał wobec serotypu 5 (WMD=2,16 [1,90; 2,42]),
- niższą średnią geometryczną stężeń (GMC) przeciwciał wobec serotypu 1 (WMD=-0,95 [-1,61; -0,29]), 4 (WMD=-0,12 [-0,27; -0,03]), 6B (WMD=-0,30 [-0,51; -0,08]), 9V (WMD=-0,37 [-0,51; -0,23]), 14 (WMD=-0,30 [-0,46; -0,14]), 23F (WMD=0,55 [-0,74; -0,36]) oraz 6A (WMD=-2,11 [-2,44; -1,78]),
- wyższą średnią geometryczną miana przeciwciał w teście opsonofagocytozy (OPA GMT) dla serotypu pneumokokowego 19F (WMD=1,48 [1,09; 1,88]),
- niższą średnią geometryczną miana przeciwciał w teście opsonofagocytozy (OPA GMT) dla serotypu pneumokokowego 1 (WMD=-1,09 [-2,03; -0,15]), 5 (WMD=-0,56 [-1,09; -0,03]), 6B (WMD=-0,78 [-1,08; -0,48]), 23F (WMD=-1,43 [-1,70; -1,16]), 6A (WMD=-2,91 [-3,65; -2,16]) oraz 19A (WMD=-2,58 [-3,33; -1,83]) (Tabela 112).

Tabela 112. Wyniki porównania pośredniego Synflorix® vs Prevenar 13® po pierwotnej serii szczepień w zakresie immunogenności [22, 23]

Serotyp	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał (ELISA) (RB/Peto OR [95% CI])	Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC) (WMD [95% CI])	Dodatni wynik testu OPA (aktywność opsonofagocytna przeciwciał w mianie ≥8) (RB/Peto OR [95% CI])	Średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT) (WMD [95% CI])
Serotypy zawarte w obu szczepionkach				
1	NS 0,70 [0,20; 2,45]	IS na korzyść PCV13 -0,95 [-1,61; -0,29]	IS na korzyść PCV13 0,41 [0,26; 0,64]	IS na korzyść PCV13 -1,09 [-2,03; -0,15]*
4	NS 0,99 [0,98; 1,01]	IS na korzyść PCV13 -0,12 [-0,27; -0,03]	NS 0,99 [0,97; 1,02]	NS 0,02 [-0,22; 0,26]
5	IS na korzyść PCV10 5,76 [4,55; 7,30]*	IS na korzyść PCV10 2,16 [1,90; 2,42]*	NS 1,10 [0,71; 1,71]	IS na korzyść PCV13 -0,56 [-1,09; -0,03]
6B	IS na korzyść PCV13 0,93 [0,88; 0,98]	IS na korzyść PCV13 -0,30 [-0,51; -0,08]*	IS na korzyść PCV13 0,94 [0,90; 0,99]*	IS na korzyść PCV13 -0,78 [-1,08; -0,48]
7F	NS 0,79 [0,53; 1,18]	NS -0,06 [-0,58; 0,46]	IS na korzyść PCV10 2,95 [1,55; 5,61]	NS 0,15 [-0,82; 1,11]
9V	NS 1,01 [1,00; 1,02]	IS na korzyść PCV13 -0,37 [-0,51; -0,23]*	NS 1,00 [0,98; 1,02]	NS -0,15 [-0,47; 0,18]
14	NS 1,00 [0,99; 1,01]	IS na korzyść PCV13 -0,30 [-0,46; -0,14]	NS 1,01 [0,99; 1,03]	NS -0,23 [-0,46; 0,00]
18C	NS 1,00 [0,99; 1,01]	NS 0,10 [-0,17; 0,37]	IS na korzyść PCV13 0,94 [0,90; 0,98]	NS -0,14 [-0,50; 0,23]*
19F	NS 0,98 [0,97; 1,00]	NS 0,48 [-0,04; 0,99]	NS 1,02 [0,96; 1,08]	IS na korzyść PCV10 1,48 [1,09; 1,88]
23F	IS na korzyść PCV13 0,93 [0,87; 0,99]*	IS na korzyść PCV13 -0,55 [-0,74; -0,36]	IS na korzyść PCV13 0,95 [0,92; 0,99]	IS na korzyść PCV13 -1,43 [-1,70; -1,16]*
Serotypy zawarte w PCV13				
Anty-6A	IS na korzyść PCV13 0,42 [0,31; 0,56]	IS na korzyść PCV13 -2,11 [-2,44; -1,78]	IS na korzyść PCV13 0,63 [0,52; 0,76]	IS na korzyść PCV13 -2,91 [-3,65; -2,16]
Anty-19A	NS 1,38 [0,89; 2,14]*	NS -0,44 [-0,98; 0,10]*	IS na korzyść PCV13 0,16 [0,10; 0,25]	IS na korzyść PCV13 -2,58 [-3,33; -1,83]

*-wyliczenia obarczone dużym ryzykiem błędu ze względu na zaobserwowane znaczne różnice w ryzyku wyjściowym

W wyniku porównania pośredniego obu szczepionek wykazano również, że szczepionka Synflorix® w porównaniu do szczepionki Prevenar 13® **po szczepieniu uzupełniającym** istotnie statystycznie:

- zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał IgG (ELISA) wobec serotypu 5 i 19A,
- zmniejsza prawdopodobieństwo uzyskania minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał IgG (ELISA) wobec serotypu 6A,
- zmniejsza prawdopodobieństwo uzyskania dodatniego wyniku testu OPA dla pneumokoków typu 6A

oraz pozwala uzyskać istotnie statystycznie:

- wyższą średnią geometryczną stężeń (GMC) przeciwciał wobec serotypów 5, 7F, 18C, 19F,
- niższą średnią geometryczną stężeń (GMC) przeciwciał wobec serotypów 6B, 9V, 14, 23F, 6A,

- niższą średnią geometryczną miana przeciwciał w teście opsonofagocytozy (OPA GMT) dla serotypu pneumokokowego 5, 6B, 9V, 23F, 6A oraz 19A (Tabela 113).

Tabela 113. Wyniki porównania pośredniego Synflorix® vs Prevenar 13® po szczepieniu uzupełniającym w zakresie immunogenności [22, 23]

Serotyp	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał (ELISA) (RB/Peto OR [95% CI])	Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC) (WMD [95% CI])	Dodatni wynik testu OPA (aktywność opsonofagocytarne w mianie ≥ 8 przeciwciał) (RB/Peto OR [95% CI])	Średnia geometryczna miana opsonofagocytarne przeciwciał (GMT) (WMD [95% CI])
Serotypy zawarte w obu szczepionkach				
1	NS 0,62 [0,30; 1,27]	NS -0,40 [-1,95; 1,14]	NS 1,52 [0,80; 2,92]	NS -0,21 [-1,25; 0,82]
4	NS 1,00 [0,99; 1,01]	NS -0,14 [-0,32; 0,05]	NS 1,00 [0,97; 1,03]	NS -0,20 [-0,54; 0,15]*
5	IS na korzyść PCV10 9,94 [3,07; 32,18]*	IS na korzyść PCV10 2,08 [1,80; 2,36]*	NS 1,72 [0,92; 3,21]	IS na korzyść PCV13 -0,49 [-0,84; -0,13]
6B	NS 0,99 [0,97; 1,00]	IS na korzyść PCV13 -0,73 [-0,91; -0,56]*	NS 0,98 [0,95; 1,02]	IS na korzyść PCV13 -1,50 [-1,98; -1,02]*
7F	NS 1,61 [0,61; 4,29]	IS na korzyść PCV10 0,48 [0,09; 0,88]	NS 1,07 [0,95; 1,20]	NS -0,91 [-3,26; 1,45]*
9V	NS 1,00 [0,99; 1,01]	IS na korzyść PCV13 -0,54 [-0,75; -0,34]*	NS 1,02 [0,98; 1,05]	IS na korzyść PCV13 -0,42 [-0,74; -0,11]*
14	NS 1,00 [0,99; 1,01]	IS na korzyść PCV13 -0,47 [-0,68; -0,25]*	NS 1,00 [0,98; 1,03]	NS -0,11 [-0,45; 0,24]*
18C	NS 1,00 [0,99; 1,01]	IS na korzyść PCV10 0,21 [0,06; 0,36]*	NS 1,01 [0,98; 1,05]	NS 0,17 [-0,24; 0,58]*
19F	NS 1,00 [0,98; 1,01]	IS na korzyść PCV10 0,48 [0,27; 0,69]	NS 1,00 [0,94; 1,06]	NS 0,82 [0,35; 1,29]
23F	NS 1,00 [0,99; 1,02]	IS na korzyść PCV13 -0,82 [-1,03; -0,61]*	NS 1,01 [0,98; 1,04]	IS na korzyść PCV13 -1,44 [-1,83; -1,05]*
Serotypy zawarte w PCV13				
Anty-6A	IS na korzyść PCV13 0,86 [0,81; 0,92]	IS na korzyść PCV13 -2,13 [-2,56; -1,69]	IS na korzyść PCV13 0,84 [0,78; 0,90]	IS na korzyść PCV13 -2,60 [-2,97; -2,24]
Anty-19A	IS na korzyść PCV10 1,28 [1,14; 1,44]*	NS -0,12 [-0,59; 0,35]*	NS 0,98 [0,79; 1,22]*	IS na korzyść PCV13 -2,16 [-2,59; -1,74]*

*-wyliczenia obarczone dużym ryzykiem ze względu na zaobserwowane znaczne różnice w ryzyku wyjściowym

Podsumowując wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do oceny immunogenności, w przeglądzie podkreślono, że obserwowane różnice w immunogenności porównywanych szczepionek wynikać mogą z ograniczeń przeprowadzonego porównania pośredniego, które zawsze jest obarczone pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodologicznym w postaci porównania poprzez komparator pośredni dwóch różnych doświadczeń klinicznych, co może się następnie przełożyć na ograniczenie wiarygodności otrzymanych wyników, stąd też siłę wnioskowania z tego porównania oceniono jako średnią. Wskazano, że szczepionka PCV10 jest podobnie immunogenna jak szczepionka PCV13. Szczepionka PCV10 prawdopodobnie będzie skuteczniej indukować odpowiedź odpornościową w praktyce klinicznej w odniesieniu do wspólnych antygenów odpowiadających serotypom 7F, 18C i 19F, natomiast szczepionka PCV13 w odniesieniu do dodatkowych antygenów odpowiadających serotypom 6A i 19A nieobecnych w szczepionce PCV10

oraz wspólnych antygenów serotypów 6B, 9V, 14, 23F. Nie powinno być różnic w immunogenności obydwu szczepionek w przypadku antygenów serotypu 1 oraz 4. W przypadku serotypu 5 odpowiedź odpornościowa była zróżnicowana w zależności od zastosowanego testu (ELISA lub OPA), zatem nie jest możliwa ocena czy obserwowana przewaga szczepionki PCV10 będzie występować w praktyce klinicznej [22, 23].

Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do ryzyka miejscowych i uogólnionych NOP oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych wskazują, że obie szczepionki charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa. Jedyne różnice zaobserwowano w przypadku bólu w miejscu iniekcji, gdzie podanie szczepionki PCV10 w porównaniu do PCV13 zwiększa ryzyko tego zdarzenia niepożądanego po 1. dawce szczepionki oraz po szczepieniu uzupełniającym, natomiast zmniejsza to ryzyko po 3 dawce szczepionki (Tabela 114).

Tabela 114. Wyniki porównania pośredniego Synflorix® vs Prevenar 13® w zakresie bezpieczeństwa [22, 23]

NOP/SAE	Dawka	Wynik porównania pośredniego (RR/OR [95% CI])
Ból w miejscu iniekcji	1 dawka pierwotna	1,14 [1,03; 1,26]
	2 dawka pierwotna	1,06 [0,96; 1,18]
	3 dawka pierwotna	0,84 [0,74; 0,95]
	dawka uzupełniająca	1,13 [1,03; 1,25]
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	1 dawka pierwotna	1,03 [0,92; 1,16]
	2 dawka pierwotna	0,95 [0,85; 1,06]
	3 dawka pierwotna	1,05 [0,94; 1,17]
	dawka uzupełniająca	0,98 [0,88; 1,10]
Obrzęk w miejscu iniekcji	1 dawka pierwotna	0,89 [0,78; 1,03]
	2 dawka pierwotna	1,05 [0,92; 1,20]
	3 dawka pierwotna	1,06 [0,93; 1,22]
	dawka uzupełniająca	1,07 [0,94; 1,23]
Ospalność	1 dawka pierwotna	1,09 [0,99; 1,20]
	2 dawka pierwotna	1,04 [0,95; 1,14]
	3 dawka pierwotna	1,00 [0,89; 1,13]
	dawka uzupełniająca	1,01 [0,89; 1,14]
Utrata apetytu	1 dawka pierwotna	1,10 [0,98; 1,24]
	2 dawka pierwotna	0,99 [0,87; 1,13]
	3 dawka pierwotna	0,91 [0,78; 1,06]
	dawka uzupełniająca	1,03 [0,90; 1,19]
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$	1 dawka pierwotna	1,16 [0,99; 1,36]
	2 dawka pierwotna	0,98 [0,87; 1,11]
	3 dawka pierwotna	0,94 [0,82; 1,09]
	dawka uzupełniająca	1,03 [0,91; 1,17]
Drażliwość	1 dawka pierwotna	1,06 [0,99; 1,14]
	2 dawka pierwotna	1,04 [0,98; 1,11]
	3 dawka pierwotna	1,21 [0,98; 1,49]
	dawka uzupełniająca	1,08 [0,99; 1,18]
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Szczepienie pierwotne	1,34 [0,91; 1,98]
	Szczepienie uzupełniające	0,87 [0,32; 2,35]

10. Porównanie schematów szczepień 3+1 oraz 2+1

10.1. Ocena skuteczności

10.1.1. Inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP)

W jednym badaniu klinicznym (*FinIP*) umożliwiającym porównanie skuteczności szczepionki Synflorix® podawanej w schemacie 3+1 oraz w schemacie 2+1 przedstawiono informacje dotyczące liczby niemowląt (rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tyg. do 6 mies.), u których wystąpiła inwazyjna choroba pneumokokowa. Wyniki przedstawiono dla 25-miesięcznego okresu obserwacji w kohorcie niemowląt, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki (TVC). Definicję IChP przyjętą w badaniu *FinIP* przedstawiono w rozdziale 8.1.1.

Na podstawie wyników badania *FinIP* wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi schematami podania szczepionki Synflorix® (3+1 vs 2+1) w odniesieniu do ryzyka:

- IChP wywołanej serotypem zawartym w szczepionce (RR=0,33 [0,03; 3,97]),
- IChP wywołanej przez jakikolwiek serotyp pneumokokowy (RR=0,20 [0,02; 2,18]),
- IChP wywołanej przez serotypy reagujące krzyżowo (6A, 19A) (0 vs 0),
- IChP wywołanej przez inne serotypy (RR=0,33 [0,03; 3,97]),
- prawdopodobnej (niepotwierdzonej) IChP (0 vs 0),
- potwierdzonej lub prawdopodobnej IChP (RR=0,20 [0,02; 2,18]) (Tabela 115).

Ryzyko wystąpienia IChP u dzieci zaszczepionych jest bardzo niskie. W grupie Synflorix® szczepionej w schemacie 3+1 nie odnotowano przypadków IChP, natomiast w grupie Synflorix® szczepionej w schemacie 2+1 stwierdzono tylko dwa przypadki IChP (IChP wywołana przez serotyp 7F, która wystąpiła 2 tygodnie po podaniu pierwszej dawki szczepionki oraz IChP wywołana przez serotyp 3, niezawarty w szczepionce PCV10).

Tabela 115. IChP dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Synflorix® w schemacie 3+1		Synflorix® w schemacie 2+1		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%			
IChP wywołana serotypem zawartym w szczepionce									
<i>FinIP</i>	TVC	25 mies.	0/10273	0,0	1/10054	0,01	0,33 [0,03; 3,97]	0,00 [-0,001; <0,001]	NS
IChP wywołana przez jakikolwiek serotyp pneumokokowy									
<i>FinIP</i>	TVC	25 mies.	0/10273	0,0	2/10054	0,02	0,20 [0,02; 2,18]	0,00 [-0,001; <0,001]	NS
IChP wywołana przez serotypy reagujące krzyżowo									
<i>FinIP</i>	TVC	25 mies.	0/10273	0,0	0/10054	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
IChP wywołana przez inne serotypy									
<i>FinIP</i>	TVC	25 mies.	0/10273	0,0	1/10054	0,01	0,33 [0,03; 3,97]	0,00 [-0,001; <0,001]	NS
Prawdopodobna (niepotwierdzona) IChP									
<i>FinIP</i>	TVC	25 mies.	0/10273	0,0	0/10054	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Potwierdzona lub prawdopodobna (niepotwierdzona) IChP									
<i>FinIP</i>	TVC	25 mies.	0/10273	0,0	2/10054	0,02	0,20 [0,02; 2,18]	0,00 [-0,001; <0,001]	NS

TVC – obejmuje populację wszystkich niemowląt zaszczepionych co najmniej 1 dawką, okres obserwacji rozpoczął się od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

10.1.2. Zapalenie płuc

W jednym badaniu klinicznym (*FinIP*) umożliwiającym porównanie skuteczności szczepionki Synflorix® podawanej w schemacie 3+1 oraz w schemacie 2+1 przedstawiono informacje dotyczące liczby niemowląt (rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tyg. do 6 mies.), u których wystąpiło zapalenie płuc. Wyniki przedstawiono dla 25-miesięcznego okresu obserwacji w kohorcie niemowląt, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki (TVC). Nie przedstawiono definicji tego punktu końcowego, patrz rozdział 8.2.1.

Na podstawie wyników badania *FinIP* wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi schematami podania szczepionki Synflorix® (3+1 vs 2+1) w odniesieniu do ryzyka:

- potwierdzonego zapalenia płuc (RR=1,02 [0,84; 1,23]),
- zapalenia płuc z obecnością zagęszczeń na zdjęciu RTG (RR=0,98 [0,65; 1,47]),
- zapalenia płuc bez obecności zagęszczeń na zdjęciu RTG (RR=1,13 [0,78; 1,63]),
- zapalenia płuc z lub bez zagęszczeń na zdjęciu RTG (RR=1,06 [0,81; 1,39]) (Tabela 116).

Tabela 116. Zapalenie płuc dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Synflorix® w schemacie 3+1		Synflorix® w schemacie 2+1		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%			
Zapalenie płuc potwierdzone									
<i>FinIP</i>	TVC	25 mies.	209/10273	2,0	201/10054	2,0	1,02 [0,84; 1,23]	0,000 [-0,004; 0,004]	NS
Zapalenie płuc z obecnością zagęszczeń na zdjęciu RTG									
<i>FinIP</i>	TVC	25 mies.	45/10273	0,4	45/10054	0,4	0,98 [0,65; 1,47]	0,000 [-0,002; 0,002]	NS
Zapalenie płuc bez obecności zagęszczeń na zdjęciu RTG									
<i>FinIP</i>	TVC	25 mies.	60/10273	0,6	52/10054	0,5	1,13 [0,78; 1,63]	0,001 [-0,001; 0,003]	NS
Zapalenie płuc z lub bez zagęszczeń na zdjęciu RTG									
<i>FinIP</i>	TVC	25 mies.	105/10273	1,0	97/10054	1,0	1,06 [0,81; 1,39]	0,001 [-0,002; 0,003]	NS

TVC – obejmuje populację wszystkich niemowląt zaszczepionych co najmniej 1 dawką, okres obserwacji rozpoczynał się od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

10.1.3. Ostre zapalenie ucha środkowego

W jednym badaniu klinicznym (*FinIP*) umożliwiającym porównanie skuteczności szczepionki Synflorix® podawanej w schemacie 3+1 oraz w schemacie 2+1 przedstawiono informacje dotyczące liczby niemowląt (rozpoczynających szczepienie w wieku od 6 tyg. do 6 mies.), u których wystąpiło ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ). Wyniki przedstawiono dla 18-miesięcznego okresu obserwacji w kohorcie niemowląt, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki (TVC). Definicję klinicznie potwierdzonego OZUŚ w badaniu *FinIP* przedstawiono w rozdziale 8.3.1.

W pracy *FinIP* raportowano zdarzenia z 1 poziomu pewności diagnozy, czyli przypadki OZUŚ zdiagnozowane przez lekarza na podstawie fińskich wytycznych postępowania i zgłaszane przez opiekuna/rodzica niezależnie od dokumentacji medycznej czy dokumentów pochodzących z innych źródeł.

Na podstawie wyników badania *FinIP* wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi schematami podania szczepionki Synflorix® (3+1 vs 2+1) w odniesieniu do ryzyka:

- OZUŚ potwierdzonego klinicznie (RR=1,01 [0,95; 1,07]),
- klinicznie potwierdzonego nawracającego OZUŚ (RR=0,97 [0,81; 1,17]),
- klinicznie potwierdzonego OZUŚ wymagającego antybiotykoterapii (RR=1,00 [0,94; 1,06]) (Tabela 117).

Tabela 117. OZUŚ dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Synflorix® w schemacie 3+1		Synflorix® w schemacie 2+1		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%			
Klinicznie potwierdzone OZUŚ									
<i>FinIP</i>	TVC	18 mies.	1163/1846	63,0	589/942	62,5	1,01 [0,95; 1,07]	0,005 [-0,03; 0,04]	NS
Klinicznie potwierdzone nawracające OZUŚ									
<i>FinIP</i>	TVC	18 mies.	278/1846	15,1	146/942	15,5	0,97 [0,81; 1,17]	-0,004 [-0,03; 0,02]	NS
Klinicznie potwierdzone OZUŚ wymagające antybiotykoterapii									
<i>FinIP</i>	TVC	18 mies.	1133/1846	61,4	579/942	61,5	1,00 [0,94; 1,06]	-0,001 [-0,04; 0,04]	NS

TVC – obejmuje populację wszystkich niemowląt zaszczepionych co najmniej 1 dawką, okres obserwacji rozpoczął się od przyjęcia 1. dawki w ramach szczepień pierwotnych.

10.2. Ocena immunogenności

10.2.1. Minimalne stężenie ochronne przeciwciał

W obu badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Synflorix® podawanej w schemacie 3+1 oraz w schemacie 2+1 (*FinIP* oraz *Silfverdal* 2009) podano informacje dotyczące liczby niemowląt, u których uzyskano stężenie swoistych przeciwciał wobec 10 serotypów zawartych w szczepionce i 2 serotypów reagujących krzyżowo (6A i 19A) na poziomie wyższym niż 0,2 µg/ml. W obu pracach poziom przeciwciał oznaczano na podstawie zmodyfikowanej metody ELISA (22F-ELISA), dla której wartość 0,2 µg/ml odpowiada wynikowi 0,35 µg/ml uzyskanemu standardową metodą ELISA opracowaną przez WHO. Analizie poddano wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji po szczepieniu pierwotnym (8 miesiąc badania w pracy *FinIP* i 9 miesiąc badania w pracy *Silfverdal* 2009) oraz po szczepieniu uzupełniającym (18 miesiąc w pracy *FinIP*). Wyniki dla krótszego okresu obserwacji (1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym oraz 1 miesiąc po szczepieniu uzupełniającym) przedstawiono w przeglądzie systematycznym będącym częścią raportu HTA dla szczepionki Synflorix®, który został oceniony przez AOTMiT w 2014 roku [22, 23].

Przed podaniem dawki uzupełniającej szczepień przeciwko pneumokokom wskaźniki seroprotekcji (poziom przeciwciał >0,2 µg/ml) wobec serotypów zawartych w szczepionce w większości przypadków przekraczały 90%. Nieco niższe wartości odnotowano w szczególności wobec serotypu 1, 6B i 23F, natomiast wobec serotypów reagujących krzyżowo (6A i 19A) wskaźniki te wahały się w granicach 46,5%-57,4% i 37,3%-42,6% w grupach otrzymujących Synflorix® w schemacie 3+1 i 2+1 odpowiednio.

W grupie stosującej Synflorix® w schemacie 3+1 w porównaniu do grupy Synflorix® w schemacie 2+1 stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie (>0,2 µg/ml) ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym dla większości serotypów z wyjątkiem serotypów 7F, 9V, 18C, a także 6A (w przypadku wyników dla serotypów 1 i 4 w obu pracach stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść schematu 3+1, natomiast w metaanalizie badań brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, co wynika z heterogeniczności wyników obu badań) (Tabela 118).

Tabela 118. Minimalne stężenie ochronne przeciwciał (>0,2 µg/ml) przed szczepieniem uzupełniającym (8-9 miesiąc badania) dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix® w schemacie 3+1		Synflorix® w schemacie 2+1		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Anty-1								
<i>FinIP</i>	8 miesiąc	181/202	89,6	169/209	80,9	1,11 [1,02; 1,21]	0,09 [0,02; 0,16]	12 [7; 53]

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix® w schemacie 3+1		Synflorix® w schemacie 2+1		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Silfverdal 2009	9 miesiąc	101/147	68,7	77/149	51,7	1,33 [1,10; 1,62]	0,17 [0,06; 0,28]	6 [4; 18]
Wynik metaanalizy	8-9 miesiąc	282/349	80,8	246/358	68,7	1,19 [0,98; 1,45]	0,12 [0,04; 0,20]	9 [5; 28]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,750103 (df = 1) P = 0,0528								
Anty-4								
<i>FinIP</i>	8 miesiąc	201/203	99,0	199/209	95,2	1,04 [1,01; 1,08]	0,04 [0,01; 0,08]	27 [13; 153]
Silfverdal 2009	9 miesiąc	137/149	91,9	120/152	78,9	1,16 [1,06; 1,29]	0,13 [0,05; 0,21]	8 [5; 20]
Wynik metaanalizy	8-9 miesiąc	338/352	96,0	319/361	88,4	1,10 [0,94; 1,27]	0,08 [-0,04; 0,19]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 8,803411 (df = 1) P = 0,003								
Anty-5								
<i>FinIP</i>	8 miesiąc	197/201	98,0	198/209	94,7	1,035 [0,996; 1,08]	0,03 [-0,004; 0,07]	NS
Silfverdal 2009	9 miesiąc	133/149	89,3	121/148	81,8	1,09 [0,99; 1,21]	0,08 [-0,01; 0,16]	NS
Wynik metaanalizy	8-9 miesiąc	330/350	94,3	319/357	89,4	1,06 [1,01; 1,10]	0,05 [0,01; 0,09]	20 [12; 91]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,674337 (df = 1) P = 0,1957								
Anty-6B								
<i>FinIP</i>	8 miesiąc	182/203	89,7	173/209	82,8	1,08 [1,003; 1,18]	0,07 [0,002; 0,14]	15 [8; 481]
Silfverdal 2009	9 miesiąc	111/148	75,0	101/154	65,6	1,14 [0,99; 1,33]	0,09 [-0,01; 0,20]	NS
Wynik metaanalizy	8-9 miesiąc	293/351	83,5	274/363	75,5	1,11 [1,03; 1,19]	0,08 [0,02; 0,14]	13 [8; 46]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,467726 (df = 1) P = 0,494								
Anty-7F								
<i>FinIP</i>	8 miesiąc	202/202	100,0	204/209	97,6	1,02 [0,999; 1,06]	0,02 [0,005; 0,06]	42 [19; 201]
Silfverdal 2009	9 miesiąc	146/149	98,0	135/151	89,4	1,10 [1,04; 1,18]	0,09 [0,03; 0,15]	12 [7; 30]
Wynik metaanalizy	8-9 miesiąc	348/351	99,1	339/360	94,2	1,06 [0,97; 1,15]	0,05 [-0,02; 0,13]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 7,139979 (df = 1) P = 0,0075								
Anty-9V								
<i>FinIP</i>	8 miesiąc	201/203	99,0	203/209	97,1	1,02 [0,99; 1,06]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS
Silfverdal 2009	9 miesiąc	142/149	95,3	133/153	86,9	1,10 [1,02; 1,19]	0,08 [0,02; 0,15]	12 [7; 49]
Wynik metaanalizy	8-9 miesiąc	343/352	97,4	336/362	92,8	1,05 [0,96; 1,15]	0,05 [-0,03; 0,13]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 5,981745 (df = 1) P = 0,0145								
Anty-14								
<i>FinIP</i>	8 miesiąc	198/202	98,0	197/209	94,3	1,04 [1,00; 1,09]	0,04 [0,00; 0,08]	27 [13; 5 435]
Silfverdal 2009	9 miesiąc	147/149	98,7	140/151	92,7	1,06 [1,02; 1,13]	0,06 [0,02; 0,11]	17 [9; 65]

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix® w schemacie 3+1		Synflorix® w schemacie 2+1		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Wynik metaanalizy	8-9 miesiąc	345/351	98,3	337/360	93,6	1,05 [1,02; 1,08]	0,05 [0,02; 0,08]	22 [14; 56]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,52914 (df = 1) P = 0,467								
Anty-18C								
<i>FinIP</i>	8 miesiąc	198/202	98,0	204/209	97,6	1,00 [0,97; 1,04]	0,004 [-0,03; 0,04]	NS
Silfverdal 2009	9 miesiąc	144/149	96,6	133/154	86,4	1,12 [1,05; 1,21]	0,10 [0,04; 0,17]	10 [6; 24]
Wynik metaanalizy	8-9 miesiąc	342/351	97,4	337/363	92,8	1,06 [0,93; 1,21]	0,05 [-0,06; 0,17]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 12,236508 (df = 1) P = 0,0005								
Anty-19F								
<i>FinIP</i>	8 miesiąc	200/202	99,0	200/209	95,7	1,04 [1,002; 1,08]	0,03 [0,002; 0,07]	31 [15; 432]
Silfverdal 2009	9 miesiąc	143/149	96,0	140/153	91,5	1,05 [0,99; 1,12]	0,04 [-0,01; 0,10]	NS
Wynik metaanalizy	8-9 miesiąc	343/351	97,7	340/362	93,9	1,04 [1,01; 1,07]	0,04 [0,01; 0,07]	27 [15; 111]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,19208 (df = 1) P = 0,6612								
Anty-23F								
<i>FinIP</i>	8 miesiąc	178/202	88,1	158/209	75,6	1,17 [1,06; 1,28]	0,13 [0,05; 0,20]	8 [6; 20]
Silfverdal 2009	9 miesiąc	116/148	78,4	108/151	71,5	1,10 [0,96; 1,26]	0,07 [-0,03; 0,17]	NS
Wynik metaanalizy	8-9 miesiąc	294/350	84,0	266/360	73,9	1,14 [1,05; 1,23]	0,10 [0,04; 0,16]	10 [7; 24]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,580526 (df = 1) P = 0,4461								
Anty-6A								
<i>FinIP</i>	8 miesiąc	94/202	46,5	78/209	37,3	1,25 [0,99; 1,57]	0,09 [-0,003; 0,19]	NS
Anty-19A								
<i>FinIP</i>	8 miesiąc	116/202	57,4	89/209	42,6	1,35 [1,11; 1,65]	0,15 [0,05; 0,24]	7 [5; 20]

W 18. miesiącu obserwacji (około 10 miesięcy po szczepieniu uzupełniającym) badania *FinIP* w grupie stosującej Synflorix® w schemacie 3+1 w porównaniu do grupy Synflorix® w schemacie 2+1 stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie (>0,2 µg/ml) ochronne przeciwiał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym tylko w przypadku serotypu 1 (87,6% dzieci w grupie Synflorix® 3+1 oraz 76,7% dzieci w grupie Synflorix® 2+1). W przypadku wszystkich innych serotypów szczepionkowych oraz serotypów reagujących krzyżowo (6A i 19A) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego (Tabela 119).

Tabela 119. Minimalne stężenie ochronne przeciwciał (>0,2 µg/ml) po szczepieniu uzupełniającym (18 miesiąc badania) dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1 (*FinIP*)

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix® w schemacie 3+1		Synflorix® w schemacie 2+1		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Serotypy szczepionkowe								
Anty-1	18 miesiąc	162/185	87,6	145/189	76,7	1,14 [1,04; 1,26]	0,11 [0,03; 0,19]	10 [6; 33]
Anty-4		168/185	90,8	170/189	89,9	1,01 [0,94; 1,08]	0,01 [-0,05; 0,07]	NS
Anty-5		176/185	95,1	182/189	96,3	0,99 [0,94; 1,03]	-0,01 [-0,06; 0,03]	NS
Anty-6B		162/185	87,6	158/189	83,6	1,05 [0,96; 1,14]	0,04 [-0,03; 0,11]	NS
Anty-7F		184/185	99,5	189/189	100,0	0,99 [0,97; 1,02]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
Anty-9V		182/185	98,4	185/189	97,9	1,01 [0,97; 1,04]	0,005 [-0,03; 0,04]	NS
Anty-14		184/185	99,5	185/189	97,9	1,02 [0,99; 1,05]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS
Anty-18C		183/185	98,9	189/189	100,0	0,99 [0,96; 1,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS
Anty-19F		183/185	98,9	187/189	98,9	1,00 [0,97; 1,03]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS
Anty-23F		171/185	92,4	169/189	89,4	1,03 [0,97; 1,11]	0,03 [-0,03; 0,09]	NS
Serotypy reagujące krzyżowo								
Anty-6A	18 miesiąc	112/185	60,5	110/189	58,2	1,04 [0,88; 1,23]	0,02 [-0,08; 0,12]	NS
Anty-19A		138/185	74,6	130/189	68,8	1,08 [0,95; 1,24]	0,06 [-0,03; 0,15]	NS

10.2.2. Aktywność opsonofagocytarna (OPA)

W obu badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Synflorix® podawanej w schemacie 3+1 oraz w schemacie 2+1 (*FinIP* oraz Silfverdal 2009) podano informacje dotyczące liczby niemowląt z dodatnim wynikiem testu OPA mierzącego aktywność przeciwciał (wynik ≥8) dla 10 serotypów zawartych w szczepionce i 2 serotypów reagujących krzyżowo (6A i 19A). W pracy Silfverdal 2009 OPA oznaczano metodą HL-60, natomiast w badaniu *FinIP* nie podano szczegółowych informacji dotyczących metody oznaczania OPA. Analizie poddano wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji po szczepieniu pierwotnym (8 miesiąc badania w pracy *FinIP* i 9 miesiąc badania w pracy Silfverdal 2009) oraz po szczepieniu uzupełniającym (18 miesiąc w pracy *FinIP*). Wyniki dla krótszego okresu obserwacji (1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym oraz 1 miesiąc po szczepieniu uzupełniającym) przedstawiono w przeglądzie systematycznym będącym częścią raportu HTA dla szczepionki Synflorix®, który został oceniony przez AOTMiT w 2014 roku [22, 23].

Przed podaniem dawki uzupełniającej szczepień przeciwko pneumokokom odsetek niemowląt z dodatnim wynikiem testu OPA (wynik ≥ 8) wobec serotypów zawartych w szczepionce w grupie Synflorix[®] w schemacie 3+1 wahał się od 15,7% do 100%, natomiast w grupie Synflorix[®] w schemacie 2+1 wahał się w zakresie od 9,6% do 100% w zależności od serotypu. Wskaźniki te dla wszystkich serotypów szczepionkowych oraz dla obu schematów podania szczepienia były wyższe w badaniu *FinIP* w porównaniu z badaniem *Silfverdal* 2009. W przypadku serotypów reagujących krzyżowo (6A i 19A) odsetki dzieci z dodatnim wynikiem testu OPA wynosiły dla serotypu 6A - 63,8% i 59,0% oraz dla serotypu 19A - 23,4% i 12,3% w grupie otrzymującej Synflorix[®] w schemacie 3+1 i 2+1 odpowiednio. W grupie stosującej Synflorix[®] w schemacie 3+1 w porównaniu do grupy Synflorix[®] w schemacie 2+1 stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek dzieci, u których uzyskano dodatni wynik testu OPA dla serotypów pneumokoków: 1, 4, 6B i 19F, a także 19A (w przypadku wyników dla serotypów 14 i 18C w obu pracach stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść schematu 3+1, natomiast w metaanalizie badań brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, co wynika z heterogeniczności wyników obu badań) (Tabela 120).

Tabela 120. Dodatni wynik testu OPA przed szczepieniem uzupełniającym (8-9 miesiąc badania) dla porównania Synflorix[®] w schemacie 3+1 vs Synflorix[®] w schemacie 2+1

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix [®] w schemacie 3+1		Synflorix [®] w schemacie 2+1		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Opsono - 1								
<i>FinIP</i>	8 miesiąc	76/199	38,2	60/205	29,3	1,30 [0,99; 1,72]	0,09 [-0,003; 0,18]	NS
<i>Silfverdal</i> 2009	9 miesiąc	21/134	15,7	13/136	9,6	1,64 [0,87; 3,11]	0,06 [-0,02; 0,14]	NS
Wynik metaanalizy	8-9 miesiąc	97/333	29,1	73/341	21,4	1,36 [1,06; 1,76]	0,08 [0,01; 0,14]	13 [8; 70]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,407753 (df = 1) P = 0,5231								
Opsono - 4								
<i>FinIP</i>	8 miesiąc	158/190	83,2	132/195	67,7	1,23 [1,10; 1,39]	0,15 [0,07; 0,24]	7 [5; 15]
<i>Silfverdal</i> 2009	9 miesiąc	48/114	42,1	41/104	39,4	1,07 [0,78; 1,48]	0,03 [-0,10; 0,16]	NS
Wynik metaanalizy	8-9 miesiąc	206/304	67,8	173/299	57,9	1,19 [1,06; 1,34]	0,11 [0,04; 0,18]	10 [6; 28]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,734788 (df = 1) P = 0,3913								
Opsono - 5								
<i>FinIP</i>	8 miesiąc	139/197	70,6	127/204	62,3	1,13 [0,99; 1,31]	0,08 [-0,01; 0,17]	NS
<i>Silfverdal</i> 2009	9 miesiąc	56/135	41,5	60/133	45,1	0,92 [0,70; 1,21]	-0,04 [-0,15; 0,08]	NS
Wynik metaanalizy	8-9 miesiąc	195/332	58,7	187/337	55,5	1,06 [0,94; 1,21]	0,04 [-0,04; 0,11]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,874813 (df = 1) P = 0,1709								
Opsono - 6B								

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix® w schemacie 3+1		Synflorix® w schemacie 2+1		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
<i>FinIP</i>	8 miesiąc	163/195	83,6	139/191	72,8	1,15 [1,03; 1,28]	0,11 [0,03; 0,19]	10 [6; 39]
Silfverdal 2009	9 miesiąc	72/124	58,1	65/121	53,7	1,08 [0,86; 1,36]	0,04 [-0,08; 0,17]	NS
Wynik metaanalizy	8-9 miesiąc	235/319	73,7	204/312	65,4	1,13 [1,02; 1,25]	0,08 [0,01; 0,15]	13 [7; 74]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,25639 (df = 1) P = 0,6126								
Opsono - 7F								
<i>FinIP</i>	8 miesiąc	199/199	100,0	202/202	100,0	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
Silfverdal 2009	9 miesiąc	104/126	82,5	75/113	66,4	1,24 [1,07; 1,47]	0,16 [0,05; 0,27]	7 [4; 20]
Opsono - 9V								
<i>FinIP</i>	8 miesiąc	198/198	100,0	198/198	100,0	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
Silfverdal 2009	9 miesiąc	131/134	97,8	115/120	95,8	1,02 [0,97; 1,08]	0,02 [-0,03; 0,07]	NS
Opsono - 14								
<i>FinIP</i>	8 miesiąc	194/198	98,0	178/198	89,9	1,09 [1,04; 1,16]	0,08 [0,04; 0,13]	13 [8; 28]
Silfverdal 2009	9 miesiąc	97/123	78,9	58/102	56,9	1,39 [1,15; 1,70]	0,22 [0,10; 0,34]	5 [3; 11]
Wynik metaanalizy	8-9 miesiąc	291/321	90,7	236/300	78,7	1,22 [0,89; 1,67]	0,14 [-0,02; 0,31]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 10,187213 (df = 1) P = 0,0014								
Opsono - 18C								
<i>FinIP</i>	8 miesiąc	146/195	74,9	118/197	59,9	1,25 [1,09; 1,44]	0,15 [0,06; 0,24]	7 [5; 18]
Silfverdal 2009	9 miesiąc	62/126	49,2	30/122	24,6	2,00 [1,41; 2,88]	0,25 [0,13; 0,36]	5 [3; 8]
Wynik metaanalizy	8-9 miesiąc	208/321	64,8	148/319	46,4	1,54 [0,95; 2,50]	0,19 [0,10; 0,28]	6 [4; 11]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 6,418679 (df = 1) P = 0,0113								
Opsono - 19F								
<i>FinIP</i>	8 miesiąc	165/198	83,3	135/204	66,2	1,26 [1,12; 1,42]	0,17 [0,09; 0,25]	6 [4; 12]
Silfverdal 2009	9 miesiąc	105/134	78,4	83/130	63,8	1,23 [1,05; 1,45]	0,15 [0,04; 0,25]	7 [4; 28]
Wynik metaanalizy	8-9 miesiąc	270/332	81,3	218/334	65,3	1,25 [1,14; 1,37]	0,16 [0,10; 0,23]	7 [5; 11]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,066823 (df = 1) P = 0,796								
Opsono - 23F								
<i>FinIP</i>	8 miesiąc	154/191	80,6	138/202	68,3	1,18 [1,05; 1,33]	0,12 [0,04; 0,21]	9 [5; 28]
Silfverdal 2009	9 miesiąc	96/133	72,2	83/112	74,1	0,97 [0,84; 1,14]	-0,02 [-0,13; 0,09]	NS
Wynik metaanalizy	8-9 miesiąc	250/324	77,2	221/314	70,4	1,08 [0,89; 1,30]	0,06 [-0,08; 0,20]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,853964 (df = 1) P = 0,0496								
Opsono - 6A								

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix® w schemacie 3+1		Synflorix® w schemacie 2+1		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
<i>FinIP</i>	8 miesiąc	120/188	63,8	115/195	59,0	1,08 [0,92; 1,27]	0,05 [-0,05; 0,15]	NS
Opsono - 19A								
<i>FinIP</i>	8 miesiąc	46/197	23,4	25/204	12,3	1,91 [1,23; 2,97]	0,11 [0,04; 0,19]	10 [6; 28]

W 18 miesiącu obserwacji (około 10 miesięcy po szczepieniu uzupełniającym) badania *FinIP* w grupie stosującej Synflorix® w schemacie 3+1 w porównaniu do grupy Synflorix® w schemacie 2+1 stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek dzieci, u których uzyskano dodatni wynik testu OPA dla serotypów pneumokoków: 1, 4, 5 oraz 23F. W przypadku pozostałych 6 serotypów szczepionkowych oraz serotypów reagujących krzyżowo (6A i 19A) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego (Tabela 121).

Tabela 121. Dodatni wynik testu OPA po szczepieniu uzupełniającym (18 miesiąc badania) dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1 (*FinIP*)

Przeciwciała	Okres obserwacji	Synflorix® w schemacie 3+1		Synflorix® w schemacie 2+1		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Serotypy szczepionkowe								
Opsono - 1	18 miesiąc	98/184	53,3	68/187	36,4	1,46 [1,16; 1,86]	0,17 [0,07; 0,27]	6 [4; 15]
Opsono - 4		127/172	73,8	114/181	63,0	1,17 [1,02; 1,36]	0,11 [0,01; 0,20]	10 [5; 89]
Opsono - 5		139/179	77,7	123/187	65,8	1,18 [1,04; 1,35]	0,12 [0,03; 0,21]	9 [5; 38]
Opsono - 6B		129/179	72,1	108/173	62,4	1,15 [0,998; 1,34]	0,10 [-0,002; 0,19]	NS
Opsono - 7F		183/183	100,0	186/186	100,0	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
Opsono - 9V		180/181	99,4	183/185	98,9	1,01 [0,98; 1,03]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS
Opsono - 14		175/180	97,2	174/182	95,6	1,02 [0,97; 1,07]	0,02 [-0,03; 0,06]	NS
Opsono - 18C		148/179	82,7	147/179	82,1	1,01 [0,91; 1,11]	0,01 [-0,07; 0,09]	NS
Opsono - 19F		155/181	85,6	151/187	80,7	1,06 [0,97; 1,17]	0,05 [-0,03; 0,13]	NS
Opsono - 23F		137/174	78,7	118/181	65,2	1,21 [1,06; 1,38]	0,14 [0,04; 0,23]	8 [5; 24]
Serotypy reagujące krzyżowo								
Opsono - 6A	18 miesiąc	87/179	48,6	87/167	52,1	0,93 [0,76; 1,15]	-0,03 [-0,14; 0,07]	NS
Opsono - 19A		52/182	28,6	37/181	20,4	1,40 [0,97; 2,02]	0,08 [-0,01; 0,17]	NS

10.3. Ocena bezpieczeństwa

10.3.1. Zgony

W obu badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Synflorix® podawanej w schemacie 3+1 oraz w schemacie 2+1 podano informacje dotyczące liczby zgonów, które raportowano w badaniach. W pracy Silfverdal 2009 nie odnotowano zgonu w żadnej z porównywanych grup w okresie obserwacji wynoszącym 10 miesięcy. W badaniu *FinIP* w obu grupach odnotowano natomiast po 4 przypadki zgonów, z których żaden nie został oceniony jako związany ze szczepieniem. W pracy tej nie wykazano istotnych statycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonów (RR=1,08 [0,30; 3,94]) (Tabela 122).

Tabela 122. Zgony dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix® w schemacie 3+1		Synflorix® w schemacie 2+1		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
<i>FinIP</i>	25 mies.	4*/8427	0,05	4*/9112	0,04	1,08 [0,30; 3,94]	0,000 [-0,001; 0,001]	NS
Silfverdal 2009	10 mies.	0/176	0,0	0/175	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0

* - żadnego ze zgonów nie oceniono jako możliwie związanego ze szczepieniem

10.3.2. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

W obu badaniach klinicznych podano informacje o liczbie osób utraconych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W żadnej z prac nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego. Synteza ilościowa wyników 2 badań dla okresu obserwacji wynoszącego 10-18 miesięcy również nie wykazała znamienych statystycznie różnic w tym zakresie pomiędzy szczepionką Synflorix® podawaną w schemacie 3+1 a szczepionką Synflorix® podawaną w schemacie 2+1 (RR=1,49 [0,61; 3,69]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 123, Rysunek 51).

Rysunek 51. Utrata z powodu AE/NOP dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1

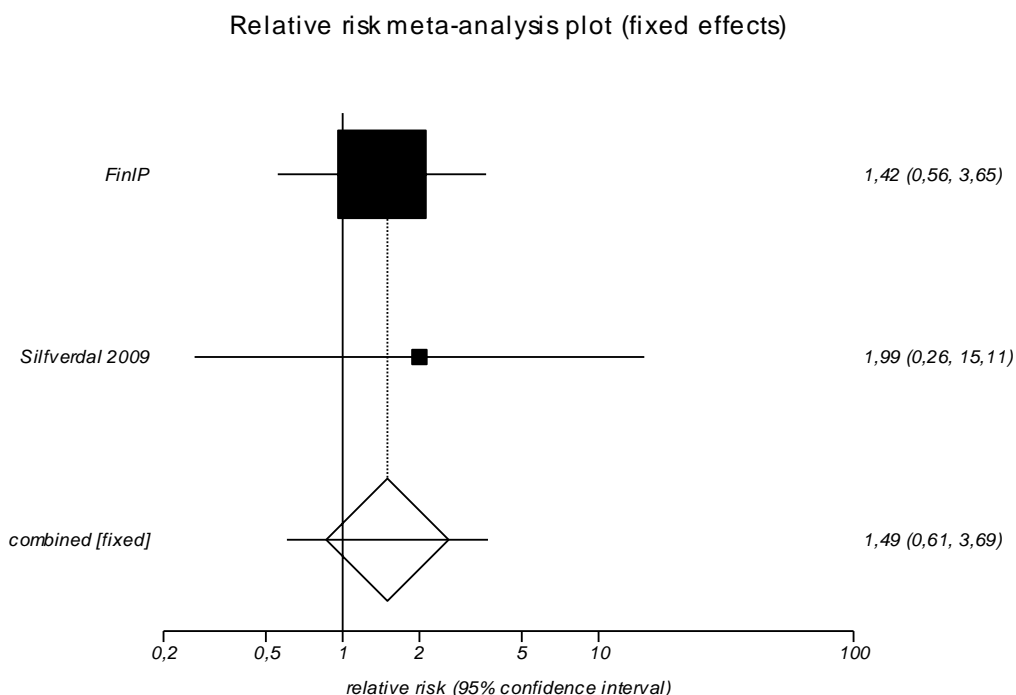


Tabela 123. Utrata z powodu AE/NOP dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix® w schemacie 3+1		Synflorix® w schemacie 2+1		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
<i>FinIP</i>	18 mies.	12/1849	0,6	6/1316	0,5	1,42 [0,56; 3,65]	0,002 [-0,004; 0,007]	NS
Silfverdal 2009	10 mies.	2/176	1,1	1/175	0,6	1,99 [0,26; 15,11]	0,01 [-0,02; 0,04]	NS
Wynik metaanalizy	10-18 mies.	14/2025	0,7	7/1491	0,5	1,49 [0,61; 3,69]	0,002 [-0,003; 0,007]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,064349 (df = 1) P = 0,7998								

10.3.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W obu badaniach klinicznych podano również informacje dotyczące liczby osób, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. W pracy *FinIP* przedstawiono wyniki dla dwóch okresów obserwacji 18-miesięcznego i 25-miesięcznego. W dłuższym okresie obserwacji i przy większej populacji zaobserwowano mniej SAE, niż przy krótszym okresie follow-up i mniej licznej populacji, co wynika zapewne z odmiennego sposobu zbierania danych i celów badania. Głównym celem badania *FinIP* była ocena skuteczności w 25-miesięcznym okresie obserwacji, a ocenę bezpieczeństwa dla tego okresu obserwacji przeprowadzono w oparciu o dane gromadzone w fińskim rejestrze. Głównej oceny bezpieczeństwa w badaniu *FinIP* dokonano w 18-miesięcznym okresie obserwacji na mniejszej liczebnie populacji w oparciu o dane zbierane we własnym zakresie.

W żadnej z prac uwzględnionych w analizie nie zaobserwowano znamiennej różnicy pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W syntezie ilościowej wyników 2 prac również nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym od 10 do 18 miesięcy (RR=1,20 [0,95; 1,52]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 124, Rysunek 52).

Rysunek 52. SAE dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1

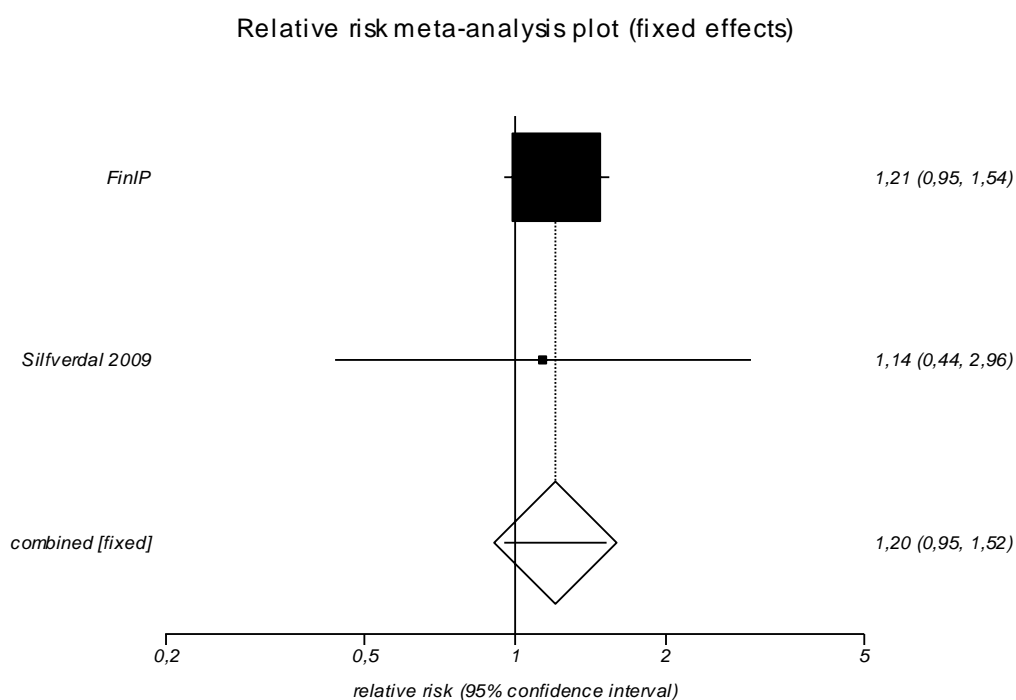


Tabela 124. SAE dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix® w schemacie 3+1		Synflorix® w schemacie 2+1		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
FinIP	18 mies.	163/1849	8,8	96/1316	7,3	1,21 [0,95; 1,54]	0,015 [-0,004; 0,034]	NS
	25 mies.	6/8427	0,1	7/9112	0,1	0,93 [0,33; 2,63]	0,000 [-0,001; 0,001]	NS
Silfverdal 2009	10 mies.	8/176	4,5	7/175	4,0	1,14 [0,44; 2,96]	0,01 [-0,04; 0,05]	NS
Wynik metaanalizy	10-18 mies.	171/2025	8,4	103/1491	6,9	1,20 [0,95; 1,52]	0,014 [-0,003; 0,032]	NS

Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,01393 (df = 1) P = 0,906

W obu badaniach klinicznych podano także informacje dotyczące liczby osób, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ocenione jako związane ze szczepieniem.

W żadnej z prac uwzględnionych w analizie nie zaobserwowano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem. W syntezie ilościowej wyników 2 prac również nie wykazano znamiennej

statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego w okresie obserwacji wynoszącym od 10 do 18 miesięcy (RR=2,99 [0,46; 19,37]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 125, Rysunek 53).

Rysunek 53. SAE związane ze szczepieniem dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1

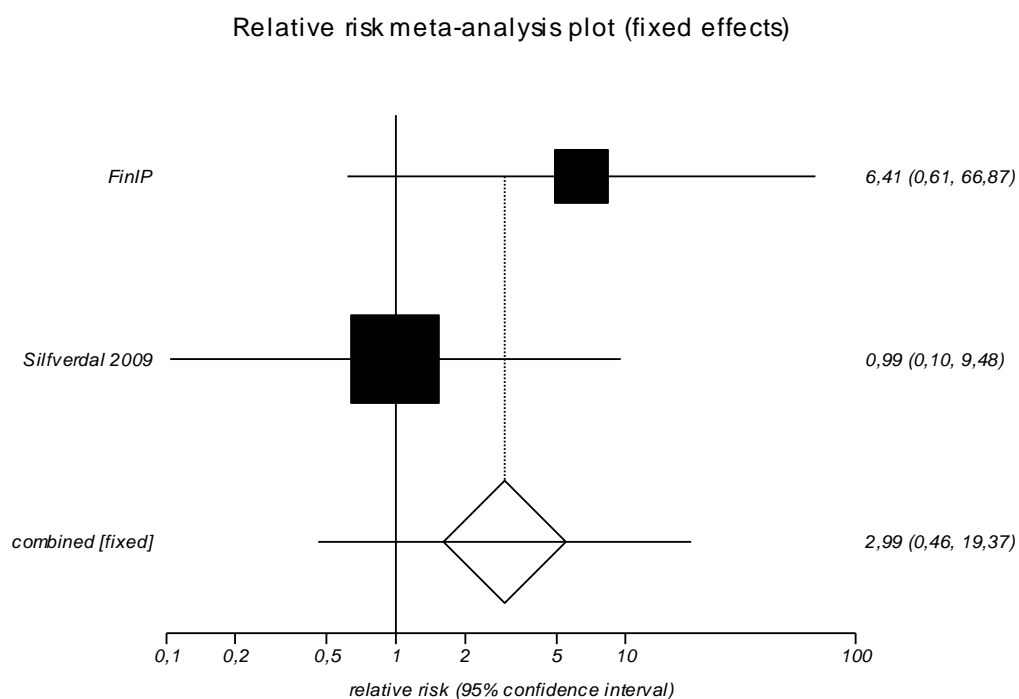


Tabela 125. SAE związane ze szczepieniem dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix® w schemacie 3+1		Synflorix® w schemacie 2+1		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
FinIP	18 mies.	4/1849	0,2	1/859	0,1	6,41 [0,61; 66,87]	0,002 [-0,001; 0,006]	NS
	25 mies.	1/8427	0,01	0/4399	0,0	0,54 [0,07; 4,13]	0,000 [-0,001; 0,000]	NS
Silfverdal 2009	10 mies.	1/176	0,6	1/175	0,6	0,99 [0,10; 9,48]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS
Wynik metaanalizy	25-30 mies.	5/2025	0,2	1/1491	0,1	2,99 [0,46; 19,37]	0,002 [-0,001; 0,005]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,870495 (df = 1) P = 0,3508								

10.3.4. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (NOP)

W obu badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Synflorix® w schemacie 3+1 względem schematu 2+1 podano informacje dotyczące liczby osób, u których wystąpiły spodziewane miejscowe NOP. Poszczególne miejscowe NOP (ból, obrzęk oraz zaczerwienienie) raportowano w okresie do 4 dni po podaniu każdej dawki szczepienia pierwotnego.

Synteza ilościowa wyników badań wykazała, że szczepionka Synflorix® w schemacie 3+1 w porównaniu do grupy stosującej Synflorix® w schemacie 2+1 istotnie statystycznie zwiększa ryzyko zaczerwienienia w miejscu podania (RR=1,07 [1,03; 1,11]). W przypadku bólu, bólu 3. stopnia, zaczerwienienia 3. stopnia, obrzęku oraz obrzęku 3. stopnia nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 126).

Tabela 126. Spodziewane miejscowe NOP po podaniu szczepienia pierwotnego dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix® w schemacie 3+1		Synflorix® w schemacie 2+1		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
ból								
<i>FinIP</i>	4 dni	1163/1846	63,0	790/1302	60,7	1,04 [0,98; 1,10]	0,02 [-0,01; 0,06]	NS
Silfverdal 2009	4 dni	110/176	62,5	92/175	52,6	1,19 [0,99; 1,43]	0,099 [-0,004; 0,20]	NS
Wynik metaanalizy	4 dni	1273/2022	63,0	882/1477	59,7	1,052 [0,997; 1,11]	0,031 [-0,002; 0,06]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,956253 (df = 1) P = 0,1619								
Ból 3 stopnia								
<i>FinIP</i>	4 dni	82/1846	4,4	63/1302	4,8	0,92 [0,67; 1,26]	-0,004 [-0,02; 0,01]	NS
Silfverdal 2009	4 dni	12/176	6,8	14/175	8,0	0,85 [0,41; 1,76]	-0,01 [-0,07; 0,05]	NS
Wynik metaanalizy	4 dni	94/2022	4,6	77/1477	5,2	0,91 [0,68; 1,22]	-0,005 [-0,02; 0,01]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,032463 (df = 1) P = 0,857								
Zaczerwienienie								
<i>FinIP</i>	4 dni	1414/1846	76,6	923/1302	70,9	1,08 [1,04; 1,13]	0,06 [0,03; 0,09]	17 [11; 38]
Silfverdal 2009	4 dni	135/176	76,7	137/175	78,3	0,98 [0,87; 1,10]	-0,02 [-0,10; 0,07]	NS
Wynik metaanalizy	4 dni	1549/2022	76,6	1060/1477	71,8	1,07 [1,03; 1,11]	0,05 [0,02; 0,08]	20 [12; 49]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,532658 (df = 1) P = 0,1115								
Zaczerwienienie 3 stopnia (>30mm)								
<i>FinIP</i>	4 dni	135/1846	7,3	100/1302	7,7	0,95 [0,74; 1,22]	-0,004 [-0,023; 0,015]	NS
Silfverdal 2009	4 dni	6/176	3,4	4/175	2,3	1,49 [0,46; 4,85]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS
Wynik metaanalizy	4 dni	141/2022	7,0	104/1477	7,0	0,97 [0,76; 1,24]	-0,002 [-0,02; 0,015]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,478109 (df = 1) P = 0,4893								
Obrzęk								
<i>FinIP</i>	4 dni	1098/1846	59,5	707/1302	54,3	1,10 [1,03; 1,17]	0,05 [0,02; 0,09]	19 [11; 59]
Silfverdal 2009	4 dni	105/176	59,7	111/175	63,4	0,94 [0,80; 1,11]	-0,04 [-0,14; 0,06]	NS
Wynik metaanalizy	4 dni	1203/2022	59,5	818/1477	55,4	1,04 [0,90; 1,20]	0,02 [-0,06; 0,10]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,852675 (df = 1) P = 0,0912								

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix® w schemacie 3+1		Synflorix® w schemacie 2+1		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Obrzęk 3 stopnia (>30 mm)								
<i>FinIP</i>	4 dni	175/1846	9,5	140/1302	10,8	0,88 [0,71; 1,09]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
Silfverdal 2009	4 dni	16/176	9,1	20/175	11,4	0,80 [0,43; 1,47]	-0,02 [-0,09; 0,04]	NS
Wynik metaanalizy	4 dni	191/2022	9,4	160/1477	10,8	0,87 [0,71; 1,06]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,093932 (df = 1) P = 0,7592								

10.3.5. Spodziewane uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne (NOP)

W obu badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Synflorix® w schemacie 3+1 względem schematu 2+1 podano informacje dotyczące liczby osób, u których wystąpiły spodziewane uogólnione NOP. Poszczególne uogólnione NOP (drażliwość, gorączka, utrata apetytu, ospałość) raportowano w okresie do 4 dni po podaniu każdej dawki szczepienia pierwotnego.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące poszczególnych uogólnionych NOP związanych ze szczepieniem w opinii badacza oraz tych zdarzeń w 3 stopniu nasilenia objawów. W obu pracach (*FinIP*, Silfverdal 2009) pomiaru temperatury dokonywano rektalnie, a gorączkę w 3. stopniu odnotowywano w przypadku przekroczenia temperatury 40°C.

Synteza ilościowa wyników badań wykazała, że szczepionka Synflorix® podawana w schemacie 3+1 w porównaniu do schematu 2+1 istotnie statystycznie zwiększa ryzyko uogólnionych NOP związanych ze szczepieniem takich jak: ospałość (RR=1,07 [1,03; 1,12]), drażliwość (RR=1,07 [1,04; 1,09]), utrata apetytu (RR=1,14 [1,05; 1,23]) oraz gorączka (RR=1,09 [1,01; 1,18]). Również w przypadku drażliwości w 3. stopniu nasilenia objawów odnotowano istotny statystycznie wzrost ryzyka w grupie stosującej Synflorix® w schemacie 3+1 względem schematu 2+1 (Tabela 127).

Tabela 127. Spodziewane uogólnione NOP po podaniu szczepienia pierwotnego dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix® w schemacie 3+1		Synflorix® w schemacie 2+1		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Ospałość związana ze szczepieniem								
<i>FinIP</i>	4 dni	1386/1846	75,1	904/1303	69,4	1,08 [1,04; 1,13]	0,06 [0,03; 0,09]	17 [11; 39]
Silfverdal 2009	4 dni	124/176	70,5	123/175	70,3	1,00 [0,87; 1,15]	0,002 [-0,09; 0,097]	NS
Wynik metaanalizy	4 dni	1510/2022	74,7	1027/1478	69,5	1,07 [1,03; 1,12]	0,05 [0,02; 0,08]	19 [12; 47]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,103581 (df = 1) P = 0,2935								
Ospałość 3 stopnia								

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix® w schemacie 3+1		Synflorix® w schemacie 2+1		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
<i>FinIP</i>	4 dni	18/1846	1,0	13/1303	1,0	0,98 [0,49; 1,96]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS
Silfverdal 2009	4 dni	4/176	2,3	9/175	5,1	0,44 [0,15; 1,33]	-0,03 [-0,08; 0,01]	NS
Wynik metaanalizy	4 dni	22/2022	1,1	22/1478	1,5	0,78 [0,43; 1,41]	-0,003 [-0,01; 0,004]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,311349 (df = 1) P = 0,2522								
Drażliwość związana ze szczepieniem								
<i>FinIP</i>	4 dni	1689/1846	91,5	1114/1303	85,5	1,07 [1,04; 1,10]	0,06 [0,04; 0,08]	16 [11; 26]
Silfverdal 2009	4 dni	147/176	83,5	142/175	81,1	1,03 [0,93; 1,14]	0,02 [-0,06; 0,10]	NS
Wynik metaanalizy	4 dni	1836/2022	90,8	1256/1478	85,0	1,07 [1,04; 1,09]	0,06 [0,03; 0,08]	17 [12; 29]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,583115 (df = 1) P = 0,4451								
Drażliwość 3 stopnia								
<i>FinIP</i>	4 dni	168/1846	9,1	91/1303	7,0	1,30 [1,02; 1,66]	0,021 [0,002; 0,04]	47 [24; 580]
Silfverdal 2009	4 dni	28/176	15,9	18/175	10,3	1,55 [0,90; 2,68]	0,06 [-0,01; 0,13]	NS
Wynik metaanalizy	4 dni	196/2022	9,7	109/1478	7,4	1,34 [1,07; 1,67]	0,02 [0,01; 0,04]	40 [23; 161]
Test heterogeniczności: : Cochran Q = 0,30768 (df = 1) P = 0,5791								
Utrata apetytu związana ze szczepieniem								
<i>FinIP</i>	4 dni	839/1846	45,4	517/1303	39,7	1,15 [1,05; 1,25]	0,06 [0,02; 0,09]	17 [10; 44]
Silfverdal 2009	4 dni	81/176	46,0	75/175	42,9	1,07 [0,85; 1,36]	0,03 [-0,07; 0,13]	NS
Wynik metaanalizy	4 dni	920/2022	45,5	592/1478	40,1	1,14 [1,05; 1,23]	0,06 [0,02; 0,09]	18 [11; 45]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,258908 (df = 1) P = 0,6109								
Utrata apetytu 3 stopnia								
<i>FinIP</i>	4 dni	8/1846	0,4	5/1303	0,4	1,13 [0,39; 3,27]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS
Silfverdal 2009	4 dni	1/176	0,6	5/175	2,9	0,20 [0,03; 1,27]	-0,02 [-0,06; 0,01]	NS
Wynik metaanalizy	4 dni	9/2022	0,4	10/1478	0,7	0,70 [0,28; 1,77]	-0,002 [-0,01; 0,003]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,038803 (df = 1) P = 0,1533								
Gorączka związana ze szczepieniem								
<i>FinIP</i>	4 dni	807/1846	43,7	515/1303	39,5	1,11 [1,02; 1,20]	0,04 [0,01; 0,08]	23 [13; 144]
Silfverdal 2009	4 dni	108/176	61,4	106/175	60,6	1,01 [0,86; 1,20]	0,01 [-0,09; 0,11]	NS
Wynik metaanalizy	4 dni	915/2022	45,3	621/1478	42,0	1,09 [1,01; 1,18]	0,04 [0,01; 0,07]	26 [14,00; 184]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,859554 (df = 1) P = 0,3539								
Gorączka 3 stopnia								
<i>FinIP</i>	4 dni	5/1846	0,3	0/1303	0,0	7,77 [0,76; 79,84]	0,003 [0,00; 0,007]	385 [141; 3 245]
Silfverdal 2009	4 dni	0/176	0,0	0/175	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0

10.3.6. Niespodziewane zdarzenia niepożądane

Występowanie niespodziewanych zdarzeń niepożądanych (raportowanych spontanicznie) oceniano w obu badaniach dla porównania szczepionki Synflorix® podawanej w schemacie 3+1 oraz w schemacie 2+1. W obu pracach przedstawiono liczbę pacjentów, u których wystąpiły niespodziewane zdarzenia niepożądane w okresie 31 dni po szczepieniu pierwotnym, jak również po podaniu dawki uzupełniającej. Ryzyko niespodziewanych zdarzeń niepożądanych ogółem po szczepieniu pierwotnym było istotnie statystycznie wyższe w grupie dzieci szczepionych schematem 3+1 w porównaniu do schematu 2+1 (RR=1,33 [1,24; 1,42]) (Rysunek 54, Tabela 128).

Do niespodziewanych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 10% niemowląt po szczepieniu pierwotnym (3 dawki vs. 2 dawki) należy stwardnienie w miejscu podania szczepionki (*FinIP*: 20,3% vs 15,4%) oraz zapalenie nosogardzieli (Silfverdal 2009: 26,1% vs. 4,9%).

Rysunek 54. Niespodziewane AE po podaniu szczepienia pierwotnego dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1

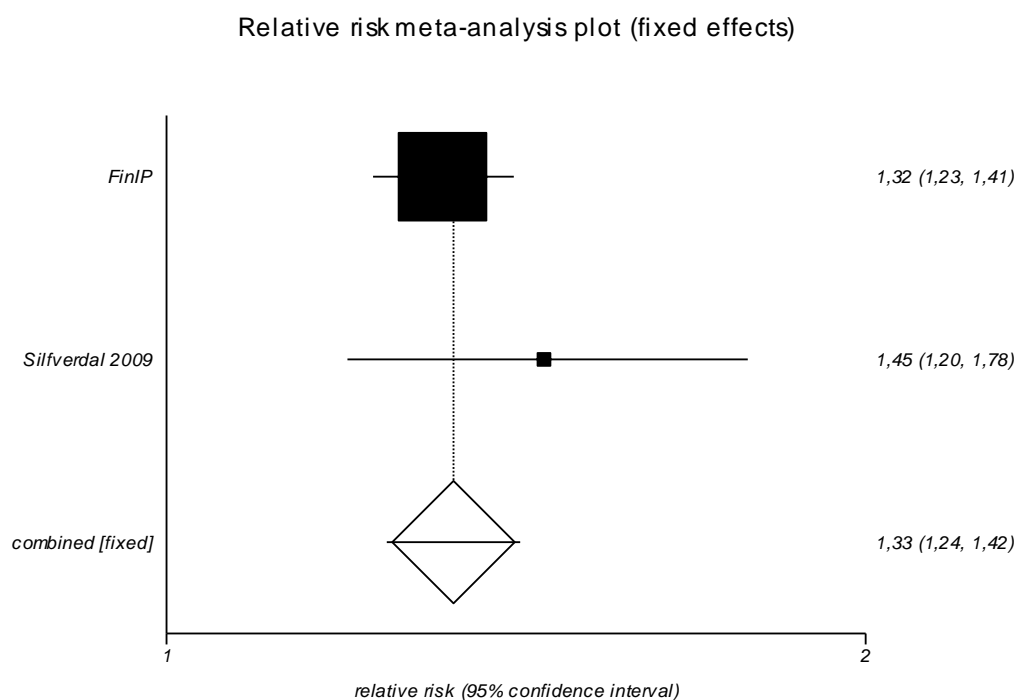


Tabela 128. Niespodziewane AE po podaniu szczepienia pierwotnego dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix® w schemacie 3+1		Synflorix® w schemacie 2+1		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
<i>FinIP</i>	31 dni	1105/1849	59,8	363/1275	28,5	1,32 [1,23; 1,41]	0,14 [0,11; 0,18]	6 [5; 9]
Silfverdal 2009	31 dni	114/176	64,8	78/175	44,6	1,45 [1,20; 1,78]	0,20 [0,10; 0,30]	4 [3; 10]

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix® w schemacie 3+1		Synflorix® w schemacie 2+1		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Wynik metaanalizy	31 dni	1219/2025	60,2	676/1491	45,3	1,33 [1,24; 1,42]	0,15 [0,12; 0,18]	6 [5; 8]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,86897 (df = 1) P = 0,3512								

Ryzyko wystąpienia niespodziewanych zdarzeń niepożądanych ogółem po szczepieniu uzupełniającym było zbliżone w obu grupach (RR=1,00 [0,90; 1,11]) (Rysunek 55, Tabela 129).

Do niespodziewanych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 10% niemowląt po podaniu dawki uzupełniającej należy zapalenie nosogardzieli, które w badaniu Silfverdal 2009 odnotowano u 11,7% dzieci szczepionych schematem 3+1 oraz u 9,2% dzieci, które otrzymały szczepienie zgodnie ze schematem 2+1.

Rysunek 55. Niespodziewane AE po podaniu dawki uzupełniającej dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1

Relative risk meta-analysis plot (fixed effects)

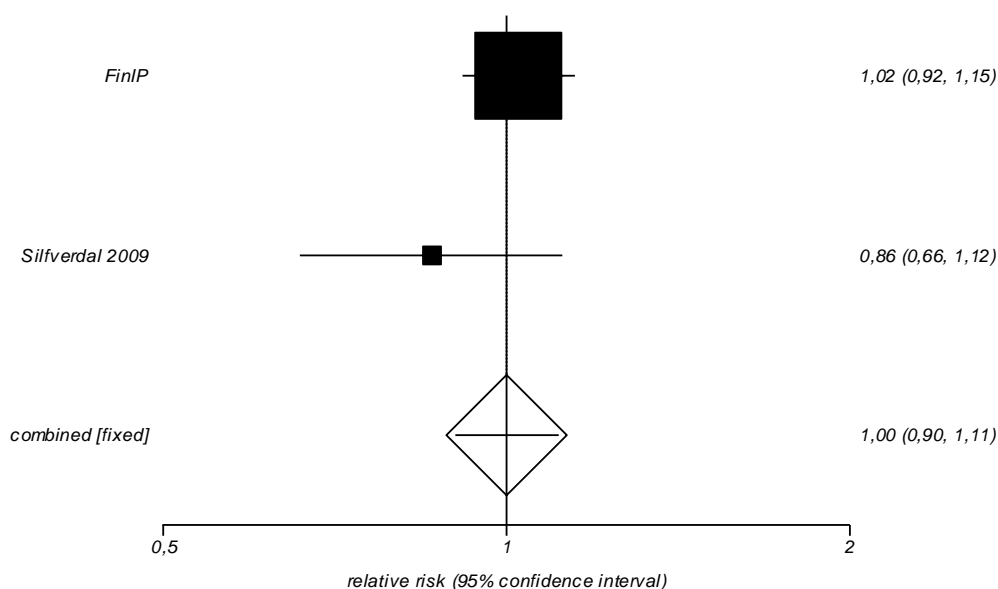


Tabela 129. Niespodziewane AE po podaniu dawki uzupełniającej dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1

Badanie	Okres obserwacji	Synflorix® w schemacie 3+1		Synflorix® w schemacie 2+1		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
<i>FinIP</i>	31 dni	521/1786	29,2	598/1316	45,4	1,02 [0,92; 1,15]	0,01 [-0,03; 0,04]	NS
Silfverdal 2009	31 dni	63/174	36,2	72/171	42,1	0,86 [0,66; 1,12]	-0,06 [-0,16; 0,04]	NS
Wynik metaanalizy	31 dni	584/1960	29,8	435/1446	30,1	1,00 [0,90; 1,11]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,432469 (df = 1) P = 0,2314								

11. Ocena szczepionek przeciwko pneumokokom na podstawie badań postmarketingowych

11.1. Charakterystyka włączonych do analizy badań postmarketingowych

W ramach systematycznego przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 215 doniesień naukowych oceniających efektywność praktyczną szczepionki Synflorix® i szczepionki Prevenar13® po wprowadzeniu na rynek (badania postmarketingowe) w Europie. Spośród odnalezionych badań obserwacyjnych, 37 przeprowadzono w krajach, gdzie stosowana jest lub była wyłącznie szczepionka PCV10, 100 w krajach, gdzie stosuje się/stosowało się szczepionkę PCV13, a 78 prac oceniało skuteczność szczepień w krajach, gdzie obie szczepionki (PCV10 i PCV13) stosowane są równolegle. Odnalezione prace to badania obserwacyjne, najczęściej populacyjne, w których oceniano m.in. częstość występowania chorób wywołanych zakażeniami pneumokokowymi oraz nosicielstwo pneumokoków w okresie przed wprowadzeniem oraz po wprowadzeniu szczepionki PCV do programu szczepień ochronnych w danym kraju lub regionie. Badania obejmowały populację całego kraju lub regionu, albo przedstawiają wyniki z pojedynczych ośrodków/placówek opieki zdrowotnej. Dane dotyczące skróconej charakterystyki wszystkich włączonych prac przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 130. Charakterystyka uwzględnionych w analizie badań postmarketingowych

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja
	<p>II 2015 [157]</p> <p>Podtyp: IVC</p>	<p>Rodzaj badania: ekologiczne</p> <p>Cel: ocena dystrybucji serotypów oraz wrażliwości na antybiotyki u</p>		

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kraj	Badanie / Podtyp	Metodyka/Cel badania	Populacja (okres badania)	Interwencja

* - nie uzyskano dostępu do pełnego tekstu

11.2. Wyszczególnienie dowodów dotyczących skuteczności praktycznej umożliwiających bezpośrednie porównanie PCV10 oraz PCV13

Na chwilę obecną jedynym badaniem, które umożliwia najbardziej wiarygodne porównanie bezpośrednie skuteczności praktycznej szczepionki Synflorix® oraz szczepionki Prevenar13® w odniesieniu do ryzyka IChP, jest populacyjne badanie kohortowe przeprowadzone w Szwecji (kraj o populacji wynoszącej 9,8 mln mieszkańców), gdzie obie szczepionki są stosowane w różnych regionach kraju (ogółem 21 regionów terytorialnych). W Szwecji obie szczepionki stosowane są w schemacie 2+1 (3., 5. i 12. mż.), a decyzję o wyborze szczepionki w danym regionie podejmowały władze lokalne.

Ocenia się, że wyniki przedstawione w innych badaniach, oceniających efekty przed i po zmianie jednej szczepionki na drugą w danym kraju, jak również próby porównania pośredniego pomiędzy wynikami poszczególnych badań, są obciążone zbyt dużym ryzykiem błędu systematycznego. Z tego względu odstąpiono od zestawiania wyników tych badań, prezentując poniżej wyłącznie szczegółowe wyniki badania ze Szwecji.

Analizie poddano dane pochodzące z nadzoru epidemiologicznego, które były zbierane prospektywnie (lekarze i laboratoria obowiązkowo zgłaszają przypadki IChP w Szwecji). Analizie poddano łącznie 16 992 przypadków IChP (przy czym w 95% tych przypadków określono serotyp

pneumokoka odpowiedzialny za zachorowanie) w okresie 11 lat (okres od 2005 roku do 2016 roku) z czego 7 lat po wprowadzeniu szczepionek PCV10/PCV13.

Efekty programu szczepień przeciwko pneumokokom oceniono, porównując zapadalność na IChP w trzech okresach: przed 2007 rokiem (przed rozpoczęciem szczepień przeciwko pneumokokom) oraz w latach 2007–2009 (po rozpoczęciu szczepień PCV7, ale przed PCV-0 i PCV-3) i latach 2013–2016 (po rozpoczęciu szczepień PCV10 lub PCV13). W 2012 roku odsetek dzieci w wieku do 2 lat, które w ramach programu powszechnych szczepień otrzymały 3 dawki szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV7 lub PCV10 albo PCV13) wyniósł 97%.

Wykazano, że zapadalność na IChP zmniejszyła się między rokiem 2005 a 2016 r. u zaszczepionych dzieci (o 68,5%) oraz w całej populacji (o 13,5%), ale nie wśród osób starszych (wzrost o 2%), ze względu na znaczny wzrost liczby serotypów nieszczepionkowych (NVT). W 2016 r. NVT stanowiły 72% przypadków IChP u osób starszych. Ogólne zmniejszenie wskaźnika zachorowalności na IChP po wprowadzeniu szczepionki w porównaniu z okresem przed wprowadzeniem szczepionki nie różniło się istotnie statystycznie między regionami, gdzie stosowano PCV10 lub PCV13, chociaż w 2007 roku odnotowano nieco wyższą zapadalność wśród populacji w regionach stosujących PCV10 (Rysunek 56).

W tabeli poniżej (Tabela 131) przedstawiono ilorazy współczynników zapadalności (IRR) w regionach, w których stosuje się Synflorix® lub Prevenar13® oraz wyniki porównania pomiędzy regionami, w których stosuje się daną szczepionkę. W regionach Szwecji, w których w ramach programu szczepień przeciwko pneumokokom stosowano Prevenar13®, w porównaniu z regionami, w których stosowano Synflorix®, uzyskane wyniki wskazują na podobną zapadalność na IChP niezależnie od serotypu pneumokoka, IChP wywołaną przez serotypy nieszczepionkowe, IChP wywołaną przez serotypy zawarte w PCV7, IChP wywołaną przez serotypy 1,5,7F, IChP wywołaną przez serotyp 6A we wszystkich analizowanych grupach wiekowych. W regionach, w których w ramach programu szczepień przeciwko pneumokokom stosowano Prevenar13®, stwierdzono mniejszą zapadalność na IChP wywołaną przez serotyp 19A we wszystkich analizowanych grupach wiekowych z wyjątkiem dzieci w wieku 0-4 lat, gdzie nie wykazano istotnych różnic pomiędzy regionami. Mniejszą zapadalność na IChP wywołaną przez serotypy specyficzne dla PCV13 (3, 6A, 19A) w regionach stosujących Prevenar13® w porównaniu z tymi, w których stosowano Synflorix®, wykazano jedynie w grupie wiekowej 5-64 lata. Nie stwierdzono żadnego wpływu szczepień PCV10/PCV13 na zapadalność na IChP wywołaną serotypem 3, a w grupie wiekowej ≥ 65 lat zaobserwowano istotnie statystycznie większą zapadalność na IChP wywołaną serotypem 3 w regionach, gdzie stosuje się Prevenar13® w porównaniu do tej obserwowanej w regionach stosujących Synflorix®.

Generalnie można stwierdzić, że ogólny wpływ na zapadalność na IChP w całej populacji nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy regionami niezależnie od zastosowanej w danym regionie

szczepionki. Zapadalność na IChP wywołaną serotypem 6A zmniejszyła się zarówno w regionach, gdzie stosuje się Synflorix®, jak i w regionach, gdzie stosuje się Prevenar13®, natomiast zapadalność na IChP wywołaną serotypem 19A zwiększyła się w regionach stosujących Synflorix®. Wyniki te wskazują na występowanie zjawiska ochrony krzyżowej między serotypami 6B (zawartym w PCV10) a 6A. Nie potwierdzono natomiast tego zjawiska pomiędzy serotypami 19F a 19A. U osób starszych wzrost zapadalności na IChP wywołaną przez serotypy nieszczepionkowe (z wyłączeniem 6C) był wyraźny w regionach stosujących PCV13. Największy efekt szczepień obserwowano w podgrupie najmłodszych dzieci. Wpływ powszechnych szczepień dzieci przeciwko pneumokokom na zapadalność na IChP w populacji osób w wieku ≥65 lat był natomiast ograniczony, głównie ze względu na zwiększenie udziału serotypów nieszczepionkowych.

Rysunek 56. Zapadalność na IChP według grup wiekowych w Szwecji w latach 2005-2016 [188]

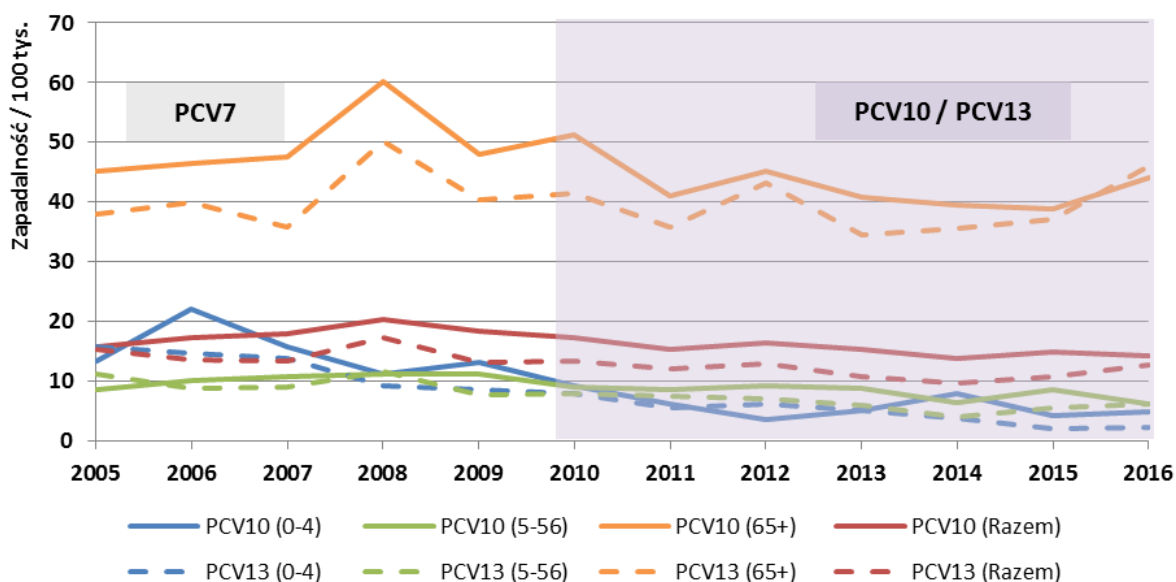


Tabela 131. Porównanie efektów programu szczepień przeciwko pneumokokom z użyciem PCV10 i PCV13 w Szwecji [188]

Punkt końcowy	Przed-PCV10 (2007-2009) vs Po-PCV10 (2013-2016) [IRR (CI95%)]	Przed-PCV13 (2007-2009) vs Po-PCV13 (2013-2016) [IRR (CI95%)]	PCV13 vs PCV10
Populacja ogółem			
IChP niezależnie od typu serologicznego pneumokoka	0,72 [0,67; 0,79]	0,72 [0,67; 0,78]	1,00 [0,89; 1,12]
IChP wywołane przez serotypy zawarte w PCV7	0,11 [0,09; 0,14]	0,09 [0,07; 0,12]	0,84 [0,58; 1,21]
IChP wywołane przez serotypy 1,5,7F	0,33 [0,24; 0,45]	0,36 [0,26; 0,49]	1,08 [0,69; 1,69]
IChP wywołane przez serotypy 3, 6A, 19A	1,20 [0,99; 1,45]	0,93 [0,76; 1,14]	0,79 [0,59; 1,05]
IChP wywołane przez serotyp 3	1,23 [0,95; 1,61]	1,39 [1,07; 1,81]	1,15 [0,79; 1,68]
IChP wywołane przez serotyp 6A	0,15 [0,08; 0,30]	0,16 [0,08; 0,33]	1,10 [0,43; 2,80]
IChP wywołane przez serotyp 19A	3,49 [2,25; 5,42]	0,83 [0,54; 1,27]	0,24 [0,12; 0,45]
IChP wywołane przez serotypy nieszczepionkowe	1,84 [1,59; 2,13]	2,05 [1,71; 2,45]	1,11 [0,88; 1,40]

Punkt końcowy	Przed-PCV10 (2007-2009) vs Po-PCV10 (2013-2016) [IRR (CI95%)]	Przed-PCV13 (2007-2009) vs Po-PCV13 (2013-2016) [IRR (CI95%)]	PCV13 vs PCV10
Populacja 0-4 lat			
IChP niezależnie od typu serologicznego pneumokoka	0,43 [0,27; 0,71]	0,32 [0,20; 0,52]	0,74 [0,37; 1,48]
IChP wywołane przez serotypy zawarte w PCV7	0,09 [0,03; 0,29]	0,03 [0,00; 0,31]	0,37 [0,03; 4,87]
IChP wywołane przez serotypy 1,5,7F	0,00 [0,00; 0,41]	0,00 [0,00; 0,77]	-
IChP wywołane przez serotypy 3, 6A, 19A	0,83 [0,31; 2,24]	0,16 [0,03; 0,81]	0,20 [0,03; 1,39]
IChP wywołane przez serotyp 3	0,61 [0,08; 4,85]	1,55 [0,12; 19,32]	2,52 [0,00; 8,72]
IChP wywołane przez serotyp 6A	0,44 [0,07; 2,66]	0,00 [0,00; 13,0]	-
IChP wywołane przez serotyp 19A	1,67 [0,32; 8,80]	0,00 [0,00; 0,39]	-
IChP wywołane przez serotypy nieszczepionkowe	3,60 [0,82; 15,84]	2,83 [1,00; 8,04]	0,79 [0,14; 4,49]
Populacja 5-64 lat			
IChP niezależnie od typu serologicznego pneumokoka	0,67 [0,59; 0,76]	0,58 [0,51; 0,66]	0,87 [0,73; 1,04]
IChP wywołane przez serotypy zawarte w PCV7	0,11 [0,08; 0,16]	0,10 [0,07; 0,14]	0,92 [0,54; 1,58]
IChP wywołane przez serotypy 1,5,7F	0,30 [0,20; 0,45]	0,33 [0,23; 0,48]	1,12 [0,65; 1,94]
IChP wywołane przez serotypy 3, 6A, 19A	1,50 [1,08; 2,07]	0,75 [0,53; 1,05]	0,50 [0,31; 0,82]
IChP wywołane przez serotyp 3	1,46 [0,95; 2,23]	0,85 [0,55; 1,31]	0,58 [0,32; 1,09]
IChP wywołane przez serotyp 6A	0,11 [0,03; 0,39]	0,04 [0,01; 0,35]	0,40 [0,03; 4,50]
IChP wywołane przez serotyp 19A	5,14 [2,02; 13,13]	1,23 [0,62; 2,42]	0,24 [0,07; 0,83]
IChP wywołane przez serotypy nieszczepionkowe	1,78 [1,37; 2,30]	1,65 [1,29; 2,10]	0,93 [0,64; 1,34]
Populacja ≥65 lat			
IChP niezależnie od typu serologicznego pneumokoka	0,79 [0,71; 0,88]	0,91 [0,81; 1,02]	1,16 [0,99; 1,36]
IChP wywołane przez serotypy zawarte w PCV7	0,11 [0,08; 0,16]	0,09 [0,06; 0,14]	0,81 [0,50; 1,32]
IChP wywołane przez serotypy 1,5,7F	0,46 [0,27; 0,77]	0,51 [0,27; 0,99]	1,12 [0,50; 2,55]
IChP wywołane przez serotypy 3, 6A, 19A	1,06 [0,83; 1,34]	1,15 [0,88; 1,49]	1,09 [0,76; 1,56]
IChP wywołane przez serotyp 3	1,11 [0,78; 1,58]	1,86 [1,31; 2,66]	1,68 [1,10; 2,77]
IChP wywołane przez serotyp 6A	0,14 [0,07; 0,30]	0,23 [0,10; 0,52]	1,65 [0,58; 4,71]
IChP wywołane przez serotyp 19A	3,00 [1,75; 5,13]	0,84 [0,47; 1,52]	0,28 [0,12; 0,64]
IChP wywołane przez serotypy nieszczepionkowe	1,85 [1,53; 2,23]	2,41 [1,91; 3,00]	1,30 [0,98; 1,72]

IRR – iloraz współczynników zapadalności (odpowiada ryzyku względnemu [RR])

11.3. Wyniki badań dla krajów europejskich, w których stosowana była PCV10

Wyniki odnalezionych badań obserwacyjnych prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają skuteczność szczepień przeciwko pneumokokom z zastosowaniem szczepionki PCV10, która została wykazana w ramach badań randomizowanych. Odnalezione badania dotyczą 6 krajów europejskich (Austria, Belgia, Bułgaria, Finlandia, Holandia, Islandia). Skuteczność PCV10 wykazano w odniesieniu do zapobiegania inwazyjnej chorobie pneumokokowej, w tym zapalenia

opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia ucha środkowego, a także zapalenia płuc u dzieci, które zostały poddane szczepieniu. Spadek ten związany był głównie ze zmniejszeniem liczby zachorowań wywołanych przez serotypy zawarte w PCV10.

Dane z Austrii, Finlandii, Holandii oraz Islandii wskazują, że szczepionka PCV10 indukuje odporność zbiorowiskową (efekt populacyjny), istotnie zmniejszając zachorowalność na choroby wywołane pneumokokami (IChP, zapalenie płuc, OZUŚ) u osób, które nie były szczepione przeciwko pneumokokom. W 2 wcześniejszych pracach (Jokinen 2015 [114] i Knol 2015 [116]) nie zaobserwowano również istotnego wzrostu zapadalności na IChP wywołaną serotypami nieszczepionkowymi pneumokoków. W badaniu Knol 2015 [116] podkreśla się, że brak jest jednoznacznych przyczyn tej obserwacji i może być ona związana ze spadkiem zachorowań związanych z serotypem 19A u dzieci i obserwowanym efektem populacyjnym, zmniejszeniem zastępowania serotypów przez serotypy nieszczepionkowe lub czasowymi fluktuacjami. Dane z ostatnich lat wskazują jednak na wzrost zachorowań na IChP i choroby nieinwazyjne wywołane przez serotypy nieszczepionkowe, zwłaszcza u osób starszych, co pokazują wyniki z Belgii [142, 141], Islandii [124], Bułgarii [130], Austrii [126], Holandii [140, 137] oraz Finlandii [127]. W grupie wiekowej dzieci poniżej 5 r.ż. w Holandii częstość zachorowań na IChP wywołaną przez serotypy nieszczepionkowe nie różniła się znacznie przed i po wprowadzeniu PCV10 [140].

Dane z pierwszych lat po wprowadzeniu PCV10 do narodowych programów szczepień ochronnych u dzieci wskazywały na spadek zachorowań związanych z serotypem 19A (Knol 2015 [116], Jokinen 2015 [114]), a w pracy Jokinen 2015 [114] odnotowano dodatkowo spadek zachorowań związanych z serotypem 6A. Ostatnie dane z Finlandii [127] i Austrii [126] wskazują na brak wpływu PCV10 na redukcję IChP wywołaną serotypem 19A u zaszczepionych dzieci. Dane z Austrii wskazują natomiast na nieistotny statystycznie wzrost zachorowań na IChP wywołaną przez serotyp 19A w grupie wiekowej dzieci poniżej 5 r.ż., natomiast w grupie dorosłych w wieku ≥ 50 lat zaobserwowany wzrost zachorowań był znamieny statystycznie. W Finlandii, 6 lat po wprowadzeniu PCV10, gdzie nie stosowano wcześniej powszechnie szczepionki PCV7, nie zaobserwowano redukcji zachorowań netto w przypadku IChP wywołanej serotypem 19A w kohortach urodzeniowych kwalifikujących się do szczepienia (stwierdzono nieistotny statystycznie spadek częstości zachorowań o 26%), nie odnotowano również wpływu PCV10 na redukcję IChP wywołanej tym serotypem u starszych nieszczepionych dzieci.

Najnowsze dane fińskie [127] oraz austriackie [126] potwierdzają wyniki pracy Jokinen 2015 [114], gdzie wykazano skuteczność PCV10 w zapobieganiu inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) wywołanej przez serotyp 6A (ochrona krzyżowa pomiędzy antygenem typu 6B i 6A). Stwierdzono, że PCV10 zapewnia długotrwałą bezpośrednią [126, 127], jak i pośrednią [126] ochronę krzyżową przed IChP wywołaną przez serotyp 6A. Po 8 latach od wprowadzenia PCV10 skuteczność tej

szczepionki w zapobieganiu IChP wywołanej przez serotypy reagujące krzyżowo (6A, 6C, 6D, 7C, 9N, 19A, 23A, 23B) wynosiła od 46% do 78% w zależności od metody oszacowania (w przypadku serotypu 19A skuteczność ta wahała się w granicach 45%-66%) [128].

Dane bułgarskie pokazują, że serotyp 19A i 6A jest częstą przyczyną IChP, jak również chorób nieinwazyjnych po wprowadzeniu PCV10 [130], natomiast w Islandii stwierdzono istotny statystycznie spadek liczby izolatów o serotypie 6A u dorosłych w wieku ≥ 65 lat z podejrzeniem zapalenia płuc [124].

W zakresie nosicielstwa pneumokoków o serotypie 6A i 19A wyniki uzyskane w Belgii, Holandii oraz Islandii są rozbieżne. W Belgii stwierdzono zwiększenie nosicielstwa serotypu 19A i 6A u zdrowych dzieci oraz dzieci z OZUŚ w wieku 6-30 miesięcy [142, 141]. Z kolei dane islandzkie pokazują, że po wprowadzeniu PCV10 nosicielstwo serotypu 19A i 6A spadło, w przypadku serotypu 19A spadek ten nie był znamieny statystycznie, natomiast w przypadku serotypu 6A odnotowano istotny statystycznie spadek nosicielstwa u starszych dzieci niepodlegających obowiązkowi szczepienia [131]. W Holandii również odnotowano spadek nosicielstwa serotypu 19A i 6A u dzieci w wieku 2 lat.

W 6 spośród 36 prac badano poziom nosicielstwa po wprowadzeniu szczepień przeciwko pneumokokom z zastosowaniem PCV10 do narodowego programu szczepień [142, 141, 131, 135, 123, 139]. Odsetek nosicieli pneumokoków wśród dzieci był zbliżony w okresach przed i po wprowadzeniu PCV10 w Islandii, natomiast u dzieci w wieku 2 lat w Holandii odnotowano spadek nosicielstwa pneumokoków z 66% do 48%. W Belgii, dwa lata po zmianie PCV13 na PCV10, nosicielstwo serotypów szczepionkowych utrzymywało się na niskim poziomie u dzieci w ośrodkach opieki dziennej oraz u dzieci z OZUŚ. Zaobserwowano natomiast nieznaczny wzrost nosicielstwa serotypów specyficznych dla PCV13 (3, 6A, 19A), czego nie potwierdzają dane holenderskie [139] i islandzkie [131]. Spadek nosicielstwa serotypów szczepionkowych odnotowano we wszystkich krajach (Belgia, Islandia, Holandia) u zaszczepionych dzieci, jak również u starszych dzieci niepodlegających obowiązkowi szczepienia (Islandia). We wszystkich krajach odnotowano wzrost nosicielstwa serotypów nieszczepionkowych (głównie 23B i 15B w Belgii; 6C, 23B i 11A w Holandii, 6C, 15A, 15B / C, 21, 22F, 23A, 23B, 35F i 35B w Islandii).

Zestawienie najważniejszych wyników i wniosków wszystkich odnalezionych badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną szczepionki PCV10 po wprowadzeniu produktu na rynek europejski przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 132. Badania postmarketingowe w krajach europejskich, w których stosowana była PCV10

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
Belgia	<p>[Redacted content for Belgium]</p>
[Redacted]	<p>[Redacted content for other countries]</p>

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	<p>[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]</p>
[Redacted]	[Redacted]

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted text block]</p>

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań																																	
	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 98%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 30%; height: 12px; margin-left: auto; margin-right: auto;"></div>																																	
	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 98%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 25%; height: 12px; margin-left: auto; margin-right: auto;"></div>																																	
	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 98%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 95%; height: 12px; margin-left: 2%; margin-right: 3%;"></div> <div style="background-color: black; width: 98%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 50%; height: 12px; margin-left: auto; margin-right: auto;"></div>																																	
	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 98%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 98%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 45%; height: 12px; margin-left: auto; margin-right: auto;"></div>																																	
	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 98%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 95%; height: 12px; margin-left: 2%; margin-right: 3%;"></div> <div style="background-color: black; width: 98%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 98%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 98%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 50%; height: 12px; margin-left: auto; margin-right: auto;"></div>																																	
	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 98%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 98%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 98%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 98%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 85%; height: 12px; margin-left: auto; margin-right: 15%;"></div>																																	
	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 98%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 98%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 98%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 98%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 98%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 98%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 98%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 98%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 98%; height: 12px; margin-bottom: 4px;"></div> <div style="background-color: black; width: 55%; height: 12px; margin-left: auto; margin-right: auto;"></div>																																	
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> </tr> <tr> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> </tr> <tr> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> </tr> <tr> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> </tr> <tr> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> </tr> <tr> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> </tr> <tr> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> </tr> <tr> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> </tr> <tr> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> </tr> <tr> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> </tr> <tr> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> <td style="width: 33%; height: 15px;">[redacted]</td> </tr> </table>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]																																
[redacted]	[redacted]	[redacted]																																
[redacted]	[redacted]	[redacted]																																
[redacted]	[redacted]	[redacted]																																
[redacted]	[redacted]	[redacted]																																
[redacted]	[redacted]	[redacted]																																
[redacted]	[redacted]	[redacted]																																
[redacted]	[redacted]	[redacted]																																
[redacted]	[redacted]	[redacted]																																
[redacted]	[redacted]	[redacted]																																
[redacted]	[redacted]	[redacted]																																

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	[Redacted text block]
	[Redacted text block]
	[Redacted text block]
	[Redacted text block]
	[Redacted text block]
	[Redacted text block]
	[Redacted text block]
	[Redacted text block]
	[Redacted text block]
	[Redacted text block]
	[Redacted text block]
	[Redacted text block]
	[Redacted text block]
	[Redacted text block]
	[Redacted text block]
	[Redacted text block]
	[Redacted text block]
	[Redacted text block]
	[Redacted text block]
	[Redacted text block]
	[Redacted text block]
	[Redacted text block]

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań			
	Serotypy zawarte w PCV10	49,1 (162+157)	4,2 (14)	92 [86; 95]
Serotypy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	<p>[Redacted text block]</p>

11.4. Wyniki badań dla krajów europejskich, w których stosowane były PCV10/PCV13

Cztery z 76 odnalezionych prac omawiały skuteczność szczepień przeciwko pneumokokom w wielu krajach europejskich. W Niemczech, Grecji, Hiszpanii i Portugalii wiodącą szczepionką stosowaną na rynku jest PCV13, a udział PCV10 nie przekracza/przekraczał 10%.

Wyniki odnalezionych badań obserwacyjnych prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają skuteczność szczepień przeciwko pneumokokom w krajach europejskich (Szwecja, Niemcy, Cypr, Czechy, Grecja, Portugalia, Hiszpania), w których stosuje się obie szczepionki (PCV10 i PCV13). Skuteczność praktyczną wykazano w odniesieniu do zapobiegania inwazyjnej chorobie pneumokokowej, w tym zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia ucha środkowego, a także zapalenia płuc w grupie docelowej dzieci, które zostały poddane szczepieniu. Skuteczność ochronna szczepień związana była głównie ze znacznym ograniczeniem liczby zachorowań wywołanych przez serotypy szczepionkowe. W grupie starszych osób czy niezaszczepionych dzieci daje się zauważyć spadek zachorowań związanych z serotypami zawartymi w szczepionkach (efekt populacyjny szczepień), ale jest on często niwelowany poprzez wzrost zachorowań związanych z serotypami nieszczepionkowymi (efekt zastępowania serotypów), co dotyczy głównie osób starszych. Zjawisko to obserwowano np. w Szwecji [188].

Wyniki łączne dla krajów europejskich pochodzące z narodowych programów nadzoru pokazują, że po 5 latach stosowania PCV10 i PCV13 w różnych schematach u dzieci częstość IChP wywołana przez pneumokoki niezależnie od serotypu u osób w wieku ≥ 65 lat spadła umiarkowanie o 9%. Znaczne zmniejszenie zachorowań wywołanych przez serotypy zawarte w PCV10/PCV13 (pośredni efekt szczepień u dzieci) zostało zniwelowane przez wzrost zachorowań związanych z serotypami nieszczepionkowymi nie pochodzącym z PCV13. Zaobserwowane wyniki różniły się w zależności od zastosowanej u dzieci szczepionki w danym kraju. W krajach, gdzie stosuje się PCV13 (dane z 6 krajów) zaobserwowano w latach 2009-2015 spadek IChP u starszych osób ogółem o 14%, natomiast w krajach, gdzie stosuje się PCV10 (2 kraje) i krajach gdzie stosowane są obie szczepionki (2 kraje) spadek ten wynosił 1%. W obu przypadkach uzyskane różnice nie były istotne statystycznie. Częstość IChP wywołanej przez serotypy zawarte w PCV10 spadła w obu grupach, natomiast w przypadku IChP wywołanej przez serotypy specyficzne dla PCV13, w krajach stosujących wyłącznie PCV13 odnotowano spadek o 37%, a w krajach stosujących PCV10 wzrost o 50% (wynikający głównie ze wzrostu zachorowań wywołanych przez serotyp 19A; wynik nieistotny statystycznie). Częstość zachorowań wywołanych przez serotyp 3 wahała się w obu grupach i nie wykazano istotnych różnic pomiędzy szczepionkami, ale stwierdzono pewien trend spadkowy w okresie pierwszych 4 lat

w krajach stosujących wyłącznie PCV13, natomiast w krajach stosujących PCV10 wykazano tendencję wzrostową. Częstość zachorowań na IChP wywołaną przez serotypy niezawarte w PCV13 wykazywała podobne trendy w obu grupach [169]. Zastąpienie PCV7 przez szczepionki o wyższej walentności spowodowało znaczny i szybki spadek zachorowań wywołanych przez serotypy zawarte w tych szczepionkach w pierwszych latach ich stosowania zarówno u dzieci kwalifikujących się do szczepienia, jak i w starszych grupach wiekowych (efekt populacyjny). W krajach stosujących PCV10 zaobserwowano wzrost zachorowań wywołanych przez serotypy 19A i 3, choć we Włoszech serotyp 19A odpowiadał za największą liczbę zachorowań pomimo stosowania PCV13. Serotyp 3 stał się jednym z najbardziej rozpowszechnionych serotypów u dorosłych, niezależnie od zastosowanej szczepionki w danym kraju [211]. W krajach stosujących PCV10 odnotowano wyraźny spadek IChP wywołanej przez serotypy zawarte w PCV10, jednak odsetek IChP wywołanej serotypami specyficznymi dla PCV13 pozostawał na wysokim poziomie i wynosił 58–64%, głównie ze względu na serotypy 19A i 3 [212].

Dane w kontekście porównania skuteczności praktycznej PCV10 i PCV13 przedstawiono na przykładzie Szwecji, gdzie obie szczepionki są stosowane w różnych regionach kraju. Wykazano, że ogólny wpływ na częstość występowania IChP w całej populacji nie różnił się istotnie pomiędzy regionami niezależnie od zastosowanej w danym regionie szczepionki. Udział serotypu 6A jako przyczyny zachorowań zmniejszył się w regionach, gdzie stosuje się PCV10, jak i PCV13, podczas gdy udział serotypu 19A zwiększył się w regionach stosujących PCV10. Wyniki te wskazują na występowanie zjawiska ochrony krzyżowej między serotypami 6B (zawartym w PCV10) a 6A. Nie potwierdzono natomiast tego zjawiska pomiędzy serotypami 19F a 19A. Nie stwierdzono żadnego wpływu szczepień PCV10/PCV13 na częstość zachorowań wywołanych serotypem 3, a wzrost częstości zachorowań wywołanych serotypem 3 w regionach stosujących PCV13 był istotnie statystycznie wyższy od tego obserwowanego w regionach stosujących PCV10 w grupie wiekowej ≥ 65 lat. U osób starszych wzrost częstości IChP wywołanej przez serotypy nieszczepionkowe (z wyłączeniem 6C) był bardziej zdecydowany w regionach stosujących PCV13 [188]. Zmniejszenie częstości występowania OZUŚ oraz konieczności zakładania drenu wentylacyjnego w przebiegu OZUŚ było bardziej zdecydowane w regionach stosujących PCV10, aczkolwiek pewne różnice pomiędzy regionami były widoczne już przed wprowadzeniem szczepień [161].

W Niemczech skuteczność co najmniej jednej dawki PCV13 w zapobieganiu IChP wywołanej przez serotyp 3 u dzieci w wieku < 2 lat wynosiła 74%, natomiast w grupie wiekowej 4-56 lat była zerowa [219, 214]. Dodatkowo, pomimo tego w grupie dzieci w wieku < 2 lata serotyp 3 jest najczęstszą przyczyną IChP [217, 215, 216]. W Niemczech, w grupie wiekowej ≥ 65 lat, obserwuje się brak jakiegokolwiek efektu ochronnego szczepień przeciwko IChP wywołanej serotypem 3 (serotyp 3 odpowiada w tej grupie wiekowej za 21% przypadków IChP). Po wprowadzeniu PCV13

zaobserwowano znaczny udział przypadków zapalenia płuc powikłanego parapneumonowym wysiękiem opłucnowym/ropniakiem opłucnej związanych z zakażeniem serotypem 3 w niemieckiej populacji pediatrycznej, w tym duża część otrzymała co najmniej 1 dawkę szczepionki lub była odpowiednio zaszczepiona zgodnie z przyjętym schematem [162]. W latach 2013-2016 połowa przypadków zapalenia płuc u dorosłych wywołanych przez serotypy zawarte w PCV13 było spowodowanych przez serotyp 3 [158]. Po kilkunastu latach stosowania szczepień przeciwko pneumokokom u dzieci w Niemczech wydaje się, że efekt ochrony populacyjnej osiągnął swój limit [217, 215, 216]. Status zaszczepienia jest istotnym statystycznie czynnikiem predykcyjnym. Większość dzieci w wieku <2 lat, u których zdiagnozowano IChP nie została zaszczepiona lub schemat zaszczepienia był niepełny albo opóźniony [192, 214]. W populacji ogólnej w Niemczech osiągnięto maksymalny wpływ szczepienia przeciw pneumokokom w sezonie 2012/13 i widoczne są oznaki odbicia. Serotypy inne niż zawarte w PCV13 stanowiły przyczynę 84,1% przypadków IChP w sezonie 2015/16 [220].

W latach 2012-2013 w Czechach nieco wyższy spadek zachorowań na IChP zaobserwowano u dzieci zaszczepionych szczepionką PCV13 w stosunku do tych zaszczepionych PCV10 (73,5% vs 69,7%), zaobserwowane różnice nie były jednak istotne statystycznie (OR=0,89 [95%CI: 0,34; 2,30]). U dzieci zaszczepionych PCV10 odnotowano istotną statystycznie redukcję zachorowań wywołanych przez serotypy nieszczepionkowe (spadek o 77,9%) między okresami przed i po immunizacji, nie zmieniła się ona natomiast u dzieci szczepionych PCV13 (wzrost o 10,5%). U dzieci zaszczepionych PCV10 w porównaniu do populacji niezaszczepionych wykazano zmniejszenie zachorowań wywołanych przez serotypy nieszczepionkowe (spadek o 82%) [193].

Dane z Grecji wskazują, że po wprowadzeniu PCV10/PCV13 większość przypadków ropniaka parapneumonowego jest związana z zakażeniem serotypem 3, pomimo że znakomita większość dzieci w Grecji szczepiona jest szczepionką PCV13 [208].

W Grecji odnotowano znaczny wzrost udziału zachorowań na ostre zapalenie wyrostka sutkowatego (OZWS) w przebiegu OZUŚ wywołane przez serotyp 19A po wprowadzeniu PCV7. Po wprowadzeniu PCV13 udział zachorowań wywołanych tym serotypem nie zmniejszył się, a izolaty o serotypie 19A cechowały się znaczną opornością na penicylinę (54,5%) i erytromycynę (34,8%) [178].

Dane z krajów o niższej wyszczepialności (sięgającej około 70%), takich jak Portugalia i Hiszpania, uzyskane głównie z okresu, gdzie szczepionki o wyższej walentności nie były powszechnie refundowane tj. do 2015 roku, również wskazują na skuteczność ochronną szczepień przeciwko pneumokokom, która jednak nie była tak wyraźna jak w krajach o wysokiej wyszczepialności. Zarówno w Hiszpanii, jak również w Portugalii PCV13 była szczepionką wiodącą, obejmującą większość rynku. Dane z Portugalii pokazują, że serotypy zawarte w PCV13 pozostawały jako główna przyczyna IChP i zapalenia płuc u dzieci i osób dorosłych. Serotyp 3 był najczęściej wykrywanym

serotypem u dorosłych i dzieci z IChP oraz zapaleniem płuc, a znaczna część przypadków świadczyła o niepowodzeniu szczepienia. Wysoki odsetek zachorowań wywołanych przez inne serotypy szczepionkowe (14, 1, 7F, 19A, 6B u dzieci, a 19A, 14, 7F u dorosłych) może świadczyć o potrzebie zwiększenia wyszczepialności, aby móc uzyskać pełne korzyści ze szczepień [206, 205, 173, 172].

W Hiszpanii wyniki były zbliżone do tych uzyskanych w Portugalii. Pomimo obserwowanych spadków zachorowań wywołanych przez pneumokoki, serotypy szczepionkowe nadal odpowiadają za znaczną ich część, co sugeruje potrzebę zwiększenia wyszczepialności w populacji docelowej w celu zwiększenia ochrony bezpośredniej i pośredniej [157, 152, 156, 171, 155, 185, 149].

Dane z lat 2010-2015 wskazują, że u dorosłych pacjentów najczęściej występującymi serotypami powodującymi IChP były: 3 (12,7%), 19A (8,5%), 8 (7,7%), 7F (6,3%), 1 (4,2%), 6C (4,2%), 11A (4,2%), 22F (4,2%) i 14 (4,0%). Serotypy zawarte w PCV13 (+ serotyp 6C) spowodowały 49,8% przypadków IChP, ze znaczącym spadkiem udziału tych serotypów w okresie 5 lat. Serotypy szczepionkowe spowodowały 53,9% przypadków zapalenia płuc, 58,9% powikłanych przypadków zapalenia płuc, 53,4% IChP u dorosłych <50 lat i 54,7% IChP u pacjentów bez zaburzeń układu odpornościowego [156]. Wśród serotypów najczęściej powodujących IChP w Katalonii w latach 2010-2013 w populacji ogólnej były: 1 (11,7%), 3 (9,3%), 19A (8,8%) i 7F (7,9%), a serotyp 14 był trzecim najczęściej występującym serotypem u dzieci w wieku <2 lat.

W niektórych pracach wskazuje się na brak znacznego wzrostu zachorowań wywołanych przez serotypy nieszczepionkowe w Hiszpanii [157, 180, 201, 155].

Nie stwierdzono spadku zachorowań wywołanych przez serotyp 3, a nawet obserwuje się nieznaczny wzrost udziału zakażeń tym serotypem w ostatnim roku u dorosłych [156]. W pracy Dominguez 2017 nie wykazano skuteczności PCV13 w zapobieganiu zakażeniom wywołanym przez serotyp 3 [154].

W pracy Grau 2016 [165] wykazano, że zastosowanie PCV u dzieci wiązało się ze zmniejszeniem śmiertelności z powodu IChP u dorosłych w wieku 18–64 lat w Katalonii (pośredni efekt szczepień). Na podstawie danych ze Wspólnoty Autonomicznej Madrytu stwierdzono, że u dzieci w wieku <15 lat odsetek zgonów w następstwie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wynosił 5% przed i po wprowadzeniu PCV13 [201].

Wyniki z 23 krajów europejskich wskazują, że wrażliwość izolatów pneumokoka na różne antybiotyki wzrosła w Europie po wprowadzeniu szczepionek o wyższej walentności (PCV10/PCV13) [202]. Dane ze Szwecji wskazują natomiast na wzrost udziału izolatów opornych na penicylinę po wprowadzeniu PCV10/PCV13, który związany był z ekspansją antybiotykoopornych serotypów nieszczepionkowych (głównie 15A i 23B) [188].

Dane z Cypru wskazują, że wskaźnik nosicielstwa był podobny wśród dzieci szczepionych PCV10 i PCV13. Dzieci, które zostały całkowicie lub częściowo zaszczepione PCV13, były o 63% rzadziej

skolonizowane dodatkowymi serotypami PCV13 w porównaniu z dziećmi szczepionymi PCV10, różnica ta nie była jednak istotna statystycznie ($p=0,053$) [168].

Zestawienie najważniejszych wyników i wniosków wszystkich odnalezionych badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną szczepionki PCV10/PCV13 po wprowadzeniu produktów na rynek europejski przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 133. Badania postmarketingowe w krajach europejskich, w których stosowane były PCV10 i PCV13

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	<p>[Redacted text block]</p>
[Redacted]	<p>[Redacted text block]</p>

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	<p>[Redacted text block]</p>

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	<p style="text-align: center;">ozuś</p> <p>Spośród 334 dzieci z ostrym zapaleniem wyrostka sutkowatego (OZWS) S. [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>
[redacted]	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
Niemcy	<p>[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]</p>

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	[Redacted text block 1]
	[Redacted text block 2]
	[Redacted text block 3]
	[Redacted text block 4]
	[Redacted text block 5]
	[Redacted text block 6]
	[Redacted text block 7]
	[Redacted text block 8]
	[Redacted text block 9]
	[Redacted text block 10]
	[Redacted text block 11]
	[Redacted text block 12]
	[Redacted text block 13]
	[Redacted text block 14]
	[Redacted text block 15]
	[Redacted text block 16]
	[Redacted text block 17]
	[Redacted text block 18]
	[Redacted text block 19]
	[Redacted text block 20]
	[Redacted text block 21]
	[Redacted text block 22]
	[Redacted text block 23]
	[Redacted text block 24]
	[Redacted text block 25]
	[Redacted text block 26]
	[Redacted text block 27]
	[Redacted text block 28]
	[Redacted text block 29]
	[Redacted text block 30]
	[Redacted text block 31]
	[Redacted text block 32]
	[Redacted text block 33]
	[Redacted text block 34]
	[Redacted text block 35]
	[Redacted text block 36]
	[Redacted text block 37]
	[Redacted text block 38]
	[Redacted text block 39]
	[Redacted text block 40]
	[Redacted text block 41]
	[Redacted text block 42]
	[Redacted text block 43]
	[Redacted text block 44]
	[Redacted text block 45]
	[Redacted text block 46]
	[Redacted text block 47]
	[Redacted text block 48]
	[Redacted text block 49]
	[Redacted text block 50]
	[Redacted text block 51]
	[Redacted text block 52]
	[Redacted text block 53]
	[Redacted text block 54]
	[Redacted text block 55]
	[Redacted text block 56]
	[Redacted text block 57]
	[Redacted text block 58]
	[Redacted text block 59]
	[Redacted text block 60]
	[Redacted text block 61]
	[Redacted text block 62]
	[Redacted text block 63]
	[Redacted text block 64]
	[Redacted text block 65]
	[Redacted text block 66]
	[Redacted text block 67]
	[Redacted text block 68]
	[Redacted text block 69]
	[Redacted text block 70]
	[Redacted text block 71]
	[Redacted text block 72]
	[Redacted text block 73]
	[Redacted text block 74]
	[Redacted text block 75]
	[Redacted text block 76]
	[Redacted text block 77]
	[Redacted text block 78]
	[Redacted text block 79]
	[Redacted text block 80]
	[Redacted text block 81]
	[Redacted text block 82]
	[Redacted text block 83]
	[Redacted text block 84]
	[Redacted text block 85]
	[Redacted text block 86]
	[Redacted text block 87]
	[Redacted text block 88]
	[Redacted text block 89]
	[Redacted text block 90]
	[Redacted text block 91]
	[Redacted text block 92]
	[Redacted text block 93]
	[Redacted text block 94]
	[Redacted text block 95]
	[Redacted text block 96]
	[Redacted text block 97]
	[Redacted text block 98]
	[Redacted text block 99]
	[Redacted text block 100]

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text block]</p>

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	<p>[Redacted text block]</p>

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	<p>[Redacted content]</p>

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	<p>[Redacted content]</p>

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	<p>[Redacted content]</p>

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	<p>[Redacted content]</p>

11.5. Wyniki badań dla krajów europejskich, w których stosowana była PCV13

Wyniki odnalezionych badań obserwacyjnych prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają skuteczność szczepień przeciwko pneumokokom z zastosowaniem szczepionki PCV13 w 11 krajach europejskich (Wielka Brytania (w tym Anglia, Walia i Szkocja), Irlandia, Węgry, Włochy, Francja, Dania, Polska (Kielce), Norwegia, Rosja, Szwajcaria, Turcja). Skuteczność PCV13 wykazano w odniesieniu do zapobiegania inwazyjnej chorobie pneumokokowej w tym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, zapaleniu ucha środkowego, a także zapaleniu płuc u dzieci, które zostały poddane szczepieniu. PCV13 zapewnia znaczącą ochronę przed zakażeniami wywołanymi przez większość serotypów szczepionkowych, aczkolwiek skuteczność PCV13 w zakresie zapobiegania IChP wywołanej przez serotyp 3 jest oceniana jako wątpliwa. Po wprowadzeniu PCV13 liczba zachorowań wywołanych tym serotypem w wielu krajach utrzymuje się na względnie stałym poziomie lub wzrasta (przykład Anglii, Walii, Węgier, Francji, Danii). Aczkolwiek dane włoskie wskazują na znaczący wpływ PCV13 na zmniejszenie częstości zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i sepsy wywołanych serotypem 3 i mniejszy wpływ na zmniejszenie częstości zapalenia płuc wywołanego tym serotypem [277]. Najnowsze dane z Anglii, obejmujące 8-letni okres stosowania PCV13 (w warunkach dużej wyszczepialności) pokazują, że nie udało się uzyskać pełnej kontroli nad zachorowaniami wywołanymi przez serotyp 19A, ani zmniejszyć jego nosicielstwa. Może to być związane ze zmniejszoną skutecznością ochronną PCV13 w zapobieganiu chorobom wywołanym przez serotyp 19A lub szybsze osłabienie właściwości ochronnych tej szczepionki. U dzieci, które zostały zaszczepione zgodnie ze schematem obserwuje się od 4. roku życia stopniowe zmniejszanie się skuteczności wobec zapobiegania IChP wywołanej przez serotypy uwzględnione w PCV13, w największym stopniu dotyczyło to właśnie serotypu 19A [226]. W Anglii i Walii obok serotypu 3 stanowił on najczęstszą przyczynę IChP u dzieci zaszczepionych PCV13, a w Irlandii był on najczęstszą przyczyną zachorowań u zaszczepionych dzieci [246]. Potwierdzają to również obserwacje z Francji. Dane francuskie wskazują również na brak wpływu PCV13 na zmniejszenie zachorowań wywołanych serotypem 19F. We Francji 80% przypadków IChP u dzieci, które otrzymały co najmniej jedną dawkę PCV13, było spowodowane serotypami 3, 19A i 19F, a wśród dzieci, które zostały zaszczepione zgodnie ze schematem, 66% było spowodowane serotypami 3, 19A i 19F [273]. Na Węgrzech również obserwuje się ponowne pojawienie się serotypu 19F, zarówno wśród nosicieli, jak również w izolatach uzyskanych od osób chorych zakażonych pneumokokami [266]. Dane z Turcji także wskazują na serotyp 19F jako ten najbardziej rozpowszechniony wśród serotypów szczepionkowych u dzieci z IChP.

Niektóre z odnalezionych badań obserwacyjnych potwierdziły, że szczepionka PCV13 indukuje odporność zbiorowiskową (efekt populacyjny), istotnie zmniejszając zachorowalność na choroby wywołane pneumokokami u osób, które nie były szczepione przeciwko pneumokokom. Najnowsze dane z Wielkiej Brytanii pokazują, że silny efekt populacyjny obserwowany w pierwszych latach po wprowadzeniu PCV13 został zniwelowany w latach 2014-2017 z powodu znacznego wzrostu zachorowań wywołanych przez serotypy nieszczepionkowe (zjawisko zastępowania serotypów). We Włoszech efekt odporności zbiorowiskowej po wprowadzeniu PCV13 do kalendarza szczepień u dzieci był słabszy niż oczekiwano, a serotypy 3 i 19A odpowiadały za znaczną część zachorowań na IChP u dorosłych i młodzieży. W Szkocji nie wykazano natomiast pośredniego wpływu szczepień przeciwko pneumokokom na częstość hospitalizacji z powodu zapalenia płuc u dorosłych (zaobserwowano wzrost hospitalizacji z powodu zapalenia płuc u osób starszych). Dane z Francji i Irlandii również wskazują na brak wpływu szczepień u dzieci na częstość zachorowań u dorosłych. Wczesne dane po wprowadzeniu PCV13 z Norwegii i Polski wskazują natomiast na obecność efektu populacyjnego szczepień.

W większości odnalezionych badań wskazuje się na wzrost zachorowań wywołanych przez serotypy nieszczepionkowe po wprowadzeniu PCV13, co ma miejsce głównie u osób dorosłych. W Wielkiej Brytanii po zmianie szczepionki PCV7 na PCV13 obserwuje się znaczny wzrost zachorowań wywołanych przez serotypy nieszczepionkowe, a w szczególności przez serotypy 8, 12F, 9N, które odpowiadały za 40% zachorowań na IChP w sezonie 2016/2017. W populacji ogólnej wskaźnik zapadalności na IChP wywołaną przez serotypy nieszczepionkowe wzrósł dwukrotnie, z poziomu 3,85/100 000 w latach 2000-2006 do 7,97/100 000 w latach 2016/2017. Podobny wzrost wskaźnika zapadalności na IChP wywołaną przez serotypy nieszczepionkowe obserwowano w grupach wiekowych <2 lat (z 6,10 do 12,28/100 000), 2-4 lata (z 1,46 do 3,35/100 000) i ≥65lat (z 9,55 do 22,68/100 000). Niektóre z odnalezionych prac wskazują jednak, że pojawiające się serotypy nieszczepionkowe są mniej inwazyjne i w mniejszym stopniu odporne na antybiotyki.

Zestawienie najważniejszych wyników i wniosków wszystkich odnalezionych badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną szczepionki PCV13 po wprowadzeniu produktu na rynek europejski przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 134. Badania postmarketingowe w krajach europejskich, w których stosowana była PCV13

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text block]</p>

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	<p>[Redacted text block]</p>

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>
	<p>[Redacted text block]</p>

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text block]</p>

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	[Redacted text block 1]
	[Redacted text block 2]
	[Redacted text block 3]
	[Redacted text block 4]
	[Redacted text block 5]
	[Redacted text block 6]
	[Redacted text block 7]
	[Redacted text block 8]
	[Redacted text block 9]
	[Redacted text block 10]
	[Redacted text block 11]
	[Redacted text block 12]
	[Redacted text block 13]
	[Redacted text block 14]
	[Redacted text block 15]
	[Redacted text block 16]
	[Redacted text block 17]
	[Redacted text block 18]
	[Redacted text block 19]
	[Redacted text block 20]
	[Redacted text block 21]
	[Redacted text block 22]
	[Redacted text block 23]
	[Redacted text block 24]
	[Redacted text block 25]
	[Redacted text block 26]
	[Redacted text block 27]
	[Redacted text block 28]
	[Redacted text block 29]
	[Redacted text block 30]
	[Redacted text block 31]
	[Redacted text block 32]
	[Redacted text block 33]
	[Redacted text block 34]
	[Redacted text block 35]
	[Redacted text block 36]
	[Redacted text block 37]
	[Redacted text block 38]
	[Redacted text block 39]
	[Redacted text block 40]
	[Redacted text block 41]
	[Redacted text block 42]
	[Redacted text block 43]
	[Redacted text block 44]
	[Redacted text block 45]
	[Redacted text block 46]
	[Redacted text block 47]
	[Redacted text block 48]
	[Redacted text block 49]
	[Redacted text block 50]
	[Redacted text block 51]
	[Redacted text block 52]
	[Redacted text block 53]
	[Redacted text block 54]
	[Redacted text block 55]
	[Redacted text block 56]
	[Redacted text block 57]
	[Redacted text block 58]
	[Redacted text block 59]
	[Redacted text block 60]
	[Redacted text block 61]
	[Redacted text block 62]
	[Redacted text block 63]
	[Redacted text block 64]
	[Redacted text block 65]
	[Redacted text block 66]
	[Redacted text block 67]
	[Redacted text block 68]
	[Redacted text block 69]
	[Redacted text block 70]
	[Redacted text block 71]
	[Redacted text block 72]
	[Redacted text block 73]
	[Redacted text block 74]
	[Redacted text block 75]
	[Redacted text block 76]
	[Redacted text block 77]
	[Redacted text block 78]
	[Redacted text block 79]
	[Redacted text block 80]
	[Redacted text block 81]
	[Redacted text block 82]
	[Redacted text block 83]
	[Redacted text block 84]
	[Redacted text block 85]
	[Redacted text block 86]
	[Redacted text block 87]
	[Redacted text block 88]
	[Redacted text block 89]
	[Redacted text block 90]
	[Redacted text block 91]
	[Redacted text block 92]
	[Redacted text block 93]
	[Redacted text block 94]
	[Redacted text block 95]
	[Redacted text block 96]
	[Redacted text block 97]
	[Redacted text block 98]
	[Redacted text block 99]
	[Redacted text block 100]

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	<p>[Redacted text block 1]</p>
[Redacted text block 2]	<p>[Redacted text block 3]</p>

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	<p>[Redacted text block 1]</p>
	<p>[Redacted text block 2]</p>
	<p>[Redacted text block 3]</p>

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	[REDACTED]

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	<p>[Redacted text block]</p>

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	<p>[Redacted text block]</p>
[Redacted]	<p>[Redacted text block]</p>
[Redacted]	<p>[Redacted text block]</p>

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
<p style="text-align: center;">█</p>	<p style="text-align: center;">IChP</p> <p>Dane z lat 2005-2014 wskazują, że po wprowadzeniu PCV zachorowalność na █</p> <p>█</p> <p>█</p> <p>█</p> <p>█</p> <p>█</p> <p>█</p> <p style="text-align: center;">█</p> <p>█</p> <p>█</p> <p>█</p> <p>█</p> <p>█</p> <p style="text-align: center;">█</p> <p>█</p> <p>█</p> <p>█</p> <p>█</p> <p>█</p> <p style="text-align: center;">█</p>
<p style="text-align: center;">█</p>	<p style="text-align: center;">█</p> <p>█</p> <p>█</p> <p>█</p> <p>█</p> <p>█</p> <p>█</p> <p style="text-align: center;">█</p> <p>█</p> <p>█</p> <p>█</p> <p>█</p> <p>█</p> <p style="text-align: center;">█</p>

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Kraj	Najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań
	<p>[Redacted text block]</p>

12. Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT ocena bezpieczeństwa powinna być poszerzona szczególnie w przypadku technologii innowacyjnych, technologii często powodujących działania niepożądane, a także technologii powodujących ciężkie lub poważne działania niepożądane [1].

Z uwagi na fakt, iż szczepionka Synflorix® została dopuszczona do obrotu w 2009 roku, a uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej randomizowane badania kliniczne to próby o stosunkowo długim okresie obserwacji, przeprowadzone na bardzo dużej liczebnie próbie i ukierunkowane również na ocenę profilu bezpieczeństwa szczepionek przeciwko pneumokokom (oceniano w nich nie tylko występowanie miejscowych i uogólnionych, spodziewanych i niespodziewanych, zdarzeń niepożądanych po podaniu każdej z dawek szczepienia, ale również raportowano m.in. ciężkie i poważne zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia ocenione jako medycznie istotne lub związane ze szczepieniem), zdecydowano, że poszerzona analiza bezpieczeństwa, oprócz oceny profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Synflorix® opartej na wynikach wszystkich odnalezionych randomizowanych badań klinicznych oraz wynikach systematycznych opracowań wtórnych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej, opierać się będzie przede wszystkim, zgodnie z minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [7], na przedstawieniu informacji na temat bezpieczeństwa (komunikaty/ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii) pochodzących ze stron internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency* - EMA) oraz
- Agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (*Food and Drug Administration* - FDA).

Przeszukano również stronę internetową Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Dodatkowo przedstawiono dane NIZP-PZH dotyczące niepożądanych odczynów poszczepiennych w Polsce dla obu skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom – Synflorix® oraz Prevenar13®.

Analiza została poszerzona dodatkowo o wyniki badań nierandomizowanych, oceniających szczepienia przeciwko pneumokokom w okresie po wprowadzeniu szczepionek na rynek (w niniejszej analizie skupiono się przede wszystkim na wskaźnikach oceniających skuteczność szczepienia, uwzględniono jednak również dane o profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii).

Przedstawiono także dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania szczepionki Synflorix® dostępne w ChPL tego produktu leczniczego.

12.1. Informacje dotyczące bezpieczeństwa szczepionki Synflorix® zawarte w ChPL

W tabeli poniżej (Tabela 135) zestawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania szczepionki przeciwko pneumokokom Synflorix®, dostępne w ChPL tego produktu leczniczego.

Tabela 135. Poszerzona analiza bezpieczeństwa - dane dotyczące bezpieczeństwa zawarte w ChPL Synflorix® [9]

Cecha	Synflorix® [9]
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na którekolwiek białko nośnikowe.</p> <p>Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, podanie szczepionki Synflorix należy odroczyć u pacjentów z ostrą chorobą przebiegającą z gorączką. Łagodna infekcja taka jak przeziębienie nie jest przeciwwskazaniem do zastosowania szczepionki.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Identyfikowalność</u> Należy odnotować nazwę i numer serii podawanego produktu, aby ułatwić identyfikację biologicznych produktów leczniczych.</p> <p><u>Przed rozpoczęciem szczepienia</u> Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zapewnić możliwość właściwego natychmiastowego leczenia i odpowiednią opiekę medyczną na wypadek wystąpienia rzadkich przypadków reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.</p> <p>Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym ≤ 28. tygodnia ciąży), szczególnie dotyczy to dzieci, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego.</p> <p>Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odradzać.</p> <p>Szczepionki Synflorix w żadnym wypadku nie wolno podawać donaczyniowo lub śródskórnie. Nie ma dostępnych danych dotyczących podskórnego podawania szczepionki Synflorix.</p> <p>U dzieci w wieku od 2 lat, po podaniu lub nawet przed podaniem każdej szczepionki, może wystąpić utrata przytomności (omdlenie) jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur, aby uniknąć urazów podczas omdleń.</p> <p>Podobnie jak w przypadku innych szczepionek podawanych domięśniowo, szczepionka Synflorix powinna być ostrożnie stosowana u pacjentów z małopłytkowością lub z innymi zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ u tych osób może wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.</p> <p><u>Informacja o ochronie zapewnianej przez szczepionkę</u> Należy przestrzegać lokalnych zaleceń dotyczących uodporniania przeciwko błonicy, tężcowi i <i>Haemophilus influenzae</i> typu b.</p> <p>Nie ma wystarczających dowodów, że Synflorix zapewnia ochronę przed innymi serotypami pneumokoków niż te zawarte w szczepionce, za wyjątkiem reagującego krzyżowo serotypu 19A, lub przed bezotoczkowymi szczepami <i>Haemophilus influenzae</i>.</p> <p>Synflorix nie zapewnia ochrony przed innymi mikroorganizmami.</p> <p>Tak jak w przypadku innych szczepionek, Synflorix może nie zapewnić wszystkim zaszczepionym ochrony przed inwazyjną chorobą pneumokokową, zapaleniem płuc lub zapaleniem ucha środkowego wywołanym przez serotypy zawarte w szczepionce oraz reagujący krzyżowo serotyp 19A. Dodatkowo, ze względu na fakt, że zapalenie ucha środkowego i zapalenie płuc są wywoływane przez wiele mikroorganizmów innych niż serotypy <i>Streptococcus pneumoniae</i> reprezentowane przez szczepionkę, uważa się, że ogólna ochrona przed tymi chorobami będzie ograniczona i istotnie mniejsza niż ochrona przed chorobą inwazyjną spowodowaną przez serotypy szczepionkowe i serotyp 19A.</p> <p>W badaniach klinicznych Synflorix indukował odpowiedź immunologiczną w stosunku do wszystkich serotypów zawartych w szczepionce, ale poziom tych odpowiedzi różnił się zależnie od serotypu. Czynnościowa odpowiedź immunologiczna w odniesieniu do serotypów 1 i 5 była słabsza niż wobec wszystkich pozostałych serotypów szczepionkowych. Nie wiadomo, czy ta słabsza odpowiedź wobec serotypów 1 i 5 będzie skutkować mniejszą skutecznością szczepionki wobec choroby inwazyjnej, zapalenia płuc lub zapalenia ucha środkowego wywołanych przez te serotypy.</p> <p>Należy stosować schematy dawkowania szczepionki Synflorix odpowiednie do wieku dzieci w</p>

Cecha	Synflorix® [9]
	<p>momencie rozpoczęcia cyklu szczepienia.</p> <p><u>Leczenie immunosupresyjne oraz zaburzenia odporności</u></p> <p>U dzieci z zaburzeniami odporności wynikającymi ze stosowania leków immunosupresyjnych, wad genetycznych, zakażenia wirusem HIV, prenatalnej ekspozycji na leczenie antyretrowirusowe i/lub HIV lub z innych przyczyn odpowiedź immunologiczna na szczepienie może być zmniejszona. Dostępne są dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i immunogenności szczepionki u dzieci zakażonych HIV (bezobjawowo lub z małym nasileniem objawów, zgodnie z klasyfikacją WHO), dzieci z ujemnym wynikiem badania w kierunku HIV, urodzonych przez matki zakażone wirusem HIV, u dzieci z niedokrwiistością sierpowatokrwinkową i u dzieci z zaburzeniami czynności śledziony. Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania oraz immunogenności szczepionki Synflorix w innych grupach pacjentów z zaburzeniami odporności, u których szczepienie należy rozważać indywidualnie w każdym przypadku.</p> <p>Stosowanie skoniugowanej szczepionki pneumokokowej nie zastępuje podania 23-walentnej polisacharydowej szczepionki pneumokokowej u dzieci w wieku ≥ 2 lat z chorobami (takimi jak niedokrwiistość sierpowatokrwinkowa, brak śledziony, zakażenie wirusem HIV, choroby przewlekłe lub inne choroby powodujące zaburzenia odporności), które powodują zwiększone ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej. W przypadkach, kiedy jest to zalecane, dzieci z grup ryzyka w wieku ≥ 24 miesięcy, które otrzymały szczepienie pierwotne szczepionką Synflorix powinny otrzymać 23-walentną polisacharydową szczepionkę pneumokokową. Odstęp pomiędzy podaniem skoniugowanej szczepionki pneumokokowej (Synflorix), a podaniem 23-walentnej polisacharydowej szczepionki pneumokokowej nie powinien być krótszy niż 8 tygodni. Brak dostępnych danych, które pozwoliłyby ustalić, czy zastosowanie polisacharydowej szczepionki pneumokokowej u dzieci szczepionych uprzednio szczepionką Synflorix może skutkować zmniejszeniem odpowiedzi immunologicznej na kolejne dawki polisacharydowej szczepionki pneumokokowej lub skoniugowanej szczepionki pneumokokowej.</p> <p><u>Profilaktycznie podawanie leków przeciwgorączkowych</u></p> <p>Profilaktyczne podawanie leków przeciwgorączkowych przed lub bezpośrednio po szczepieniu może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie poszczepiennych reakcji gorączkowych. Dostępne dane kliniczne dla paracetamolu i ibuprofenu sugerują, że profilaktyczne stosowanie paracetamolu może zmniejszyć częstość występowania gorączki, podczas gdy profilaktyczne stosowanie ibuprofenu wykazało ograniczony wpływ na zmniejszenie częstości występowania gorączki. Dane kliniczne sugerują, że paracetamol może osłabić odpowiedź immunologiczną na Synflorix. Jednakże, znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.</p> <p>Profilaktyczne stosowanie leków przeciwgorączkowych jest zalecane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u wszystkich dzieci otrzymujących Synflorix jednocześnie ze szczepionkami zawierającymi pełnokomórkowy składnik krztuścowy ze względu na zwiększoną częstość występowania reakcji gorączkowych, • u dzieci z zaburzeniami drgawkowymi lub z drgawkami gorączkowymi w wywiadzie. <p>Leczenie przeciwgorączkowe należy podejmować zgodnie z lokalnymi zaleceniami terapeutycznymi.</p>
<p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</p>	<p><u>Stosowanie z innymi szczepionkami</u></p> <p>Synflorix można podawać jednocześnie z następującymi monowalentnymi lub skojarzonymi szczepionkami [w tym DTPa-HBV-IPV/Hib i DTPw-HBV/Hib]: szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi acelularną (DTPa), szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), inaktywowaną szczepionką przeciw polio (IPV), szczepionką przeciw <i>Haemophilus influenzae</i> typu b (Hib), szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi pełnokomórkową (DTPw), szczepionką przeciw odrze, śwince i różyczce (MMR), szczepionką przeciw ospie wietrznej (V), skoniugowaną szczepionką przeciw meningokokom typu C (skoniugowana z CRM₁₉₇ i TT), skoniugowaną szczepionką przeciw meningokokom typu A, C, W-135 i Y (koniugat TT), doustną szczepionką przeciw polio (OPV) i doustną szczepionką przeciw rotawirusom. Różne szczepionki w postaci wstrzyknięć należy zawsze podawać w różne miejsca ciała.</p> <p>W badaniach klinicznych wykazano, że jednoczesne podawanie szczepionek nie miało wpływu na uzyskaną odpowiedź immunologiczną i profil bezpieczeństwa, z wyjątkiem odpowiedzi w odniesieniu do wirusa polio typu 2, w przypadku którego uzyskiwano rozbieżne wyniki w różnych badaniach (seroprotekcja w zakresie od 78 do 100%). Dodatkowo, kiedy jednocześnie podawano skoniugowaną szczepionkę przeciw meningokokom typu A, C, W-135 i Y (koniugat TT) i dawkę uzupełniającą szczepionki Synflorix w drugim roku życia dzieciom, które otrzymały 3 dawki szczepionki Synflorix jako szczepienie pierwotne, stwierdzano niższe średnie geometryczne stężenia (GMCs) i średnie geometryczne mian przeciwciał w teście opsonofagocytozy (OPA GMTs) dla jednego serotypu pneumokokowego (18C). Nie zaobserwowano wpływu jednoczesnego podawania szczepionek na pozostałe dziewięć serotypów pneumokokowych. Obserwowano wzmocnienie odpowiedzi immunologicznej na skoniugowany Hib-TT, antygen błonicy i antygen tężcowy. Nie wiadomo, jakie jest</p>

Cecha	Synflorix® [9]
	<p>znaczenie kliniczne tych obserwacji.</p> <p><u>Podawanie z lekami immunosupresyjnymi do stosowania ogólnego</u></p> <p>Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, można się spodziewać, że u pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnym może nie dojść do wytworzenia prawidłowej odpowiedzi immunologicznej.</p> <p><u>Profilaktyczne zastosowanie leków przeciwgorączkowych</u></p> <p>Dane kliniczne sugerują, że profilaktyczne stosowanie paracetamolu, mające na celu zmniejszenie częstości występowania możliwych poszczepiennych reakcji gorączkowych, może osłabić odpowiedź immunologiczną na szczepionkę Synflorix. Jednakże, znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane.</p>
<p>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</p>	<p>Szczepionka Synflorix nie jest przeznaczona do stosowania u osób dorosłych. Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią, zaś badania dotyczące wpływu na procesy rozrodcze u zwierząt nie były prowadzone.</p>
<p>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn</p>	<p>Nie dotyczy.</p>
<p>Działania niepożądane</p>	<p><i>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</i></p> <p>Ocena bezpieczeństwa szczepionki Synflorix była oparta na badaniach klinicznych, w których podano 63 905 dawek szczepionki Synflorix grupie 22 429 zdrowych dzieci i 137 wcześniaków w ramach szczepienia pierwotnego. Ponadto, 19 466 dzieci i 116 wcześniaków otrzymało dawkę uzupełniającą szczepionki w drugim roku życia. Bezpieczeństwo było także ocenione u 435 uprzednio nie zaszczepionych dzieci w wieku od 2 do 5 lat, z których 285 otrzymało dwie dawki szczepionki Synflorix. We wszystkich tych badaniach podawano szczepionkę Synflorix równocześnie z innymi szczepionkami pediatrycznymi.</p> <p>U niemowląt najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi po szczepieniu pierwotnym były zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i drażliwość, które wystąpiły po podaniu odpowiednio około 41% i 55% wszystkich dawek. Po szczepieniu uzupełniającym najczęstszymi działaniami niepożądanymi były ból w miejscu wstrzyknięcia i drażliwość, które wystąpiły odpowiednio w przypadku około 51% i 53% podanych dawek. Większość tych reakcji wykazywała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i miała charakter przemijający.</p> <p>Nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania lub ciężkości działań niepożądanych po podaniu kolejnych dawek szczepienia pierwotnego.</p> <p>Miejscowa reaktoogenność po szczepieniu pierwotnym była podobna u niemowląt <12 miesięcy i u dzieci >12 miesięcy, z wyjątkiem bólu w miejscu podania, którego częstość występowania rosła z wiekiem: ból był zgłaszany u ponad 39% niemowląt <12 miesięcy i u ponad 58% dzieci >12 miesięcy.</p> <p>Po szczepieniu uzupełniającym, u dzieci >12 miesięcy bardziej prawdopodobne jest wystąpienie reakcji w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do występowania tych reakcji u niemowląt podczas szczepienia pierwotnego szczepionką Synflorix.</p> <p>Po szczepieniu wychwytyjącym (catch-up) u dzieci w wieku 12 do 23 miesięcy pokrzywka była zgłaszana częściej (niezbyt często), w porównaniu z częstością występowania u dzieci podczas szczepienia pierwotnego i uzupełniającego.</p> <p>Reaktoogenność była większa u dzieci otrzymujących jednocześnie szczepionki zawierające pełnokomórkowy składnik krztuścowy. W badaniu klinicznym dzieci otrzymywały albo szczepionkę Synflorix (N=603), albo 7-walentną szczepionkę Prevenar (N=203) jednocześnie ze szczepionką DTPw. Po szczepieniu pierwotnym odnotowano wystąpienie gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i $>39^{\circ}\text{C}$ odpowiednio u 86,1% i 14,7% dzieci, którym podano Synflorix oraz u 82,9% i 11,6% dzieci zaszczepionych 7-walentną szczepionką Prevenar.</p> <p>W badaniach klinicznych porównawczych, częstość miejscowych i ogólnych działań niepożądanych zgłaszanych w ciągu 4 dni po każdej dawce szczepionki Synflorix była zbliżona do częstości działań niepożądanych po podaniu 7-walentnej szczepionki Prevenar.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p>Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Synflorix oceniano u 83 niemowląt z dodatnim wynikiem badania w kierunku HIV (HIV+/+) (z zakażeniem bezobjawowym lub o małym nasileniu objawów, zgodnie z klasyfikacją WHO), 101 niemowląt z ujemnym wynikiem badania w kierunku HIV, urodzonych</p>

Cecha	Synflorix® [9]																																																										
	<p>przez matki zakażone wirusem HIV (HIV+/-) i 50 niemowląt z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (SCD), które otrzymały szczepienie pierwotne. Spośród tych niemowląt dawkę uzupełniającą otrzymało odpowiednio 76, 96 i 49 niemowląt. Bezpieczeństwo szczepionki Synflorix oceniano także u 50 dzieci z SCD, które rozpoczęły szczepienie w wieku 7-11 mies. i wszystkie otrzymały dawkę uzupełniającą oraz u 50 dzieci z SCD, które rozpoczęły szczepienie w wieku 12-23 mies. Wyniki badań wskazują na zbliżoną reaktożność i profil bezpieczeństwa szczepionki Synflorix w grupach ryzyka i u zdrowych dzieci.</p> <p><u>Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych</u></p> <p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.</p> <p><u>Lista działań niepożądanych w formie tabelarycznej</u></p> <p>Działania niepożądane (dla wszystkich grup wiekowych) uznane za co najmniej prawdopodobnie związane ze szczepieniem podzielono na grupy według częstości występowania.</p> <p>Częstość występowania podano jako: Bardzo często: ($\geq 1/10$); Często: ($\geq 1/100$ do $<1/10$); Niezbyt często: ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$); Rzadko: ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$); Bardzo rzadko: ($<1/10\ 000$) Kolejność działań niepożądanych w każdej grupie częstości uwzględnia zmniejszający się stopień ciężkości działań niepożądanych.</p>																																																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Klasyfikacja układów i narządów</th> <th>Częstość</th> <th>Działania niepożądane</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Dane z badań klinicznych</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia układu immunologicznego</td> <td>Rzadko</td> <td>Reakcje alergiczne (takie jak wyprysk, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry)</td> </tr> <tr> <td>Bardzo rzadko</td> <td>Obrzęk naczynioruchowy</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</td> <td>Bardzo często</td> <td>Utrata łaknienia</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia psychiczne</td> <td>Bardzo często</td> <td>Drażliwość</td> </tr> <tr> <td>Niezbyt często</td> <td>Nietypowy płacz</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia układu nerwowego</td> <td>Bardzo często</td> <td>Senność</td> </tr> <tr> <td>Rzadko</td> <td>Drgawki (w tym drgawki gorączkowe)</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia naczyniowe</td> <td>Bardzo rzadko</td> <td>Choroba Kawasaki</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</td> <td>Niezbyt często</td> <td>Bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (≤ 28 tygodnia ciąży)</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia żołądka i jelit</td> <td>Niezbyt często</td> <td>Biegunka, wymioty</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</td> <td>Niezbyt często</td> <td>Wysypka</td> </tr> <tr> <td>Rzadko</td> <td>Pokrzywka</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</td> <td>Bardzo często</td> <td>Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ mierzona w odbytnicy (wiek do 2 lat), ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia</td> </tr> <tr> <td>Często</td> <td>Gorączka $>39^{\circ}\text{C}$ mierzona w odbytnicy (wiek <2 lat), reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak stwardnienie</td> </tr> <tr> <td>Niezbyt często</td> <td>Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak krwiak, krwawienie i guzek</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><i>Dodatkowe działania niepożądane raportowane po szczepieniu uzupełniającym w ramach szczepienia podstawowego i/lub po podaniu dawki catch-up:</i></td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia układu nerwowego</td> <td>Niezbyt często</td> <td>Ból głowy (wiek 2 do 5 lat)</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia żołądka i jelit</td> <td>Niezbyt często</td> <td>Nudności (wiek 2 do 5 lat)</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia ogólne i</td> <td>Często</td> <td>Gorączka mierzona w odbytnicy $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (wiek 2 do 5 lat)</td> </tr> </tbody> </table>		Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane	Dane z badań klinicznych			Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje alergiczne (takie jak wyprysk, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry)	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Utrata łaknienia	Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Drażliwość	Niezbyt często	Nietypowy płacz	Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność	Rzadko	Drgawki (w tym drgawki gorączkowe)	Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Choroba Kawasaki	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (≤ 28 tygodnia ciąży)	Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Biegunka, wymioty	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka	Rzadko	Pokrzywka	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ mierzona w odbytnicy (wiek do 2 lat), ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	Często	Gorączka $>39^{\circ}\text{C}$ mierzona w odbytnicy (wiek <2 lat), reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak stwardnienie	Niezbyt często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak krwiak, krwawienie i guzek	<i>Dodatkowe działania niepożądane raportowane po szczepieniu uzupełniającym w ramach szczepienia podstawowego i/lub po podaniu dawki catch-up:</i>			Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy (wiek 2 do 5 lat)	Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności (wiek 2 do 5 lat)	Zaburzenia ogólne i	Często	Gorączka mierzona w odbytnicy $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (wiek 2 do 5 lat)
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane																																																									
Dane z badań klinicznych																																																											
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje alergiczne (takie jak wyprysk, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry)																																																									
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy																																																									
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Utrata łaknienia																																																									
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Drażliwość																																																									
	Niezbyt często	Nietypowy płacz																																																									
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność																																																									
	Rzadko	Drgawki (w tym drgawki gorączkowe)																																																									
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Choroba Kawasaki																																																									
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (≤ 28 tygodnia ciąży)																																																									
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Biegunka, wymioty																																																									
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka																																																									
	Rzadko	Pokrzywka																																																									
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ mierzona w odbytnicy (wiek do 2 lat), ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia																																																									
	Często	Gorączka $>39^{\circ}\text{C}$ mierzona w odbytnicy (wiek <2 lat), reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak stwardnienie																																																									
	Niezbyt często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak krwiak, krwawienie i guzek																																																									
<i>Dodatkowe działania niepożądane raportowane po szczepieniu uzupełniającym w ramach szczepienia podstawowego i/lub po podaniu dawki catch-up:</i>																																																											
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy (wiek 2 do 5 lat)																																																									
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności (wiek 2 do 5 lat)																																																									
Zaburzenia ogólne i	Często	Gorączka mierzona w odbytnicy $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (wiek 2 do 5 lat)																																																									

Cecha	Synflorix® [9]		
	stany w miejscu podania	Niezbyt często	Gorączka mierzona w odbytnicy > 40 °C (wiek < 2 lat), gorączka >39 °C mierzona w odbytnicy (wiek 2 do 5 lat), reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak rozlany obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę, czasem obejmujący sąsiedni staw, świąd
	Dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu		
	Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Anafilaksja
	Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko	Epizod hipotoniczno-hiporeaktywny
Przedawkowanie	Nie opisano żadnego przypadku przedawkowania.		
Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie	Na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania oraz badań toksyczności po podaniu jedno i wielokrotnym, przeprowadzonych z zastosowaniem 11-walentnej szczepionki prototypowej dla szczepionki Synflorix, nie stwierdzono szczególnego zagrożenia dla człowieka.		

12.2. Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron FDA, EMA, URPL i WHO oraz dane NIZP-PZH

W celu przeprowadzenia poszerzonej analizy bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Synflorix® poszukiwano, zgodnie z minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku, informacji na ten temat na stronach internetowych URPL, EMA i FDA, a także przeszukano stronę WHO / WHO *Uppsala Monitoring Centre* oraz przeprowadzono analizę danych NIZP-PZH dotyczących niepożądanych odczynów poszczepiennych.

W ramach przeszukiwania powyższych źródeł (strategię i sposób wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 19.1) nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Synflorix® wydanych przez EMA, FDA, URPL ani WHO *Uppsala Monitoring Centre*. Szczepionka Synflorix® nie jest objęta dodatkowym monitorowaniem przez EMA. ChPL Synflorix® jest aktualizowana w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa. W rozdziale 12.1 przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa zawarte w aktualnej ChPL produktu leczniczego Synflorix®. Szczepionka Synflorix® nie jest zarejestrowana do stosowania w Stanach Zjednoczonych.

System kontroli bezpieczeństwa szczepionek, oprócz badań laboratoryjnych, badań przedklinicznych, badań klinicznych II i III fazy, obejmuje monitorowanie niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) w poszczególnych krajach. W Polsce system ten, wprowadzony w 1994 roku, oparty jest na zaleceniach WHO w zakresie monitorowania bezpieczeństwa szczepień (WHO *Drug Monitoring Programme, Extended Programme on Immunization*). Istnieje ustawowy obowiązek zgłoszenia przez lekarza lub felczera, który podejrzewa lub rozpoznaje wystąpienie niepożądanego odczynu poszczepiennego takiego przypadku do Państwowego Powiatowego Inspektora Sanitarnego

właściwego dla miejsca powzięcia podejrzenia wystąpienia NOP. Zgłoszenia NOP przesyłane są do Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego-Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH), gdzie poddawane są weryfikacji oraz analizie. Z tego względu, by ocenić szerzej profil bezpieczeństwa skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom w ramach niniejszej analizy sprawdzono także raporty „Szczepienia ochronne w Polsce” opracowywane corocznie przez NIZP-PZH [21].

Na podstawie danych z portalu *Szczepienia.info*, przygotowanego przez NIZP-PZH we współpracy z Polskim Towarzystwem Wakcynologii, ocenia się, że szczepionki skoniugowane przeciw zakażeniom pneumokokowym dopuszczone do obrotu na terenie Europy są bezpieczne. Jednak jak po każdym szczepieniu mogą wystąpić łagodne odczyny poszczepienne jak zaczerwienienie, obrzęk, wrażliwość na dotyk, ból w miejscu wstrzyknięcia. Niekiedy obserwuje się gorączkę (>38°C), rozdrażnienie, niespokojny sen, obniżenie łaknienia, wymioty, biegunkę i wysypkę. Nie należy podawać szczepionki u pacjentów z trombocytopenią lub innymi zaburzeniami układu krzepnięcia [20].

W 2017 roku jako NOP zakwalifikowano w Polsce łącznie 3 535 zgłoszeń po wszystkich szczepionkach (w tym 11 przypadków ciężkich oraz 199 przypadków poważnych zgodnie z klasyfikacją NIZP-PZH). Najwięcej NOP (>250 NOP rocznie dla każdej ze szczepionek) dotyczy szczepień z wykorzystaniem szczepionek: BCG, DTP, Infanrix-Hexa, Pentaxim, Priorix oraz Tetraxim. W przypadku szczepionki Synflorix® zgłoszono w 2017 roku 143 NOP (co stanowiło 4,0% wszystkich zgłoszonych NOP), natomiast w przypadku szczepionki Prevenar13® odpowiednio 118 NOP (3,3%).

W tabelach poniżej zestawiono dane NIZP-PZH dotyczące liczby i charakteru NOP po podaniu szczepionki Synflorix® oraz Prevenar13® w Polsce (w statystykach NIZP-PZH do 2015 r. prezentowane jako Prevenar®). Liczba NOP po podaniu Synflorix® była niższa niż liczba NOP po podaniu Prevenar/Prevenar13® w latach 2009-2016, jednak należy wskazać, że liczba osób szczepionych szczepionką Synflorix® była wtedy również niższa w porównaniu do liczby osób szczepionych szczepionką Prevenar/Prevenar13®. W 2017 r., po wprowadzeniu obowiązkowego powszechnego szczepienia przeciwko pneumokokom realizowanego z zastosowaniem szczepionki Synflorix®, liczba raportowanych NOP po podaniu tego produktu wzrosła ze względu na znaczny wzrost liczby osób szczepionych tą szczepionką. NIZP-PZH nie opublikował do tej pory danych o NOP w 2018 roku. Najczęściej występującymi ogólnymi NOP w przypadku obu szczepionek są odczyny gorączkowe, natomiast najczęstsze miejscowe NOP to odczyny o średnicy 3-5 cm (Tabela 136, Tabela 137).

Tabela 136. Liczba NOP po podaniu Synflorix® oraz Prevenar13® w latach 2009-2017 w Polsce (dane NIZP-PZH) [21]

Szczepionka	2009 r.	2010 r.	2011 r.	2012 r.	2013 r.	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.
Synflorix®	2	5	2	8	6	11	20	26	143

Szczepionka	2009 r.	2010 r.	2011 r.	2012 r.	2013 r.	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.
Prevenar13®	12	19	24	45	50	83	89	111	118

Tabela 137. Charakter NOP po podaniu Synflorix® oraz Prevenar13® w 2017 r. w Polsce (dane NIZP-PZH) [21]

Charakter NOP	2017 r.	
	Synflorix®	Prevenar13®
OGÓŁEM *	143	118
Odczyny miejscowe ogółem *	64	70
Obrzęk, zaczerwienienie, bolesność	3	1
Odczyn o średnicy 3-5 cm	44	37
Odczyn o średnicy 6-9 cm	10	25
Odczyn o średnicy >10 cm	5	5
Odczyny wykraczające poza staw	1	2
Odczyny utrzymujące się ponad 3 dni	8	10
Ropnie ogółem, w tym:	1	-
- bakteryjne	-	-
Odczyny węzłowe	1	3
Odczyny ogólne ogółem *	116	85
Odczyny gorączkowe ogółem, w tym:	62	59
- gorączka >39°C	21	31
Drgawki ogółem, w tym:	2	6
- gorączkowe	2	6
- niegorączkowe	-	-
- kolejny w życiu epizod drgawek gorączkowych	-	-
- kolejny w życiu epizod drgawek niegorączkowych	-	-
Odczyny alergiczne ogółem, w tym:	21	13
- pokrzywka	5	4
- rumień wielopostaciowy	1	-
- wysypka uogólniona	10	3
- reakcja astmatyczna	-	-
- obrzęk Quinckego	-	-
- laryngospazm	-	-
- objawy choroby posurowiczej	-	-
- wybroczyny skórne	5	3
- łzawienie/katar	-	-
- wysypka ograniczona do określonych obszarów skóry	3	4
Ciągły płacz	30	4
Wstrząs anafilaktyczny	-	-
Ostra encefalopatia	-	-
Zapalenie mózgu	-	-
Zapalenie opon	-	-
Zespół Guillaina-Barrego	-	-
Trombocytopenia	-	2
Epizod hypotensyjno-hyporeaktywny ogółem, w tym:	10	2
- z utratą przytomności	2	1
- z bezdechem	2	-

Charakter NOP	2017 r.	
	Synflorix®	Prevenar13®
Omdlenie	-	-
Porażenie splotu barkowego	-	-
Arthralgia	-	-
Zasinienie, obrzęk kończyn dolnych	6	-
Wymioty	7	7
Posocznica	-	-
Biegunka	4	8
Swoisty odczyn różyczkowy	x	x
Swoisty odczyn odrowy	x	x
Zapalenie ślinianek	x	x
Zapalenie jąder	x	x
Wysypka ospopodobna	x	x
Inny odczyn	48	31

* - liczby nie sumują się do ogólnej liczby przypadków NOP, ponieważ poszczególne NOP ze względu na ich charakter mogły zostać wykazane w więcej niż jednej kategorii

13. Podsumowanie wyników i wnioski końcowe

13.1. Porównanie bezpośrednio Synflorix® vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych

Odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne (badanie *FinIP* oraz *COMPAS*), w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki przeciwko pneumokokom Synflorix® ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych u zdrowych dzieci w wieku od 6 tygodni do 6 miesięcy. W badaniu *FinIP* oceniano efektywność praktyczną szczepionki Synflorix® (*effectiveness*), natomiast w badaniu *COMPAS* oceniano efektywność eksperymentalną tego produktu leczniczego (*efficacy*). Profil bezpieczeństwa szczepionki Synflorix® względem braku szczepienia przeciwko pneumokokom oceniono dodatkowo w innych 5 randomizowanych badaniach klinicznych (Lagos 2011, Dicko 2011, Lalwani 2012, Iwata 2015, Huu 2013). We wszystkich 7 pracach zastosowano schemat szczepienia pierwotnego obejmujący trzy dawki, które podawano w odstępach 1-miesięcznych (*FinIP*, Dicko 2011, Lalwani 2012, Iwata 2015, Huu 2013) lub 2-miesięcznych (*COMPAS*, Lagos 2011). Dawkę uzupełniającą podano natomiast nie wcześniej niż w 11. miesiącu życia dziecka, z wyjątkiem pracy Huu 2013, gdzie nie podano dawki uzupełniającej. W pracy *FinIP* dodatkowo uczestniczyły niemowlęta szczepione w schemacie 2+1, gdzie dawki w ramach szczepienia pierwotnego podawano w odstępach 2-miesięcznych, a dawkę uzupełniającą po minimum 4 miesiącach od drugiej dawki szczepienia pierwotnego, jednak nie wcześniej niż w 11. miesiącu życia dziecka.

Wykazano, że szczepionka Synflorix® niezależnie od zastosowanego schematu podania (3+1 oraz 2+1) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych pozwala istotnie statystycznie zmniejszyć ryzyko występowania inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej zarówno przez serotypy zawarte w szczepionce, jak i ogółem, przez jakiegokolwiek serotypy pneumokokowe w okresie 25-33 miesięcy od szczepienia. Szczepienie z zastosowaniem szczepionki Synflorix® (schemat 3+1 oraz schemat 2+1) zmniejsza również istotnie statystycznie ryzyko potwierdzonego zapalenia płuc i prawdopodobnego zapalenia płuc oraz ostrego zapalenia ucha środkowego potwierdzonego klinicznie, wywołanego przez serotyp szczepionkowy oraz ogółem przez jakiegokolwiek serotyp pneumokokowy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka IChP oraz OZUŚ wywołanych przez serotypy 6A i 19A, jednak należy wskazać, że w analizowanym okresie obserwacji w badanej populacji wystąpiło zaledwie kilka przypadków IChP wywołanej przez serotypy 6A i 19A łącznie w obu grupach oraz po kilka przypadków OZUŚ wywołanych przez serotypy 6A i 19A w każdej z grup.

Działanie ochronne szczepionki Synflorix® wobec inwazyjnej choroby pneumokokowej, zapalenia płuc i ostrego zapalenia ucha środkowego wykazano zarówno w pracy oceniającej efektywność eksperymentalną (badanie COMPAS), jak również efektywność praktyczną (badanie FinIP) szczepienia.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonów, utraty z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem oraz niespodziewanych (raportowanych spontanicznie) zdarzeń niepożądanych. Szczepionka Synflorix® podawana w schemacie 2+1 oraz schemacie 3+1 w porównaniu ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych istotnie statystycznie zwiększa ryzyko spodziewanych miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych takich jak obrzęk, ból i zaczerwienienie w miejscu podania oraz zwiększa ryzyko spodziewanych uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych związanych ze szczepieniem (ospałość, drażliwość, utrata apetytu, gorączka).

Tabela 138. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących porównania Synflorix® vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych

Punkt końcowy	VE [95% CI]	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
Efektywność eksperymentalna (schemat 3+1)				
IChP wywołana serotypem szczepionkowym	100 [77,3; 100]	0,03 [0,00; 0,26]	-0,002 [-0,002; -0,001]	656 [415; 1 037]
IChP wywołana przez jakikolwiek serotyp pneumokokowy	66,7 [21,8; 85,9]	0,33 [0,15; 0,77]	<-0,001 [-0,002; <-0,001]	844 [458; 3 013]
IChP wywołana przez serotypy reagujące krzyżowo (6A, 19A)	-99,5 [-2100,2; 81,9]	2,00 [0,26; 15,26]	0,000 [<-0,001; 0,001]	NS
Zapalenie płuc potwierdzone	10,0 [1,7; 17,7]	0,91 [0,83; 0,99]	-0,008 [-0,015; -0,001]	123 [67; 885]
OZUŚ potwierdzone klinicznie	19,0 [4,4; 31,4]	0,83 [0,71; 0,97]	-0,015 [-0,027; -0,002]	68 [37; 419]
OZUŚ potwierdzone bakteriologicznie	33,6 [3,2; 54,5]	0,67 [0,46; 0,98]	-0,01 [-0,01; <-0,001]	166 [84; 2 809]
OZUŚ wywołane przez jakikolwiek serotyp pneumokokowy	55,7 [21,5; 75,0]	0,45 [0,26; 0,79]	-0,006 [-0,01; -0,002]	173 [99; 540]
OZUŚ wywołane serotypem szczepionkowym	69,9 [29,8; 87,1]	0,31 [0,13; 0,69]	-0,004 [-0,01; -0,002]	227 [129; 642]
OZUŚ wywołane przez serotypy reagujące krzyżowo (6A, 19A)	29,0 [-123,7; 77,5]	0,72 [0,24; 2,13]	-0,001 [-0,003; 0,002]	NS
Efektywność praktyczna (schemat 3+1)				
IChP wywołana serotypem szczepionkowym	100 [83; 100]	0,04 [0,00; 0,39]	-0,001 [-0,002; -0,001]	850 [487; 1 486]

Punkt końcowy	VE [95% CI]	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
IChP wywołana przez jakikolwiek serotyp pneumokokowy	100 [85,6; 100]	0,03 [0,00; 0,34]	<-0,001 [-0,002; -0,001]	729 [435; 1 223]
IChP wywołana przez serotypy reagujące krzyżowo (6A, 19A)	100 [-51,8; 100]	0,20 [0,02; 2,21]	0,000 [-0,001; <0,001]	NS
Zapalenie płuc potwierdzone	26,7 [4,9; 43,5]	x	x	x
OZUŚ potwierdzone klinicznie	6,1 [-2,7; 14,1]	0,94 [0,89; 0,99]	-0,04 [-0,07; -0,01]	25 [14; 134]
Efektywność praktyczna (schemat 2+1)				
IChP wywołana serotypem szczepionkowym	92 [58; 100]	0,08 [0,01; 0,51]	-0,001 [-0,002; <-0,001]	929 [509; 2 156]
IChP wywołana przez jakikolwiek serotyp pneumokokowy	85,8 [49,1; 97,8]	0,14 [0,04; 0,57]	<-0,001 [-0,002; <-0,001]	853 [471; 2 151]
IChP wywołana przez serotypy reagujące krzyżowo (6A, 19A)	100 [-77,3; 100]	0,20 [0,02; 2,26]	0,000 [-0,001; <0,001]	NS
Zapalenie płuc potwierdzone	29,3 [7,5; 46,3]	x	x	x
OZUŚ potwierdzone klinicznie	7,4 [-2,8; 16,6]	0,93 [0,87; 0,99]	-0,05 [-0,09; -0,01]	22 [12; 164]
Profil bezpieczeństwa (schemat 3+1)				
Niespodziewane AE ogółem	-	1,04 [0,98; 1,10]	0,03 [-0,01; 0,06]	NS
Ciężkie AE	-	0,95 [0,91; 0,997]	-0,01 [-0,02; -0,001]	89 [46; 1 316]
	-	1,22 [0,94; 1,59]	0,016 [-0,005; 0,036]	NS
Ciężkie AE związane ze szczepieniem	-	0,33 [0,03; 4,05]	0,000 [-0,001; 0,000]	NS
	-	2,31 [0,35; 15,37]	0,001 [-0,003; 0,005]	NS
Spodziewane miejscowe NOP po szczepieniu pierwotnym	Szczepionka Synflorix® podawana w schemacie 3+1 w porównaniu do grupy kontrolnej istotnie statystycznie zwiększa ryzyko miejscowych NOP takich jak ból 3 stopnia oraz zaczerwienienie 3 stopnia. W przypadku bólu, zaczerwienienia i obrzęku ogółem oraz obrzęku 3 stopnia nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Wyniki obu badań o największej liczebności (<i>FinIP</i> oraz <i>COMPAS</i>) wskazują na istotnie statystycznie wyższe ryzyko wszystkich analizowanych miejscowych NOP w grupie Synflorix® w porównaniu do grupy kontrolnej.			
Spodziewane uogólnione NOP po szczepieniu pierwotnym	Szczepionka Synflorix® podawana w schemacie 3+1 w porównaniu do grupy kontrolnej istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wszystkich spodziewanych uogólnionych NOP, ocenionych jako związane ze szczepieniem: ospałość, drażliwość, utrata apetytu oraz gorączka. Również w przypadku powyżej wymienionych zdarzeń w 3 stopniu nasilenia objawów odnotowano istotny statystycznie wzrost ryzyka w grupie Synforix® względem grupy kontrolnej, z wyjątkiem gorączki 3 stopnia.			
Profil bezpieczeństwa (schemat 2+1)				
Niespodziewane AE ogółem		0,98 [0,85; 1,12]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS
Ciężkie AE	-	0,85 [0,63; 1,13]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS
Ciężkie AE związane ze szczepieniem	-	0,22 [0,02; 2,64]	-0,001 [-0,008; 0,001]	NS
Spodziewane miejscowe NOP po szczepieniu pierwotnym	Szczepionka Synflorix® podawana w schemacie 2+1 istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wszystkich analizowanych miejscowych NOP (obrząk, ból, zaczerwienienie).			
Spodziewane uogólnione NOP po szczepieniu pierwotnym	Szczepionka Synflorix® podawana w schemacie 2+1 istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wszystkich analizowanych uogólnionych NOP związanych ze szczepieniem ospałość, drażliwość, utrata apetytu oraz gorączka. W przypadku uogólnionych NOP w 3 stopniu nasilenia objawów istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie Synflorix® odnotowano wyłącznie w odniesieniu do drażliwości.			

13.2. Porównanie Synflorix® vs Prevenar13®

Nie odnaleziono eksperymentalnych badań klinicznych (randomizowanych bądź nierandomizowanych) porównujących bezpośrednio skuteczność (w tym m.in. wpływ na występowanie IChP i innych chorób wywoływanych przez pneumokoki) szczepionek przeciwko pneumokokom Synflorix® oraz Prevenar13®. Nie odnaleziono również badań klinicznych umożliwiających pośrednie porównanie skuteczności obu produktów leczniczych. Odnalezione prace umożliwiają ocenę dwóch szczepionek wyłącznie pod względem poziomu immunogenności, a także profilu bezpieczeństwa, choć nie zostały zaprojektowane w celu porównania PCV10 i PCV13 w tym zakresie. Z tego powodu wnioski z tych badań dotyczące bezpośredniego porównania PCV10 i PCV13 należy interpretować z ostrożnością.

Na podstawie 2 badań randomizowanych przeprowadzonych na populacji europejskiej wykazano, że po 1 miesiącu od podania dawki uzupełniającej wskaźniki seropozytywności (poziom przeciwciał $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) wynosiły 100% dla większości wspólnych serotypów niezależnie od zastosowanej szczepionki. Wskaźniki nieco poniżej 100% odnotowano dla serotypów 6B i 18C w przypadku obu szczepionek, dla serotypu 14 dla szczepionki Synflorix® oraz serotypu 23F dla szczepionki Prevenar13®. Biorąc pod uwagę odpowiedź immunologiczną wobec wspólnych serotypów, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ($\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym dla wspólnych serotypów. Po dawce uzupełniającej Synflorix® wywołał odpowiedź immunologiczną na reagujący krzyżowo serotyp 19A u 86,1% zaszczepionych w badaniu SPNG-009 i 93,9% zaszczepionych w badaniu SPNG-003, natomiast w przypadku serotypu 6A odsetki te wynosiły 88,0% i 89,3% odpowiednio. W grupie Prevenar13® w porównaniu do grupy Synflorix® stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ($\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym w odniesieniu do serotypów specyficznych dla szczepionki 13-walentnej: 3, 6A, 19A. Po 1 miesiącu od podania dawki uzupełniającej wskaźniki seropozytywności mierzone w teście OPA wahały się w granicach od 88% do 100% w odniesieniu do wspólnych serotypów niezależnie od zastosowanej szczepionki. Biorąc pod uwagę wyniki uzyskane wobec wspólnych serotypów, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka dzieci, u których 1 miesiąc po dawce uzupełniającej test OPA był dodatni w rozcieńczeniu $\geq 1:8$, z wyjątkiem serotypu 5, gdzie wynik metaanalizy wskazuje na przewagę Prevenar13® nad Synflorix® (aczkolwiek wynik znajduje się na granicy istotności statystycznej). Po dawce uzupełniającej odsetek pacjentów z grupy Synflorix® z mianami przeciwciał ≥ 8 w teście OPA w odniesieniu do reagującego krzyżowo serotypu 6A wynosił

89,6% zaszczepionych w badaniu SPNG-003 i 71,7% zaszczepionych w badaniu SPNG-009, natomiast w przypadku serotypu 3 odsetek ten wynosił 41,5%. W grupie Prevenar13[®] w porównaniu do grupy Synflorix[®] stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek dzieci, u których miesiąc po dawce uzupełniającej test OPA był dodatni w rozcieńczeniu $\geq 1:8$ w odniesieniu do serotypów specyficznych dla szczepionki 13-walentnej: 3, 6A. W szczepionce Synflorix[®] antygeny polisacharydowe 8 typów pneumokoka skoniugowano z białkiem D bezotoczkowych szczepów *Haemophilus influenzae*, aby uzyskać ochronę także przeciwko zakażeniom wywołanym przez NTHi. Po 1 miesiącu od podania 3 dawki szczepienia pierwotnego przeciwko pneumokokom wskaźnik seropozytywności (poziom przeciwciał ≥ 100 EU/ml) wobec białka D bezotoczkowych szczepów *Haemophilus influenzae* wynosił 93,4% i 99,0% w grupie Synflorix[®] oraz 17,9% i 40,9% w grupie Prevenar13[®] w zależności od badania. Zaobserwowane pomiędzy grupami różnice są istotne statystycznie na korzyść szczepionki Synflorix[®]. Miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej zaobserwowane różnice również są istotne statystycznie na korzyść szczepionki Synflorix[®] względem szczepionki Prevenar13[®].

Należy podkreślić, że poziomów immunogenności uzyskiwanych w badaniach klinicznych przez poszczególne interwencje w odniesieniu do danych serotypów pneumokoka, nie można przenosić bezpośrednio na poziomy skuteczności tych interwencji w praktyce. Skuteczność praktyczna szczepionek oceniana jest przede wszystkim w badaniach obserwacyjnych postmarketingowych i na podstawie danych z nadzoru epidemiologicznego po wprowadzeniu szczepień ochronnych w danym kraju.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do utraty z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz niespodziewanych zdarzeń niepożądanych. Ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych było wyższe w w grupie Synflorix[®], aczkolwiek w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do uogólnionych i miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych po szczepieniu pierwotnym.

Tabela 139. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących immunogenności i bezpieczeństwa dla porównania Synflorix[®] vs Prevenar 13[®] na podstawie europejskich badań randomizowanych

Punkt końcowy	Badanie	RB/RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
Immunogenność po szczepieniu uzupełniającym				
Stężenie progowe przeciwciał Anty-1	SPNG-003	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
	SPNG-009	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
Stężenie progowe przeciwciał Anty-4	SPNG-003	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
	SPNG-009	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
Stężenie progowe przeciwciał	SPNG-003	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%

Punkt końcowy	Badanie	RB/RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
Anty-5	SPNG-009	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
Stężenie progowe przeciwciał Anty-6B	Wynik metaanalizy (SPNG-003 SPNG-009)	0,99 [0,97; 1,01]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
Stężenie progowe przeciwciał Anty-7F	SPNG-003	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
	SPNG-009	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
Stężenie progowe przeciwciał Anty-9V	SPNG-003	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
	SPNG-009	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
Stężenie progowe przeciwciał Anty-14	Wynik metaanalizy (SPNG-003 SPNG-009)	0,99 [0,97; 1,01]	-0,01 [-0,02; 0,004]	NS
Stężenie progowe przeciwciał Anty-18C	Wynik metaanalizy (SPNG-003 SPNG-009)	1,00 [0,98; 1,02]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS
Stężenie progowe przeciwciał Anty-19F	SPNG-003	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
	SPNG-009	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
Stężenie progowe przeciwciał Anty-23F	SPNG-003	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
	SPNG-009	1,00 [0,98; 1,03]	0,005 [-0,01; 0,03]	NS
Stężenie progowe przeciwciał Anty-3	SPNG-003	0,15 [0,10; 0,22]	-0,85 [-0,90; -0,77]	2 [2; 2]
Stężenie progowe przeciwciał Anty-6A	Wynik metaanalizy (SPNG-003 SPNG-009)	0,89 [0,85; 0,92]	-0,11 [-0,15; -0,08]	8 [6; 13]
Stężenie progowe przeciwciał Anty-19A	Wynik metaanalizy (SPNG-003 SPNG-009)	0,90 [0,82; 0,99]	-0,10 [-0,18; -0,02]	10 [5; 54]
Miano przeciwciał w teście OPA ≥8 (OPA-1)	Wynik metaanalizy (SPNG-003 SPNG-009)	0,99 [0,93; 1,06]	-0,01 [-0,07; 0,05]	NS
Miano przeciwciał w teście OPA ≥8 (OPA-4)	SPNG-003	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
	SPNG-009	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
Miano przeciwciał w teście OPA ≥8 (OPA-5)	Wynik metaanalizy (SPNG-003 SPNG-009)	0,95 [0,91; 0,995]	-0,05 [-0,09; -0,01]	20 [11; 82]
Miano przeciwciał w teście OPA ≥8 (OPA-6B)	Wynik metaanalizy (SPNG-003 SPNG-009)	0,99 [0,96; 1,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS
Miano przeciwciał w teście OPA ≥8 (OPA-7F)	SPNG-003	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
	SPNG-009	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
Miano przeciwciał w teście OPA	SPNG-003	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%

Punkt końcowy	Badanie	RB/RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
≥8 (OPA-9V)	SPNG-009	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
Miano przeciwciał w teście OPA ≥8 (OPA-14)	SPNG-003	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
	SPNG-009	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
Miano przeciwciał w teście OPA ≥8 (OPA-18C)	Wynik metaanalizy (SPNG-003 SPNG-009)	0,99 [0,95; 1,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS
Miano przeciwciał w teście OPA ≥8 (OPA-19F)	SPNG-003	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
	SPNG-009	1,03 [0,98; 1,10]	0,03 [-0,02; 0,09]	NS
Miano przeciwciał w teście OPA ≥8 (OPA-23F)	SPNG-003	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
	SPNG-009	100% vs 100%	100% vs 100%	100% vs 100%
Miano przeciwciał w teście OPA ≥8 (OPA-3)	SPNG-003	0,42 [0,31; 0,55]	-0,57 [-0,68; -0,44]	1 [1; 2]
Miano przeciwciał w teście OPA ≥8 (OPA-6A)	Wynik metaanalizy (SPNG-003 SPNG-009)	0,81 [0,63; 1,03]	-0,19 [-0,38; -0,01]	5 [2; 186]
Anty-PD - stężenie progowe przeciwciał względem białka D	SPNG-003	2,98 [2,36; 3,87]	0,65 [0,56; 0,73]	2 [2; 2]
	SPNG-009	3,43 [2,60; 4,74]	0,71 [0,62; 0,79]	2 [2; 2]
Profil bezpieczeństwa				
Niespodziewane AE ogółem (po szczepieniu pierwotnym)	SPNG-003 i SPNG-009	1,04 [0,90; 1,20]	0,02 [-0,05; 0,09]	NS
Utrata z badania z powodu AE	SPNG-003	4,90 [0,44; 54,33]	0,01 [-0,01; 0,05]	NS
	SPNG-009	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Ciężkie AE	SPNG-003 i SPNG-009	1,47 [1,01; 2,13]	0,05 [0,002; 0,10]	19 [10; 472]
Ciężkie AE związane ze szczepieniem	SPNG-003 i SPNG-009	3,04 [0,32; 29,07]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS
Spodziewane miejscowe NOP po szczepieniu pierwotnym	Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia spodziewanych miejscowych NOP takich jak ból, zaczerwienienie oraz obrzęk ogółem, a także tych odczynów o 3 stopniu ciężkości po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym.			
Spodziewane uogólnione NOP po szczepieniu pierwotnym	Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia spodziewanych uogólnionych NOP, takich jak senność, drażliwość, utrata apetytu i gorączka, a także tych odczynów o 3 stopniu ciężkości oraz odczynów ocenionych jako potencjalnie związane ze szczepieniem, po podaniu którejkolwiek z dawek szczepienia pierwotnego oraz po dawce uzupełniającej.			

13.3. Porównanie schematów 3+1 vs 2+1

Odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne (badanie *FinIP*), które umożliwiło porównanie skuteczności szczepionki przeciwko pneumokokom Synflorix® podawanej w schemacie 3+1 względem schematu 2+1 u zdrowych dzieci w wieku od 6 tygodni do 6 miesięcy. W badaniu tym, a także w innej odnalezionej pracy (Silfverdal 2009) oceniano również immunogenność oraz profil bezpieczeństwa obu schematów szczepienia.

Wykazano, że Synflorix® podawany w schemacie 2+1 jest równie skuteczny jak Synflorix® podawany w schemacie 3+1 w odniesieniu do ryzyka inwazyjnej choroby pneumokokowej, zapalenia płuc i ostrego zapalenia ucha środkowego. Synflorix® podawany w schemacie 3+1 jest bardziej immunogeny wobec niektórych serotypów zawartych w szczepionce i reagujących krzyżowo, niż podawany w schemacie 2+1. Zaobserwowano silniejszą immunogenność schematu 3+1 w porównaniu do schematu 2+1 przed podaniem dawki uzupełniającej (istotne statystycznie różnice wobec 6 serotypów), natomiast już nie po dawce uzupełniającej (istotne statystycznie różnice tylko wobec 1 serotypu).

Profil bezpieczeństwa szczepionki Synflorix® podawanej w schemacie 2+1 w porównaniu do schematu 3+1 jest nieco korzystniejszy z uwagi na mniejszą liczbę dawek szczepionki, co wpływa na mniejsze ryzyko niektórych spodziewanych miejscowych i uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych oraz niespodziewanych zdarzeń niepożądanych po szczepieniu pierwotnym.

Tabela 140. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności, immunogenności i bezpieczeństwa dla porównania schematów 3+1 vs 2+1

Punkt końcowy	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
Skuteczność			
IChP wywołana serotypem zawartym w szczepionce	0,33 [0,03; 3,97]	0,00 [-0,001; <0,001]	NS
IChP wywołana przez jakikolwiek serotyp pneumokokowy	0,20 [0,02; 2,18]	0,00 [-0,001; <0,001]	NS
IChP wywołana przez serotypy reagujące krzyżowo	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Zapalenie płuc potwierdzone	1,02 [0,84; 1,23]	0,00 [-0,004; 0,004]	NS
Klinicznie potwierdzone OZUŚ	1,01 [0,95; 1,07]	0,005 [-0,03; 0,04]	NS
Klinicznie potwierdzone nawracające OZUŚ	0,97 [0,81; 1,17]	-0,004 [-0,03; 0,02]	NS
Klinicznie potwierdzone OZUŚ wymagające antybiotykoterapii	1,00 [0,94; 1,06]	-0,001 [-0,04; 0,04]	NS
Immunogenność po szczepieniu pierwotnym			
Stężenie progowe przeciwciał Anty-1	1,19 [0,98; 1,45]	0,12 [0,04; 0,20]	9 [5; 28]
Stężenie progowe przeciwciał Anty-4	1,10 [0,94; 1,27]	0,08 [-0,04; 0,19]	NS
Stężenie progowe przeciwciał Anty-5	1,06 [1,01; 1,10]	0,05 [0,01; 0,09]	20 [12; 91]
Stężenie progowe przeciwciał Anty-6B	1,11 [1,03; 1,19]	0,08 [0,02; 0,14]	13 [8; 46]
Stężenie progowe przeciwciał Anty-7F	1,06 [0,97; 1,15]	0,05 [-0,02; 0,13]	NS
Stężenie progowe przeciwciał Anty-9V	1,05 [0,96; 1,15]	0,05 [-0,03; 0,13]	NS
Stężenie progowe przeciwciał Anty-14	1,05 [1,02; 1,08]	0,05 [0,02; 0,08]	22 [14; 56]
Stężenie progowe przeciwciał Anty-18C	1,06 [0,93; 1,21]	0,05 [-0,06; 0,17]	NS
Stężenie progowe przeciwciał Anty-19F	1,04 [1,01; 1,07]	0,04 [0,01; 0,07]	27 [15; 111]
Stężenie progowe przeciwciał Anty-23F	1,14 [1,05; 1,23]	0,10 [0,04; 0,16]	10 [7; 24]
Stężenie progowe przeciwciał Anty-6A	1,25 [0,99; 1,57]	0,09 [-0,003; 0,19]	NS

Punkt końcowy	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
Stężenie progowe przeciwciał Anty-19A	1,35 [1,11; 1,65]	0,15 [0,05; 0,24]	7 [5; 20]
Immunogenność po szczepieniu uzupełniającym			
Stężenie progowe przeciwciał Anty-1	1,14 [1,04; 1,26]	0,11 [0,03; 0,19]	10 [6; 33]
Stężenie progowe przeciwciał Anty-4	1,01 [0,94; 1,08]	0,01 [-0,05; 0,07]	NS
Stężenie progowe przeciwciał Anty-5	0,99 [0,94; 1,03]	-0,01 [-0,06; 0,03]	NS
Stężenie progowe przeciwciał Anty-6B	1,05 [0,96; 1,14]	0,04 [-0,03; 0,11]	NS
Stężenie progowe przeciwciał Anty-7F	0,99 [0,97; 1,02]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
Stężenie progowe przeciwciał Anty-9V	1,01 [0,97; 1,04]	0,005 [-0,03; 0,04]	NS
Stężenie progowe przeciwciał Anty-14	1,02 [0,99; 1,05]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS
Stężenie progowe przeciwciał Anty-18C	0,99 [0,96; 1,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS
Stężenie progowe przeciwciał Anty-19F	1,00 [0,97; 1,03]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS
Stężenie progowe przeciwciał Anty-23F	1,03 [0,97; 1,11]	0,03 [-0,03; 0,09]	NS
Stężenie progowe przeciwciał Anty-6A	1,04 [0,88; 1,23]	0,02 [-0,08; 0,12]	NS
Stężenie progowe przeciwciał Anty-19A	1,08 [0,95; 1,24]	0,06 [-0,03; 0,15]	NS
Profil bezpieczeństwa			
Niespodziewane AE ogółem	1,33 [1,24; 1,42]	0,15 [0,12; 0,18]	6 [5; 8]
Ciężkie AE	1,20 [0,95; 1,52]	0,014 [-0,003; 0,032]	NS
Ciężkie AE związane ze szczepieniem	2,99 [0,46; 19,37]	0,002 [-0,001; 0,005]	NS
Spodziewane miejscowe NOP po szczepieniu pierwotnym	Wykazano, że szczepionka Synflorix® w schemacie 3+1 w porównaniu do grupy stosującej Synflorix® w schemacie 2+1 istotnie statystycznie zwiększa ryzyko zaczerwienienia w miejscu podania.		
Spodziewane uogólnione NOP po szczepieniu pierwotnym	Wykazano, że szczepionka Synflorix® w schemacie 3+1 w porównaniu do schematu 2+1 istotnie statystycznie zwiększa ryzyko uogólnionych NOP związanych ze szczepieniem takich jak: ospałość, drażliwość, utrata apetytu oraz gorączka. Również w przypadku drażliwości w 3 stopniu nasilenia objawów odnotowano istotny statystycznie wzrost ryzyka w grupie stosującej Synflorix® w schemacie 3+1 względem schematu 2+1.		

13.4. Badania obserwacyjne/postmarketingowe oceniające efektywność praktyczną szczepionek przeciwko pneumokokom

W ramach systematycznego przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono 215 doniesień naukowych oceniających efektywność praktyczną szczepionki PCV10 (Synflorix®) i/lub szczepionki PCV13 (Prevenar13®) po wprowadzeniu na rynek w krajach europejskich (badania postmarketingowe).

Wyniki odnalezionych badań obserwacyjnych prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w różnych krajach w Europie potwierdzają skuteczność szczepień przeciwko pneumokokom z zastosowaniem zarówno szczepionki PCV10, jak i PCV13. Skuteczność obu szczepionek wykazano w odniesieniu do zapobiegania inwazyjnej chorobie pneumokokowej (w tym zapaleniu opon

mózgowo-rdzeniowych), zapaleniu płuc oraz zapaleniu ucha środkowego u dzieci, które zostały poddane szczepieniu. Obie szczepionki skutecznie zmniejszają liczbę zachorowań wywołanych przez serotypy zawarte w tych szczepionkach. Dane fińskie i austriackie wskazują, że szczepionka PCV10 zapewnia dodatkowo długotrwałą bezpośrednią i pośrednią ochronę przed zachorowaniami wywołanymi przez serotyp 6A reagujący krzyżowo z serotypem 6B zawartym w szczepionce. Dane z pierwszych lat po wprowadzeniu PCV10 w Finlandii i Holandii wskazywały również na zmniejszenie liczby zachorowań wywołanych przez serotyp 19A reagujący krzyżowo z serotypem 19F, który jest zawarty w PCV10. Najnowsze dane jednak w większości nie potwierdzają tych wyników i obserwowany jest wzrost zachorowań wywołanych tym serotypem, choć, jak wskazano w części prac, są to przypadki rzadziej lekooporne niż te występujące przed wprowadzeniem szczepień. Skala i tempo wzrostu zachorowań wywołanych przez serotyp 19A, stwierdzona w niektórych w krajach europejskich, wymaga jednak dalszej obserwacji, w celu potwierdzenia kierunku trendu. Z kolei wyniki badań obserwacyjnych dotyczących szczepionki PCV13 przemawiają za brakiem istotnego wpływu tej szczepionki na zmniejszenie zachorowań wywołanych serotypem 3, a najnowsze dane brytyjskie wskazują również na zmniejszoną skuteczność PCV13 w zapobieganiu chorobom wywołanym przez serotyp 19A. Dane z kilku krajów europejskich (Wielka Brytania, Francja, Turcja) wskazują, że u dzieci zaszczepionych PCV13 serotypy 3 i 19A odpowiadają za największą liczbę zachorowań. Wyniki badań węgierskich i francuskich, gdzie stosowana jest PCV13, wskazują na ponowne pojawienie się serotypu 19F, zarówno u nosicieli, jak i u chorych dzieci.

W pierwszych latach po wprowadzeniu PCV10 i PCV13 do programów szczepień dziecięcych odnotowano spadek zachorowań również u osób niezaszczepionych (efekt pośredni szczepień), jednak ostatnie dane opublikowane m.in. w Wielkiej Brytanii, Francji czy Niemczech pokazują, że efekt ten został zniwelowany z powodu znacznego wzrostu zachorowań wywołanych przez serotypy nieszczepionkowe (zjawisko zastępowania serotypów).

Na chwilę obecną jedynym badaniem, które umożliwia najbardziej wiarygodne porównanie bezpośrednie skuteczności praktycznej szczepionki Synflorix® oraz szczepionki Prevenar13® w odniesieniu do ryzyka IChP, jest populacyjne badanie kohortowe przeprowadzone w Szwecji, gdzie obie szczepionki są stosowane w różnych regionach kraju. W Szwecji obie szczepionki stosowane są w schemacie 2+1, a decyzję o wyborze szczepionki w danym regionie podejmowały władze lokalne. Na podstawie danych ze Szwecji wykazano, że ogólny wpływ szczepień na częstość występowania IChP w całej populacji, jak również w poszczególnych grupach wiekowych (w tym dzieci w wieku 0-4 lata), nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy regionami stosującymi PCV10 a regionami stosującymi PCV13.

Ze względu na dużą heterogenność dostępnych badań postmarketingowych pod względem przede wszystkim badanej populacji, a także statusu zaszczepienia oraz metodyki prac, nie jest możliwe przeprowadzenie porównania efektywności praktycznej obu szczepionek. **Brak obecnie dowodów, by móc wykazać wyższość jednej szczepionki nad drugą w zakresie ogólnej efektywności praktycznej w zapobieganiu zakażeniom pneumokokowym.**

13.5. Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Odnaleziono 14 przeglądów systematycznych dotyczących efektywności klinicznej szczepionek przeciwko pneumokokom - Synflorix® i/lub Prevenar13®. Dwa przeglądy systematyczne dotyczyły oceny efektywności eksperymentalnej obu ocenianych szczepionek stosowanych u dzieci, natomiast w jednej pracy dokonano oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego (metodą sieciową) szczepionki PCV10 i PCV13 w zakresie skuteczności eksperymentalnej i praktycznej.

Na podstawie wyników odnalezionych systematycznych opracowań wtórnych ocenia się, że obie szczepionki są skuteczne w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej, jak również innych chorób wywołanych przez pneumokoki. Skuteczność obu szczepionek została potwierdzona zarówno w warunkach eksperymentalnych na podstawie randomizowanych badań klinicznych oceniających efektywność eksperymentalną, jak również w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie pragmatycznych badań randomizowanych, badań obserwacyjnych oraz danych z nadzoru epidemiologicznego. W żadnej z odnalezionych prac nie wskazano na wyższość jednej z dostępnych na rynku szczepionek przeciwko pneumokokom nad drugą. Brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność tych szczepionek. Wskazano również, że porównanie pośrednie skuteczności zarówno eksperymentalnej, jak i rzeczywistej obu szczepionek w oparciu o dostępne dowody naukowe nie jest możliwe. Powodem braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego tych interwencji jest głównie brak badań randomizowanych o wspólnym komparatorze oraz znaczna heterogeniczność pomiędzy odnalezionymi badaniami obserwacyjnymi.

W pracach wskazano, że obie dostępne szczepionki wykazują znaczący wpływ na zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu IChP, zapalenia płuc oraz zapalenia opon mózgowych u zaszczepionych dzieci. Szczepionka PCV10 zapewnia dodatkowo ochronę przed OZUŚ. Nie odnaleziono natomiast badań RCT oceniających ryzyko wystąpienia OZUŚ u dzieci zaszczepionych PCV13. Wykazano, że szczepionki mają zbliżoną immunogenność i podobny profil bezpieczeństwa.

Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują także na obecność efektu pośredniego szczepień przeciwko pneumokokom.

Na podstawie wyników odnalezionych opracowań wtórnych można stwierdzić, że obie szczepionki przeciwko pneumokokom obecnie dostępne na rynku są ogólnie dobrze tolerowane. Profil bezpieczeństwa obu szczepionek jest podobny do profilu bezpieczeństwa innej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (Prevenar®), która dostępna była na rynku od wielu lat.

13.6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Nie odnaleziono żadnych informacji/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Synflorix® wydanych przez FDA, EMA czy URPL. Dodatkowo sprawdzono raporty publikowane przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*, w których również nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Ocenia się, że szczepionki skoniugowane przeciw zakażeniom pneumokokowym są bezpieczne, jednak jak po każdym szczepieniu mogą wystąpić niepożądane odczyny poszczepienne. Najczęściej mają one charakter łagodny. Do najczęstszych odczynów poszczepiennych, zgodnie z ChPL Synflorix®, zalicza się: gorączkę ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, senność, utratę łaknienia oraz drażliwość. W ChPL produktu leczniczego Synflorix® wskazano także, że u niemowląt najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi po szczepieniu pierwotnym były zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i drażliwość, które wystąpiły po podaniu odpowiednio około 41% i 55% wszystkich dawek. Po szczepieniu uzupełniającym najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były ból w miejscu wstrzyknięcia i drażliwość, które wystąpiły odpowiednio w przypadku około 51% i 53% podanych dawek. Większość tych reakcji wykazywała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i miała charakter przemijający. Nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania lub ciężkości zdarzeń niepożądanych po podaniu kolejnych dawek szczepienia pierwotnego.

Na podstawie danych NIZP-PZH ustalono, że w 2017 roku w Polsce zgłoszono 143 NOP po podaniu szczepionki Synflorix® (co stanowiło 4,0% wszystkich zgłoszonych NOP), natomiast w przypadku szczepionki Prevenar13® było to odpowiednio 118 NOP (3,3%). Liczba NOP po podaniu Synflorix® jest wyższa obecnie niż liczba NOP po podaniu Prevenar13®, jednak należy wskazać, że liczba osób szczepionych obecnie szczepionką Synflorix® jest również dużo wyższa w porównaniu do liczby osób szczepionych szczepionką Prevenar13®. Najczęściej występującymi ogólnymi NOP w przypadku obu szczepionek są odczyny gorączkowe, a najczęstsze miejscowe NOP to odczyny o średnicy 3-5 cm.

13.7. Wnioski końcowe

Wyniki badań randomizowanych porównujących szczepionkę Synflorix® względem braku szczepienia przeciwko pneumokokom oraz wyniki badań obserwacyjnych przeprowadzonych po wprowadzeniu

szczepionki Synflorix® na rynek wskazują na efektywność eksperymentalną oraz praktyczną szczepionki Synflorix® w odniesieniu do zapobiegania inwazyjnej chorobie pneumokokowej, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia ucha środkowego, a także zapalenia płuc u dzieci poddanych szczepieniu. Część prac wskazuje również na występowanie efektu populacyjnego występującego u nieszczepionych osób dorosłych oraz dzieci.

Odnalezione badania wskazują, że Synflorix® podawany w schemacie 3+1 jest bardziej immunogenny wobec niektórych serotypów zawartych w szczepionce i reagujących krzyżowo, niż podawany w schemacie 2+1. Zaobserwowane różnice w immunogenności nie wpływają jednak na skuteczność (nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy oboma schematami podania szczepionki Synflorix® w odniesieniu do ryzyka inwazyjnej choroby pneumokokowej, zapalenia płuc i ostrego zapalenia ucha środkowego). Profil bezpieczeństwa szczepionki Synflorix® podawanej w schemacie 2+1 w porównaniu do schematu 3+1 jest nieco korzystniejszy z uwagi na mniejszą liczbę dawek szczepionki, co wpływa na mniejsze ryzyko wystąpienia niektórych spodziewanych miejscowych i uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych oraz niespodziewanych (raportowanych spontanicznie) zdarzeń niepożądanych.

Nie odnaleziono prac bezpośrednio porównujących skuteczność szczepionek Synflorix® oraz Prevenar13®. Wyniki odnalezionych badań randomizowanych i nierandomizowanych porównujących immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Synflorix® oraz szczepionki Prevenar13® wskazują, że oba produkty są immunogenne oraz indukują wytworzenie aktywnych biologicznie przeciwciał przeciwko wszystkim serotypom zawartym w obu szczepionkach. Szczepionka Prevenar13® generalnie wykazuje silniejszą immunogenność w odniesieniu do przeciwciał przeciwko serotypom 3, 6A i 19A. Aczkolwiek należy zauważyć, że zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak również w badaniach obserwacyjnych, przeprowadzonych po wprowadzeniu szczepionki Synflorix® na rynek, wykazano, że może ona zapewniać ochronę przed serotypami reagującymi krzyżowo (6A i 19A), natomiast skuteczność szczepionki Prevenar13® względem zapobiegania zachorowaniom wywołanym serotypem 3 jest w części odnalezionych prac w ogóle kwestionowana lub niska. Profil bezpieczeństwa obu szczepionek należy uznać za zbliżony.

14. Ograniczenia

Przedstawione wyniki oraz wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej, niemniej jednak uzyskane wyniki stanowią najpełniejsze i najbardziej aktualne dane o efektywności klinicznej ocenianej interwencji (Synflorix®), która została w niniejszej analizie klinicznej porównana pod względem skuteczności, immunogenności oraz profilu bezpieczeństwa nie tylko względem braku szczepienia przeciwko pneumokokom, ale również z inną, dostępną na rynku, szczepionką przeciwko pneumokokom (Prevenar13®). Podstawowe ograniczenia, które wpływają na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków to:

1. Brak badań randomizowanych umożliwiających porównanie bezpośrednie, a także porównanie pośrednie skuteczności szczepionki Synflorix® ze skutecznością szczepionki Prevenar13®. Wynika to z tego, iż rejestracja obu produktów opierała się, zgodnie z zaleceniami WHO dotyczącymi zasad dopuszczenia na rynek kolejnych, obok PCV7, szczepionek przeciwko pneumokokom, na wynikach badań typu *non-inferiority*, gdzie należało wykazać, że nowa szczepionka jest nie gorsza pod względem immunogenności od szczepionki PCV7, która posiada uznaną skuteczność w zakresie zapobiegania występowaniu chorób wywołanych zakażeniem pneumokokami.
2. Tylko dla szczepionki Synflorix® odnaleziono randomizowane badania kliniczne, w których oceniano skuteczność szczepienia przeciwko pneumokokom względem braku szczepienia.
3. Wnioski o braku różnic pomiędzy szczepionkami Synflorix® oraz Prevenar13® opierają się na analizie danych dla surogatów (minimalne stężenie ochronne przeciwciał, aktywność opsonofagocytarna przeciwciał, GMC i GMT). Należy jednak zaznaczyć, że parametry te są powszechnie stosowane i uznawane w ocenie szczepień przeciwko pneumokokom za najbardziej wiarygodne parametry oceny immunogenności szczepionek oraz zalecane przez WHO [12-18]. Surogat efektywności klinicznej, jakim jest immunogenność mierzona stężeniem swoistych przeciwciał, jest często wykorzystywany w badaniach klinicznych oceniających szczepionki. Uzyskanie odpowiedniego poziomu przeciwciał zapewniającego ochronę przed zachorowaniem jest uznanym zastępczym wskaźnikiem skuteczności i często projektuje się badania kliniczne mające na celu wykazanie nie mniejszej/nie gorszej immunogenności (badania typu „*non-inferiority*”) nowej szczepionki w porównaniu do szczepionki stosowanej do tej pory w określonym wskazaniu wobec wspólnych serotypów. Taka sytuacja miała miejsce w przypadku badań przed dopuszczeniem na rynek szczepionek PCV10 i PCV13, oceniając ich skuteczność w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej pośrednio, porównując immunogenność tych szczepionek ze standardem wyznaczonym przez pierwszą zarejestrowaną do stosowania w tym wskazaniu skoniugowaną 7-walentną szczepionką przeciwko pneumokokom (PCV7) [9, 10, 11]. Należy jednak

wskazać, że poziomów immunogenności szczepionek wobec poszczególnych serotypów nie należy przenosić bezpośrednio na poziom skuteczności tych szczepionek w zakresie zapobiegania zachorowaniom na choroby wywoływane zakażeniem danym serotypem pneumokoka.

4. Odnaleziono cztery badania randomizowane umożliwiające bezpośrednie porównanie immunogenności oraz profilu bezpieczeństwa obu szczepionek (Synflorix® i Prevenar13®), jednak celem większości tych prac nie było porównanie tych szczepionek między sobą. W pracach SPNG-003, SPNG-009 i Odutola 2017 głównym celem była ocena immunogenności i profilu bezpieczeństwa szczepionek eksperymentalnych względem PCV10 i PCV13. Należy jednak uznać, że wyniki uzyskane z tych badań są bardziej wiarygodne niż porównanie pośrednie immunogenności oraz bezpieczeństwa PCV10 i PCV13 poprzez wspólną grupę referencyjną PCV7, które samo w sobie obarczone jest dużą niepewnością, i stanowią aktualnie najlepsze źródło informacji na temat różnic w tym zakresie, dla porównania immunogenności i bezpieczeństwa, pomiędzy obiema szczepionkami.
5. W badaniu nierandomizowanym Wijmenga-Monsuur 2015 porównującym bezpośrednio immunogenność obu szczepionek zaobserwowano niewielkie różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do wieku oraz procedury pobierania krwi do badania. Jednakże w wyniku przeprowadzonej analizy regresji nie wykazano, aby te czynniki wpływały na uzyskiwane wyniki. Różnice pomiędzy szczepionkami, które obserwowano w tym badaniu, mogły wynikać z różnic w procedurze szczepienia - Synflorix® podawano podczas wizyt w przychodni pediatrycznej dla dzieci zdrowych, podczas gdy Prevenar13® podawano w ramach wizyt domowych. W grupie Synflorix® zaobserwowano również większe zróżnicowanie w odniesieniu do schematu podawania szczepionki, co mogło się wiązać również z koniecznością udania się do przychodni w celu otrzymania szczepienia w tej grupie badanej.
6. W przypadku badań klinicznych dla porównania szczepionki Synflorix® z brakiem szczepienia przeciwko pneumokokom komparatorem były szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych (np. szczepionka przeciwko WZW typu A lub typu B) lub brak szczepienia. Ocenia się, że w ocenie profilu bezpieczeństwa zastosowanie np. szczepionki przeciwko WZW jako komparatora mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki i mogło również wpływać na poziom heterogeniczności pomiędzy wynikami poszczególnych badań. Oprócz szczepionek przeciwko pneumokokom oraz szczepionek stanowiących komparator podawano równocześnie inne szczepionki uwzględnione w kalendarzu szczepień, co również mogło wpłynąć na uzyskane w badaniach wyniki.
7. Niezbyt długi okres obserwacji w odnalezionych randomizowanych badaniach klinicznych. Oceny skuteczności szczepionki Synflorix® dokonano w okresie obserwacji wynoszącym maksymalnie 33 miesiące. W badaniach obserwacyjnych okres obserwacji był natomiast zdecydowanie dłuższy

- i wynosił najczęściej co najmniej kilka lat po wprowadzeniu szczepień lub zmianie stosowanej w danym kraju szczepionki.
8. W przypadku braku odpowiednich danych w publikacji w celu obliczenia średniej różnicy (MD) między porównywanymi grupami konieczne było wykonanie własnych obliczeń np. obliczenie wartości SE z przedziałów ufności.
 9. W części obliczeń dla parametrów względnych i bezwzględnych korzystano z korekty pól zerowych, polegającej na dodaniu do „pola zerowego” oraz liczebności grupy wartości 0,5, zarówno w grupie interwencji, jak również komparatora.
 10. Część włączonych prac charakteryzowała się niską liczebnie próbą, jednakże oceniano w nich immunogenność i/lub bezpieczeństwo, stąd stosunkowo niską liczebność próby należy uznać za uzasadnioną i wystarczającą.

15. Dyskusja

Zakażenia wywoływane przez *Streptococcus pneumoniae* stanowią istotny problem i są główną przyczyną zachorowalności oraz śmiertelności na świecie. Szacuje się, iż w 2015 roku na świecie doszło do 294 000 (od 192 000 do 366 000) zgonów u dzieci poniżej 5 roku życia (wśród osób niezakażonych wirusem HIV) z powodu zakażenia pneumokokowego *Streptococcus pneumoniae*, co stanowiło 9% wszystkich zgonów w tej grupie wiekowej. Najwięcej zachorowań i zgonów występuje w skrajnych grupach wiekowych, tzn. u dzieci poniżej 2. roku życia i osób powyżej 65. roku życia. Zgodnie z danymi NIZP-PZH w 2018 r. w Polsce odnotowano 1 321 przypadków inwazyjnej choroby wywołanej przez *Streptococcus pneumoniae* [6]. Wskazuje się jednak, że dane te są niedoszacowane i przedstawiają wykrywalność a nie zapadalność na tą chorobę.

Po wprowadzeniu PCV7 na rynek uzyskano znaczną redukcję zapadalności na inwazyjne choroby pneumokokowe. Po kilku latach stosowania tej szczepionki w USA zaobserwowano znaczną redukcję nosicielstwa serotypów pneumokoka zawartych w szczepionce, aczkolwiek poziom nosicielstwa pneumokoka ogółem pozostał na zbliżonym poziomie, gdyż stwierdzono stopniowe zastępowanie serotypów szczepionkowych serotypami pneumokoków nieobecnych w szczepionce PCV7. Jednocześnie odnotowano wzrost zachorowań wywołanych przez serotypy niezawarte w PCV7, co zmusiło do stworzenia nowej generacji szczepionek (Synflorix®, Prevenar13®) zawierających dodatkowe serotypy 1, 5 i 7F (obie szczepionki) oraz 3, 6A i 19A (szczepionka Prevenar13®) (należy jednak ocenić, że pomimo zjawiska wymiany serotypów, efekt dekady szczepień z zastosowaniem PCV7 jest bardzo korzystny). Szczepionka Synflorix® została opracowana według nowej koncepcji, gdzie większość serotypów skoniugowano z białkiem D nietypowalnej pałeczki hemofilnej (NTHi), podczas gdy w szczepionce Prevenar13® użyto tego samego nośnika co w szczepionce 7-walentnej, a mianowicie białka CRM197. Skoniugowanie serotypów z białkiem nośnikowym D pochodzącym z bezotoczkowych szczepów *Haemophilus influenzae* miało w założeniu indukować dodatkowo odporność przeciwko tej bakterii. Skuteczność ochronną tak skonstruowanej szczepionki (początkowo 11-walentnej) wobec zakażeń NTHi potwierdzono w badaniu przeprowadzonym w Czechach, a następnie w innych badaniach klinicznych w odniesieniu do ryzyka występowania OZUŚ. Z powodu defektu immunogenności po szczepieniu uzupełniającym i nieskuteczności klinicznej wykazanej w badaniu POET **serotyp 3** został usunięty ze szczepionki i ostatecznie zarejestrowana została i dopuszczona na rynek szczepionka 10-walentna [24]. Należy zaznaczyć, że również w przypadku szczepionki Prevenar13® serotyp 3 okazał się słabo efektywny, co wykazano m. in. w raporcie brytyjskiej Komisji ds. Szczepień i Immunizacji (JCVI). [25]. Wnioski raportu JCVI w zakresie znikomej czy wręcz **braku efektywności ochronnej PCV13 w zapobieganiu zachorowaniom wywołanym przez serotyp 3**, zostały potwierdzone w wielu badaniach obserwacyjnych. Dane z wielu

krajów europejskich wskazują, że po wprowadzeniu PCV13 liczba zachorowań wywołanych serotypem 3 utrzymuje się na względnie stałym poziomie lub wzrasta (przykładem są wyniki uzyskane m.in. w Wielkiej Brytanii [226, 267, 296, 227], Francji [222, 272, 279, 298, 273], Danii [311], Węgrzech [266], Szwecji [188, 159], czy też w Niemczech [216, 219, 162]). Wśród dzieci zaszczepionych PCV13 serotyp 3 stanowił najczęstszą lub jedną z najczęstszych przyczyn IChP w różnych krajach europejskich, za czym przemawiają dane z Anglii i Walii [296], Francji [273], Turcji [238, 301] oraz Portugalii [206]. W badaniu przeprowadzonym metodą pośredniej kohorty w Wielkiej Brytanii (Anglii, Walii i północnej Irlandii) [227], w celu oceny PCV13 pod kątem skuteczności klinicznej swoistej serotypowo i korelacji z efektywnością wykazano, że są znaczące różnice między korelatami ochrony dla różnych serotypów szczepionek a zagregowana korelacja jest nieprecyzyjna. Skorygowana efektywność wobec IChP spowodowanej serotypem 3 wyniosła w tym badaniu – 26% (–69 to 68) i 63% (–322 to 92), zależnie od ilości dawek. Oba wyniki nie były znamienne statystycznie. Dane z badania przeprowadzonego w 13 ośrodkach na terenie 10 krajów europejskich wskazują, że zmiana częstości IChP spowodowanej przez serotyp 3 w krajach stosujących PCV13 i krajach stosujących PCV10 nie różniła się w sposób istotny statystycznie w porównaniu do okresu przed wprowadzeniem szczepionek o wyższej walentności [169]. Również w Szwecji nie stwierdzono istotnego wpływu szczepień na częstość zachorowań wywołanych serotypem 3, a wzrost częstości zachorowań wywołanych serotypem 3 w regionach stosujących PCV13 był istotnie statystycznie wyższy od tego obserwowanego w regionach stosujących PCV10 w grupie wiekowej ≥ 65 lat [188]. Należy tu wspomnieć również o wynikach przeglądu systematycznego Sings 2019 [57] sponsorowanego przez firmę Pfizer, gdzie wykazano, że pomimo zaobserwowanych różnic pomiędzy badaniami, wynik metaanalizy czterech badań kliniczno-kontrolnych wskazuje, że PCV13 zmniejsza ryzyko zachorowania u dzieci poniżej 5 roku życia na IChP wywołaną przez serotyp 3 pneumokoka (63,5 [37,3–89,7]), jednak z uwagi na szeroki przedział ufności, można powiedzieć o małej precyzji oszacowania i możliwościach wnioskowania. Autorzy pracy Linley 2019 [43, 44] zwracają jednak uwagę na dużą niejednorodność kliniczną tych badań (istotne różnice w analizowanych schematach szczepienia oraz wieku dzieci, w którym rozpoczęto szczepienie, a także długości obserwacji), dlatego decyzja o ich podsumowaniu w postaci metaanalizy budzi uzasadnione wątpliwości i podważa wiarygodność wyciągniętych przez autorów wniosków głównie na podstawie stosunkowo krótkiej obserwacji dzieci zaszczepionych tylko jedną dawką PCV13 w 2. lub pod koniec 2. roku życia, czyli nie odnosi się on do skuteczności szczepienia realizowanego zgodnie z programem szczepień i zaleceniami u najmłodszych niemowląt (począwszy od 2. M.ż.). W innej pracy również wykazano skuteczność PCV13 w zapobieganiu IChP wywołanej przez serotyp 3 pneumokoka, ale autorzy pracy przyznali, że skuteczność ta jest mniejsza niż w przypadku innych serotypów tej bakterii [39].

Niewątpliwie skuteczność ochronna PCV13 w zapobieganiu IChP wywołanej przez

serotyp 3 pneumokoka budzi wiele wątpliwości i wymaga dalszych badań. W lutym 2019 r. WHO w swoim stanowisku stwierdziła, że „pomimo danych na temat immunogenności, dowody na bezpośrednie lub pośrednie redukowanie ryzyka IChP wywołanej przez serotyp 3 po podaniu szczepionki PCV13 nie są jednoznaczne, przy czym większość badań nie wykazała żadnego wpływu” [45].

W Polsce mamy już kilkunastoletnie doświadczenia ze stosowaniem szczepień przeciwko pneumokokom u noworodków (szczepienia prowadzone przez samorząd miasta Kielce). Wprowadzenie do użytku początkowo szczepionki PCV7, a następnie PCV13, przyniosło szereg wymiernych korzyści zdrowotnych. Szczepienia spowodowały **statystycznie znamienne spadki liczby zapaleń płuc wymagających hospitalizacji** u najmłodszych dzieci. Pośrednim efektem szczepień PCV7 była statystycznie istotna redukcja zachorowań z powodu zapaleń płuc u osób między 30. a 49. rokiem życia (redukcja o 16,5%). W grupie osób w wieku 50-64 lat redukcja liczby hospitalizacji z powodu zapaleń płuc wynosiła 40,4%, a w grupie osób powyżej 65. roku życia była największa i wyniosła 43,5% [26, 27].

W toku prac nad analizą przeszukano **najważniejsze źródła informacji medycznej**, zarówno uniwersalne (Medline, EMBASE, The Cochrane Library), jak również rejestry badań klinicznych. Odnalezione prace cechują się umiarkowaną do wysokiej wiarygodnością metodyczną. Dwie największe próby kliniczne (badanie *FinIP* oraz *COMPAS*), w których oceniono skuteczność Synflorix® względem braku szczepienia przeciwko pneumokokom, to prace o wysokiej wiarygodności (odpowiednio 5 punktów i 4 punkty w skali Jadad). W badaniu *FinIP* oceniano efektywność praktyczną szczepienia przeciwko pneumokokom. Na dzień opracowania niniejszej analizy uwzględnione w niej wyniki stanowią najlepsze dostępne źródło informacji umożliwiające porównanie ocenianych szczepionek (przegląd 3 najważniejszych baz informacji medycznej przeprowadzono 2 sierpnia 2019 roku oraz aktualizowano go w dniu 18 listopada 2019 roku, a następnie w dniu 18 stycznia 2020 roku). Randomizowane próby kliniczne obejmują łącznie około 58 tys. osób, z tego około 35 tys. dzieci zostało zaszczepionych szczepionką Synflorix®. Populację we włączonych badaniach stanowiły zdrowe niemowlęta w wieku od 6 tygodni do 6 miesięcy przy pierwszym szczepieniu, które nie były wcześniej szczepione przeciw pneumokokom. Populacja ta odpowiada tej przyjętej w programie szczepień ochronnych w Polsce i ChPL produktu leczniczego Synflorix®, czyli dzieci poniżej 2. roku życia, które są najbardziej zagrożone zakażeniem pneumokokowym z uwagi na niedojrzały układ odpornościowy. Wnioski wyciągnięte na podstawie wyników w ocenianej w badaniach populacji można odnieść do populacji polskiej, w której szczepienie przeciwko pneumokokom jest stosowane w warunkach rutynowej praktyki klinicznej jako szczepienie powszechne i obowiązkowe.

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie **innych przeglądów systematycznych oraz raportów HTA** dotyczących ocenianych interwencji i przedstawiono wnioski z odnalezionych prac. W odnalezionych przeglądach systematycznych nie włączono innych randomizowanych badań klinicznych niż te spełniające kryteria włączenia i uwzględnione w niniejszej analizie. Wyniki opisanych przeglądów są zbieżne z wynikami niniejszej analizy, która jest jednak opracowaniem aktualniejszym i uwzględnia również doniesienia naukowe opublikowane w ostatnich miesiącach, w tym badania w których porównano bezpośrednio immunogenność i bezpieczeństwo Synflorix® oraz Prevenar13®. Zakres analizy jest również szerszy niż pozostałych odnalezionych opracowań, z wyjątkiem **wcześniejszego przeglądu systematycznego opracowanego** na zlecenie firmy GSK **przez Centrum HTA** i ocenionego przez AOTMiT w 2014 roku. W przeglądzie tym przedstawiono m.in. wyniki porównania PCV10 i PCV13 względem szczepionki 7-walentnej w celu przeprowadzenia pośredniego porównania immunogenności i bezpieczeństwa PCV10 i PCV13. W niniejszej analizie odstąpiono od porównania pośredniego szczepionek wobec odnalezienia badań klinicznych bezpośrednio porównujących immunogenność i bezpieczeństwo ocenianych produktów. Należy uznać, że wyniki uzyskane z tych badań są bardziej wiarygodne niż porównanie pośrednie immunogenności oraz bezpieczeństwa PCV10 i PCV13, które samo w sobie obarczone jest dużą niepewnością. Ponadto w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznej, przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy, nie odnaleziono żadnych dodatkowych badań klinicznych niż te uwzględnione w analizie z 2014 roku, które mogłyby wpłynąć na wyniki porównania pośredniego. Wobec braku nowych badań klinicznych, wyniki porównania pośredniego Synflorix® vs Prevenar13®, poprzez wspólną grupę referencyjną (szczepionka 7-walentna Prevenar®), przedstawionego we wskazanym przeglądzie systematycznym, należy uznać za aktualne (w niniejszej analizie przedstawiono podsumowanie tych wyników – rozdział 9.5). Wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego w 2014 roku, są zbliżone do wyników porównania bezpośredniego przedstawionego w niniejszej analizie, aczkolwiek daje się zauważyć pewne różnice w odniesieniu do immunogenności mierzonej za pomocą odsetka niemowląt ze stężeniem progowym przeciwciał. W porównaniu pośrednim wykazano, że **Synflorix® w porównaniu do Prevenar13®** zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał IgG wobec serotypu 19A po szczepieniu uzupełniającym, a po szczepieniu pierwotnym nie wykazano różnic w tym zakresie pomiędzy szczepionkami. W przypadku bezpośredniego porównania obu szczepionek wykazano, że Prevenar13® indukuje silniejszą immunogenność wobec serotypów zawartych jedynie w tej szczepionce (3, 6A i 19A) niż Synflorix® bez względu na sposób pomiaru (stężenie przeciwciał, miana przeciwciał, minimalne stężenie ochronne czy też aktywność opsonofagocytarna). W porównaniu pośrednim wykazano jednak znaczne różnice w ryzyku wyjściowym pomiędzy porównywanymi grupami, co znacznie zmniejsza wiarygodność uzyskanych wyników. Dodatkowo

w ramach niniejszej analizy, w porównaniu do przeglądu dla szczepionki Synflorix® opracowanego w 2014 r., nie oceniano efektywności klinicznej szczepionki PCV7, nie analizowano wyników dla szczepionki Synflorix® w grupie pacjentów z grup ryzyka, jak również nie przeprowadzono porównania różnych schematów podania szczepionki PCV13. Nie oceniano także redukcji nosicielstwa w nosie i gardle, a także nie porównywano dostępnych na rynku szczepionek ze szczepionkami prototypowymi (np. szczepionką 11-walentną). Niniejsza analiza w porównaniu do tej opracowanej w 2014 roku, zawiera uaktualnione wyniki dla niektórych badań klinicznych (odnaleziono nowe wyniki dla porównania Synflorix® vs brak szczepień przeciwko pneumokokom oraz Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1) oraz wyniki z nowych badań klinicznych opublikowanych w ostatnich latach. Ponadto w ramach niniejszej analizy przedstawiono dodatkowo wyniki licznych badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną szczepionek PCV10 i PCV13, które zostały opublikowane w ostatnich latach. Tak jak wcześniej wskazano, porównano także bezpośrednio obie szczepionki pod względem immunogenności oraz profilu bezpieczeństwa na podstawie odnalezionych badań randomizowanych.

Porównanie skuteczności obu szczepionek nie było możliwe, z uwagi na brak odpowiednich badań klinicznych umożliwiających takie porównanie, zarówno bezpośrednio jak też pośrednio poprzez wspólną grupę referencyjną (brak szczepień przeciwko pneumokokom lub PCV7). Wynika to z tego, iż zgodnie z przyjętą przez WHO zasadą oceny i rejestracji nowych skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom, obie szczepionki (Synflorix® i Prevenar13®) porównano ze szczepionką o uznanej efektywności eksperymentalnej i praktycznej - PCV7, wykazując, że są one co najmniej równie immunogenne jak PCV7. W przypadku szczepionki Prevenar13® brak randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność tej szczepionki. **Efektywność eksperymentalna i praktyczna szczepionki Synflorix®** w niniejszej analizie została wykazana na podstawie odnalezionych randomizowanych badań klinicznych (porównujących Synflorix® z brakiem szczepień przeciwko pneumokokom) oraz badań obserwacyjnych postmarketingowych oceniających skuteczność praktyczną szczepionki po wprowadzeniu jej do narodowych programów szczepień ochronnych w różnych krajach na całym świecie. Oceny dokonano w oparciu o klinicznie istotne punkty końcowe (ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową, zapalenie płuc oraz ostre zapalenie ucha środkowego). Skuteczność eksperymentalna i praktyczna szczepień przeciwko pneumokokom z zastosowaniem szczepionki Synflorix® jest zbliżona. Szczepionka zapewnia wysoką ochronę wobec inwazyjnej choroby pneumokokowej, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, a także ostrego zapalenia ucha środkowego i zapalenia płuc.

Wobec braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność obu szczepionek (PCV10 i PCV13) w zapobieganiu IChP, wyższość którejkolwiek z nich nie może zostać w pełni potwierdzona.

W Stanowisku Zarządu Polskiego Towarzystwa Wakcynologii z dnia 30.01.2017 r. w sprawie wyboru szczepionki do powszechnego, bezpłatnego szczepienia dzieci przeciwko pneumokokom w Polsce w ramach Programu Szczepień Ochronnych wskazano, że PCV10 jest, podobnie jak PCV13, szczepionką o dobrze udokumentowanej immunogenności i dużej skuteczności oraz potwierdzonym bezpieczeństwie i w świetle wyników dostępnych badań naukowych prognozowanie skuteczności szczepionki jedynie w oparciu o liczbę uwzględnionych w niej serotypów okazało się niedostateczne. Dodatkowo w licznych opublikowanych dotąd badaniach klinicznych i analizach przeprowadzonych w wielu krajach na świecie wykazano dużą i podobną skuteczność oraz bezpieczeństwo obu dostępnych aktualnie szczepionek skoniugowanych. Poruszane w naukowej dyskusji różnice nie przesądzają aktualnie o zdecydowanej wyższości którejkolwiek z nich w profilaktyce ciężkich zakażeń pneumokokowych u małych dzieci w Polsce [40].

Opublikowany w kwietniu 2017 roku raport „*Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) Product Assessment*” przygotowany przez zespół autorów z *International Vaccine Access Center*, amerykańskie CDC, *University College of London*, *Agence de Medecine Preventive* oraz Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wskazuje na równoważność szczepionek PCV10 i PCV13 pod względem ogólnej skuteczności w zakresie zapobiegania IChP u zaszczepionych dzieci. Również inne prace mówią o równoważności obu szczepionek. W przeglądzie systematycznym de Oliveira 2016 [50] dokonano oceny wpływu szczepień przeciwko pneumokokom (PCV10 i PCV13) w krajach Ameryki Łacińskiej i Karaibów. Na podstawie badań obserwacyjnych przeprowadzonych w Brazylii, Chile, Urugwaju, Argentynie, Peru i Nikaragui wykazano istotny wpływ PCV10 i PCV13 na oceniane punkty końcowe (zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu zapalenia płuc potwierdzonego w badaniu RTG, klinicznie potwierdzonego zapalenia płuc, hospitalizacji z powodu zapalenia opon mózgowych oraz hospitalizacji z powodu IChP). Nie odnaleziono dowodów na wyższą skuteczność którejkolwiek z dwóch stosowanych szczepionek w odniesieniu do redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu zapalenia płuc, IChP czy zapalenia opon mózgowych w grupie wiekowej dzieci do 5. roku życia.

Badanie populacyjne przeprowadzone w Szwecji wspiera również wnioski raportu IVAC na temat równoważności szczepionek. W Szwecji, gdzie obie szczepionki są stosowane w różnych regionach kraju wykazano, że ogólny wpływ na częstość IChP w całej populacji nie różnił się istotnie, niezależnie od zastosowanej szczepionki [188].

Z kolei w kanadyjskim raporcie Rady Konsultacyjnej także stwierdzono, że na podstawie dostępnych danych bezpośrednia ochrona przeciwko IChP powodowana przez serotypy zawarte w PCV13 nie różni się zbyt wiele w schematach obejmujących tylko PCV10 lub tylko PCV13, pomimo faktu, że PCV13 zawiera trzy serotypy, które nie występują w PCV10 (3, 6A i 19A). PCV10 zapewnia ochronę krzyżową wobec IChP wywołanej przez serotyp 19A i 6A. Skuteczność PCV13 w zapobieganiu IChP

spowodowanej serotypem 3 wydaje się być niska i krótkotrwała, a nawet nie występowała w niektórych badaniach. W kanadyjskiej prowincji Quebec w maju 2018 r. szczepionkę Prevenar13 zastąpiono 10-walentną szczepionką Synflorix [41].

Wyniki niniejszej analizy, na podstawie randomizowanych badań klinicznych, wskazują, że obie szczepionki (Synflorix® jak i Prevenar13®) **cechuje zbliżona immunogenność** wobec wspólnych serotypów. Wykazano, że po 1 miesiącu od podania dawki uzupełniającej wskaźniki seropozytywności (poziom przeciwciał $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) wynosiły 100% dla większości wspólnych serotypów niezależnie od zastosowanej szczepionki. Po dawce uzupełniającej Synflorix® wywołał odpowiedź immunologiczną na reagujący krzyżowo serotyp 19A u od 86,1% do 95,6% zaszczepionych, natomiast w przypadku serotypu 6A odsetki te wynosiły 88,0% i 91,6% odpowiednio. Wskazuje to na występowanie efektu ochrony krzyżowej. W grupie Prevenar13® w porównaniu do grupy Synflorix® stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ($\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenom pneumokokowym w odniesieniu do serotypów specyficznych dla szczepionki 13-walentnej: 3, 6A, 19A w ocenianych pracach. Dodatkowo po 1 miesiącu od podania 3 dawki szczepienia pierwotnego przeciwko pneumokokom wskaźnik seropozytywności (poziom przeciwciał $\geq 100 \text{ EU/ml}$) wobec białka D bezotoczkowych szczepów *Haemophilus influenzae* wynosił 93,4% i 100% w grupie Synflorix® oraz 17,9% i 40,9% w grupie Prevenar13® w zależności od badania. Zaobserwowane pomiędzy grupami różnice w tym zakresie są istotne statystycznie na korzyść szczepionki Synflorix®.

Analizę profilu bezpieczeństwa szczepionek oparto przede wszystkim na wynikach odnalezionych badań RCT uwzględnionych w ocenie skuteczności i immunogenności. Dodatkowo rozszerzono ją zgodnie z minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych obejmujących kilkadziesiąt tysięcy osób wykazano, iż obie szczepionki cechują się akceptowalnym klinicznie profilem bezpieczeństwa. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi są zdarzenia miejscowe, które ustępują najczęściej po kilku dniach od podania szczepionki. Dotychczas ani w badaniach klinicznych, ani w rejestrach prowadzonych po dopuszczeniu szczepionek do obrotu, nie stwierdzono istotnego wpływu szczepionek przeciwko pneumokokom na wzrost ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych.

Dane KOROUN dotyczące pokrycia szczepionkowego dla Polski wskazują, że szczepionka 13-walentna zapewnia szersze pokrycie szczepionkowe niż szczepionka PCV10. Należy jednak zwrócić uwagę, że pokrycie szczepionkowe PCV10 może zwiększać zaobserwowane **zjawisko odporności krzyżowej**. W przypadku szczepionki PCV10 (zawierającej m.in. serotypy 6B oraz 19F) można mówić o zjawisku ochrony krzyżowej pomiędzy serotypami 6A oraz 6B, a także serotypami 19A oraz 19F. Występowanie odporności krzyżowej indukowanej przez PCV10 wykazały badania postmarketingowe. W badaniach obserwacyjnych odnalezionych w ramach niniejszego przeglądu

systematycznego wykazano, że Synflorix® zapewnia ochronę przed chorobami wywołanymi przez pneumokoki serotypów reagujących krzyżowo, czego nie udało się wykazać w badaniach randomizowanych. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Synflorix® a brakiem szczepień przeciwko pneumokokom w odniesieniu do ryzyka IChP oraz OZUŚ wywołanych przez serotypy reagujące krzyżowo w badaniach RCT może wynikać z bardzo niskiej częstości występowania tych zdarzeń w grupie dzieci uczestniczących w badaniach (odpowiednio rozdział 8.1.3 oraz rozdział 8.3.5). W badaniach postmarketingowych analizie poddano osoby, u których wystąpiła choroba pneumokokowa przed i po wprowadzeniu szczepionki Synflorix® do narodowych programów szczepień ochronnych. Taka konstrukcja badania umożliwia wykazanie różnic w odniesieniu do zdarzeń wywołanych przez serotypy reagujące krzyżowo oraz umożliwia zaobserwowanie efektu populacyjnego. PCV10 jest obecnie zarejestrowana w prewencji IChP wywołanej również serotypem 19A w ponad 100 krajach. Rejestracja ta oparta jest na niezależnych, dobrze zaprojektowanych badaniach wykazujących jej skuteczność w tym zakresie w Brazylii i Finlandii [30]. Dane kanadyjskie również wskazują, że PCV10 zapewnia wysoki poziom ochrony krzyżowej przeciwko zakażeniom wywołanym serotypem 19A i nie różni się on od tego, jaki indukuje szczepionka PCV13 (71% dla PCV10 vs 74% dla PCV13) [31]. Na nieco wyższą skuteczność PCV10 wskazują dane brazylijskie (82,2%) [32]. Na podstawie danych z różnych krajów na świecie, skuteczność rzeczywista PCV10 i PCV13 w zapobieganiu IChP wywołanej przez serotyp 19A jest zbliżona i waha się w zależności od badania od 62% do 82,2% i od 62% do 88% odpowiednio, na co wskazuje prof. Wysocki w swoim opracowaniu [33]. W świetle najnowszych danych pochodzących z niektórych krajów europejskich, gdzie stosuje się PCV10, obserwowany jest wzrost zachorowań wywołanych serotypem 19A, co przedstawiono w rozdziale 11.3. Skala i tempo wzrostu tych zachorowań wymaga jednak dalszej obserwacji w celu potwierdzenia kierunku zaobserwowanego trendu. Jak się jednak okazuje, w Anglii po 8 latach stosowania PCV13, eliminacja nosicielstwa i zachorowań wywołanych przez serotyp 3, ale również 19A może nie zostać osiągnięta przy zastosowaniu PCV13 [312]. U dzieci, które zostały zaszczepione zgodnie ze schematem obserwuje się od 4. roku życia stopniowe zmniejszanie się skuteczności wobec IChP wywołanej przez serotypy uwzględnione w PCV13, w największym stopniu dotyczyło to właśnie serotypu 19A [226]. Podobnie jak serotyp 3 również serotyp 19A stanowił jedną z najczęstszych przyczyn IChP u dzieci zaszczepionych PCV13, nie tylko w Anglii i Walii, ale również innych krajach europejskich takich jak Francja [273, 253] czy Turcja [238, 301]. Ponadto we Francji [273] obserwuje się brak wpływu PCV13 na zmniejszenie zachorowań wywołanych serotypem 19F, a na Węgrzech obserwuje się ponowne pojawienie się serotypu 19F [266]. Dane z Turcji również wskazują na serotyp 19F, jako ten najbardziej rozpowszechniony wśród serotypów szczepionkowych u dzieci z IChP [238]. O ile skuteczność PCV10 w zakresie ochrony krzyżowej przeciwko serotypowi 19A nie potwierdza się w dłuższym terminie po wprowadzeniu szczepień [125, 126, 127], o tyle

wstępne informacje na temat wystąpienia ochrony krzyżowej pomiędzy antygenem typu 6B i 6A, zaprezentowane w pracy Jokinen 2015 [114], zostały potwierdzone w dłuższym terminie wykazując, że PCV10 zapewnia długotrwałą bezpośrednią [125, 126, 127], jak i pośrednią [125, 126] ochronę krzyżową przed IChP wywołaną przez serotyp 6A.

Pomimo obserwowanego wzrostu zachorowań wywołanych przez serotyp 19A w krajach stosujących PCV10, niektóre z krajów zdecydowały się na przejście z PCV13 na PCV10 w ostatnich latach. Przykładem takich krajów jest Belgia, Nowa Zelandia czy prowincja Quebec w Kanadzie. Nowa Zelandia jest natomiast przykładem kraju, który po doświadczeniach z różnymi szczepionkami przeciwko pneumokokom: PCV7 (VI.2008-VII.2011), PCV10 (VII.2011-VII.2014) i PCV13 (VII.2014-VII.2017), zdecydował się na zamianę PCV10 na PCV13. Okazuje się, że po zamianie PCV10 na PCV13 w Nowej Zelandii liczba przypadków IChP związanej z serotypem 19A dalej wzrastała w populacji osób >5 lat, dlatego zdecydowano się wrócić do PCV10, a PCV13 jest dostępna dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka [34,35]. Są również przykłady krajów, które postąpiły odwrotnie np. Chile.

Przyjmując niższe pokrycie szczepionkowe, jakie zapewnia szczepionka Synflorix® wobec Prevenar13® przy wyborze szczepionki, która ma być stosowana w ramach powszechnych szczepień ochronnych, należy brać pod uwagę również inne czynniki. W Brazylii i Czechach podjęto decyzję o wprowadzeniu szczepionki Synflorix®, biorąc pod uwagę silne działanie **redukujące nosicielstwo**, które w dużym stopniu opiera się zjawisku wymiany serotypów. Wpływ na nosicielstwo przekłada się na odporność populacyjną i według niektórych kalkulacji niweluje braki niektórych serotypów w szczepionce [24].

Ocena wpływu szczepień na **nosicielstwo czy immunogenność** jest drugorzędowym punktem końcowym. Zjawisko zastępowania serotypów nie wpływa istotnie na ogólną zapadalność na IChP, a to ten parametr decyduje o skuteczności programu szczepień [36]. Dodatkowo, nie wiadomo, czy dążenie do eliminacji nosicielstwa pneumokoków jest bezwzględnie korzystnym celem szczepień. W badaniach przeprowadzonych w Finlandii, których celem była ocena dodatkowego wpływu szczepionek polisacharydowych (PPSV23) na nosicielstwo w nosowej części gardła, wykazano zwiększenie częstości nosicielstwa gronkowców w populacjach charakteryzujących się rzadszym nosicielstwem pneumokoków [37].

W pracy Farkouh 2015 [28] wskazuje się na brak dowodów potwierdzających skuteczność szczepionki Synflorix® wobec zapobiegania zachorowaniom związanym z zakażeniem bezotoczkowymi szczepami **Haemophilus influenzae** w każdym z krajów, w którym wprowadzono Synflorix® do narodowych programów szczepień. Co więcej w dwóch badaniach przeprowadzonych w Finlandii i oceniających PCV7 (1 praca) oraz PCV10 (2 prace) stwierdzono niemal identyczną skuteczność obu szczepionek w odniesieniu do redukcji częstości OZUŚ, co miałoby wskazywać na brak dodatkowego efektu ochronnego PCV10 w stosunku do PCV7. W niniejszej analizie skuteczność Synflorix® wobec zakażeń nieinwazyjnych wywołanych przez *NTHi* (H.influenza bez otoczki) oceniano w trzech odnalezionych

badaniach klinicznych, a w 2 oceniano nosicielstwo *H. influenzae*. W dwóch badaniach randomizowanych SPNG-003 [93, 94] i SPNG-009 [96, 97] porównujących bezpośrednio Synflorix® z Prevenar13® po 1 miesiącu od podania 3 dawki szczepienia pierwotnego przeciwko pneumokokom wskaźnik seropozytywności (poziom przeciwciał ≥ 100 EU/ml) wobec białka D bezotoczkowych szczepów *H. influenzae* wynosił 93,4% i 99% w grupie Synflorix® oraz 17,9% i 41,0% w grupie Prevenar13® w zależności od badania. Zaobserwowane pomiędzy grupami różnice są istotne statystycznie na korzyść szczepionki Synflorix®. Z kolei w pracy COMPAS [73] nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy Synflorix® a brakiem szczepienia przeciw pneumokokom w odniesieniu do ryzyka OZUŚ wywołanego przez NTHi, jednak częstość występowania zdarzeń była bardzo niska w obu grupach i badanie nie było zaprojektowane w celu oceny tego punktu końcowego (rozdział 8.3.8). W jednym z badań postmarketingowych oceniających PCV10 odnotowano zmniejszenie liczby próbek uzyskanych z ucha środkowego po wprowadzeniu PCV10 w Islandii, co sugeruje zmniejszenie zachorowań na OZUŚ. U dzieci zaszczepionych PCV10 w porównaniu do dzieci niezaszczepionych odnotowano większy odsetek izolatów bez genu kodującego białko D (hpd-ujemnych) [135]. Również w badaniu australijskim (Leach 2015 [38]) u pacjentów szczepionych PCV10 zaobserwowano spadek ryzyka OZUŚ wywołanego przez NTHi w porównaniu grupy osób szczepionych PCV7. Z kolei badanie holenderskie (Bosch 2015 [108]) wskazuje na brak wpływu PCV10 na nosicielstwo *H. influenzae* w jamie nosowo gardłowej u zdrowych dzieci.

W pracy Shiragami 2015 [29] wskazuje się, że **efekt populacyjny** szczepionki PCV10 zaobserwowano w Finlandii, Brazylii, Chile oraz Islandii. W ramach niniejszej analizy klinicznej również odnaleziono dane wskazujące, że szczepionka PCV10 indukuje odporność zbiorowiskową (efekt populacyjny), istotnie zmniejszając zachorowalność na choroby wywołane pneumokokami (IChP, zapalenie płuc, OZUŚ) u osób, które nie były szczepione przeciwko pneumokokom. W Europie taki efekt szczepień z wykorzystaniem PCV10 zaobserwowano w Holandii, Austrii, Finlandii oraz Islandii. Podobne zjawisko obserwowano także w krajach, gdzie stosowana jest szczepionka PCV13 oraz obie szczepionki (PCV10 i PCV13) równolegle.

Również w Polsce, w Kielcach, zaobserwowano efekt zbiorowiskowy szczepień przeciwko pneumokokom realizowanych najpierw przy zastosowaniu PCV7, a następnie PCV13 [27]. Zjawisko efektu populacyjnego jest ciągle przedmiotem debat. Dane z ostatnich lat wskazują jednak na wzrost zachorowań na IChP i choroby nieinwazyjne wywołane przez serotypy nieszczepionkowe, zwłaszcza u osób starszych. Wskazują na to wyniki w wielu krajach europejskich niezależnie od zastosowanej szczepionki, co szczegółowo przedstawiono w rozdziale 11. Wydaje się zatem, że efekt populacyjny uzyskany w pierwszych latach po wprowadzeniu szczepień przeciwko pneumokokom, może być w całości zniweczony przez zjawisko wymiany serotypów. Niektórzy wskazują jednak, że pojawiające się serotypy mogą być mniej inwazyjne oraz wykazywać mniejszą oporność na antybiotyki [266].

W pracy Pircon 2018 [42] autorzy podkreślają, że wybór metody statystycznej i okresów analizy może znacząco wpłynąć na wielkość szacowanego efektu populacyjnego w pediatrycznych programach szczepień przeciwko pneumokokom i stąd mogą wynikać różnice pomiędzy badaniami. Ważne jest, aby wziąć pod uwagę wiarygodność i metodykę gromadzenia danych z nadzoru IChP z okresu przed wprowadzeniem szczepień, które są wykorzystywane w analizach, jak również metodykę i przyjęte założenia wykorzystywane do szacowania efektu populacyjnego. Niezwykle istotnym wydaje się właściwy nadzór w celu oceny zjawiska zastępowalności serotypów, określenia zakresu efektu zbiorowiskowego w populacji niepediatrycznej, a także ocena skuteczności praktycznej szczepień, co w konsekwencji umożliwiłoby dokonanie ewentualnych zmian w PSO dopasowanych do aktualnej sytuacji epidemiologicznej w danym kraju.

W przypadku szczepień z zastosowaniem schematu kilkudawkowego problemem może być uzyskanie u wszystkich osób wyszczepienia wszystkimi dawkami szczepionki. Problem ten można ograniczyć, zmniejszając liczbę dawek szczepienia pierwotnego z trzech do dwóch. Jak wykazano w odnalezionych badaniach klinicznych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy grupą osób stosujących schemat 3-dawkowy (2+1) w porównaniu z grupą stosującą schemat 4-dawkowy szczepionki Synflorix® (3+1). Zastosowanie schematu 2+1 wiąże się ze znacznie niższym kosztem przeprowadzenia szczepień przy zapewnieniu tej samej skuteczności i może zapewniać wyższy poziom wyszczepialności. W aktualnym PSO w Polsce na 2019 rok oraz na rok 2020 w populacji ogólnej dzieci stosuje się właśnie schemat 2+1.

16. Bibliografia

Problem zdrowotny, interwencje, metodyka, dyskusja

1. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) - Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016; http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf [dostęp: 15.09.2019]
2. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions - <https://training.cochrane.org/handbook/current>
3. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
4. Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. CMKP w Warszawie; Warszawa 2011
5. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct;62(10):1013-20.
6. Pracownia HTA. Analiza problemu decyzyjnego. Szczepionka przeciw pneumokokom (Synflorix®) stosowana w czynnym uodparnianiu przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywoływanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt i dzieci w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych. Kraków - grudzień 2019 r.
7. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388)
8. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Synflorix – https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synflorix-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 9.09.2019]
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Prevenar13 – https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-13-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 9.09.2019]
11. Szczepienia.info - <https://szczepienia.pzh.gov.pl/dla-lekarzy/skuteczosc-szczepien/3/> [dostęp: 05.12.2019]
12. Analiza kliniczna do zlecenia 351/2013
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/351/AW/351_AW_OT_4350_33_Synflorix_Pneumokoki_AK_2014.02.13.pdf [dostęp: 05.12.2019]
13. WHO, World Health Organization. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. Replacement of: TRS 927, Annex 2. WHO Technical Report Series, 2009. - https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/pneumo/Pneumo_final_23APRIL_2010.pdf?ua=1 [dostęp: 05.12.2019]
14. WHO, World Health Organization. WHO Workshop on Standardization of Pneumococcal Opsonophagocytic Assay. 2007. Geneva, Switzerland, 25-26 January. - https://www.who.int/biologicals/publications/meetings/areas/vaccines/pneumococcal/OPA%20meeting%20report-%20FINAL_June07.pdf [dostęp: 05.12.2019]
15. Henckaerts I., Durant N., De Grave D., et al. Validation of a routine opsonophagocytosis assay to predict invasive pneumococcal disease efficacy of conjugate vaccine in children. *Vaccine*, 2007; 25(13): 2518 - 2527.
16. Romero-Steiner S., Frasch C.E., Carlone G., et al. Use of opsonophagocytosis for serological evaluation of pneumococcal vaccines. *Clin Vaccine Immunol*, 2006; 13(2): 165 - 169.
17. WHO. Pneumococcal vaccines. *Weekly epidemiological record*. 2012. 14: 129-144 - <https://www.who.int/wer/2012/wer8714.pdf> [dostęp: 05.12.2019]
18. Karyński M., Grzesiowski P. Laboratoryjna ocena odpowiedzi poszczepiennej na przykładzie szczepionek skoniugowanych przeciw *Streptococcus pneumoniae*. *Przewod. Lek.* 2010; 5: 31-33.
19. Poolman J.T., Frasch C.E., Kayhty H. et al. Evaluation of pneumococcal polysaccharide immunoassays using a 22F adsorption step with serum samples from infants vaccinated with conjugate vaccines. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010; 17: 134-142.
20. Szczepienia.info - <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/pneumokoki/> [dostęp: 18.10.2019]

21. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii chorób zakaźnych i nadzoru. „Szczepienia ochronne w Polsce” (biuletyn roczny) - http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#05 [dostęp: 18.10.2019]
22. AOTMiT - Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Synflorix (polisacharyd pneumokokowy serotyp 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) we wskazaniu: czynne uodpornienie przeciwko chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* u niemowląt rozpoczynających cykl szczepień od ukończenia 6 tygodnia życia do 6 miesiąca życia (schemat 3 + 1). AOTM-OT-4350-33/2013. Warszawa, luty 2014 r.
23. Centrum HTA. Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Kraków lipiec-grudzień 2013 - http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/351/AW/351_AW_OT_4350_33_Synflorix_Pneumokoki_AK_2014.02.13.pdf
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/351/AW/351_AW_OT_4350_33_Synflorix_Pneumokoki_AK_zal_2014.02.13.pdf
24. Radzikowski A., Albrecht P. Efektywność 10-walentnej szczepionki przeciw pneumokokowej skoniugowanej z białkiem D z nietypowalnej pałeczki hemofilnej (PHiD-CV). *Pediatr. Pol.* 2013; 88: 177-183.
25. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Minutes of the JCVI meeting, 4 June 2014. https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmjtjur2tc#/s/iddfb4ppwkmjtjur2tc/1/2199012147/19052160649/1?&_suid=142195891623007725862911282104.
26. Bernatowska E, Jackowska T. Rola rekomendacji ekspertów w podejmowaniu strategicznych decyzji dotyczących szczepień ochronnych oraz w wydawaniu indywidualnych zaleceń dla dzieci i osób dorosłych. *Pediatrica Polska* 2014; 89: 151-6.
27. Patrzalek M, Kotowska M, Goryński P, Albrecht P. Indirect effects of a 7 year PCV7/PCV13 mass vaccination program in children on the incidence of pneumonia among adults: a comparative study based on two Polish cities. *Current Medical Research and Opinion*, doi: 10.1185/03007995.2015.1119676
28. Farkouh RA, Hall-Murray C, Klok RM, Hilton B, Isturiz RE. Comment on: "Cost-Effectiveness Evaluation of the 10-Valent Pneumococcal Non-Typeable Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine and 13-Valent Pneumococcal Vaccine in Japanese Children". *Infect Dis Ther.* 2015 Jun;4(2):227-33.
29. Shiragami M, Mizukami A, Leeuwenkamp O, et al. Reply to Farkouh RA et al. Comment on "Cost-Effectiveness Evaluation of the 10-Valent Pneumococcal Non-Typeable Haemophilus Influenzae Protein D Conjugate Vaccine and 13-Valent Pneumococcal Vaccine in Japanese Children". *Infect Dis Ther.* 2015 Jun;4(2):235-44.
30. Izurieta P, Breuer T. Interpretation of the switch in a childhood pneumococcal vaccination programme from PCV13 to PCV10 in Belgium. *Lancet Infect Dis.* 2018 Aug;18(8):831-2
31. Deceuninck G, De Serres G, Boulianne N, Lefebvre B, De Wals P. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease in Quebec, Canada. *Vaccine.* 2015 May 28;33(23):2684-9.
32. Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoier EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med.* 2014 Jun; 2(6):464-71
33. Medycyna Praktyczna - https://www.mp.pl/szczepienia/ekspert/pneumokoki_ekspert/73064,skuteczosc-kliniczna-pcv-10-i-pcv-13 [dostęp: 15.11.2019]
34. Immunisation Handbook 2017 - <https://www.health.govt.nz/publication/immunisation-handbook-2017> [dostęp: 6.09.2019]
35. Invasive Pneumococcal Disease. Quarterly Report. January – March 2018 https://surv.esr.cri.nz/PDF_surveillance/IPD/2018/2018Q1_IPDReport.pdf [dostęp: 6.09.2019]
36. Medycyna Praktyczna - <https://www.mp.pl/szczepienia/przeglاد/pneumokoki/134689,skuteczosc-rzeczywista-wszystkich-skoniugowanych-szczepionek-przeciwko-pneumokokom-byla-podobna> [dostęp: 4.09.2019]
37. Boelsen LK, Dunne EM, Lamb KE et al. Long-term impact of pneumococcal polysaccharide vaccination on nasopharyngeal carriage in children previously vaccinated with various pneumococcal conjugate vaccine regimens. *Vaccine*, 2015; 33: 5708-14.
38. Leach AJ, Wigger C, Hare K, Hampton V, Beissbarth J, Andrews R, Chatfield M, Smith-Vaughan H, Morris PS. Reduced middle ear infection with non-typeable Haemophilus influenzae, but not Streptococcus pneumoniae, after transition to 10-valent pneumococcal nontypeable H. influenzae protein D conjugate vaccine. *BMC Pediatr* 2015. 15:162.
39. Savulescu C., Hanquet G. on behalf of the SpIDnet group: PCV13 effectiveness and overall effect of PCV10/13 vaccination programmes in children under five years of age. SpIDnet multicentre studies. ESCAIDE 2016.

- https://www.slideshare.net/ECDC_EU/camelia-savulescu-pcv13-effectiveness-and-overall-effect-of-pcv1013-vaccination-programmes-in-children-under-five-years-of-age-spidnet-multicentre-studies?qid=c8833740-53d0-4c03-8163-533f54e86d29&v=&b=&from_search=2 [dostęp 15.11.2019]
40. Stanowisko Zarządu Polskiego Towarzystwa Wakcynologii z dnia 30.01.2017 r <http://ptwakc.org.pl/wytyczne-i-stanowiska/stanowisko-zarzadu-polskiego-towarzystwa-wakcynologii-z-dnia-30-01-2017-r-w-sprawie-wyboru-szczepionki-do-powszechnego-bezplatnego-szczepienia-dzieci-przeciwko-pneumokokom-w-polsce-w-ramach-programu/> [dostęp 15.11.2019]
 41. Institut national de santé publique du Québec. Scientific advisory on the optimal schedule for childhood immunization against pneumococcal disease in Québec - https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2379_opinion_optimal_schedule_childhood_immunization_pneumococcal_disease.pdf [dostęp: 15.11.2019]
 42. Pirçon JY, Talarico CA, Bollaerts K, Hausdorff WP, Clarke CJ. The choice of analytical methodology can alter conclusions regarding herd effects of paediatric pneumococcal vaccination programmes. *Vaccine*. 2018 Nov 12;36(46):6933-6943.
 43. Linley E, Bell A, Gritzfeld JF, Borrow R. Should Pneumococcal Serotype 3 Be Included in Serotype-Specific Immunoassays? *Vaccines (Basel)*. 2019 Jan 3;7(1). pii: E4.
 44. Medycyna Praktyczna - <https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/przegladowe/220922,pcv-13-i-klopotliwy-serotyp-3> [dostęp: 17.01.2020]
 45. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper-February 2019. *WER No8,2019,94,85-104*.

Przeglądy systematyczne

46. Alicino C, Paganino C, Orsi A, Astengo M, Trucchi C, Icardi G, Ansaldi F. The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017 Oct 13;35(43):5776-5785.
47. Balsells E, Guillot L, Nair H, Kyaw MH. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 May 9;12(5):e0177113.
48. Chalmers JD, Campling J, Dicker A, Woodhead M, Madhava H. A systematic review of the burden of vaccine preventable pneumococcal disease in UK adults. *BMC Pulm Med*. 2016 May 11;16(1):77.
49. Ciapponi A, Lee A, Bardach A, Glujovsky D, Rey-Ares L, et al. Interchangeability between Pneumococcal Conjugate Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Health Reg Issues*. 2016 Dec;11:24-34.
50. de Oliveira LH, Camacho LA, Coutinho ES, Martinez-Silveira MS, Carvalho AF, et al. Impact and Effectiveness of 10 and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Hospitalization and Mortality in Children Aged Less than 5 Years in Latin American Countries: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016 Dec 12;11(12):e0166736.
51. DeAntonio R, Amador S, Bunge EM, Eeuwijk J, Prado-Cohrs D, et al. Vaccination herd effect experience in Latin America: a systematic literature review. *Human Vaccines and Immunotherapeutics (2019)* 15:1 (49-71).
52. Fortanier AC, Venekamp RP, Boonacker CW, Hak E, Schilder AG, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 May 28;5:CD001480.
53. McGirr A, Iqbal SM, Izurieta P, Talarico C, Luijken J, et al. A systematic literature review and network meta-analysis feasibility study to assess the comparative efficacy and comparative effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2019 Jun 19:1-12.
54. Oligbu G, Hsia Y, Folgiori L, Collins S, Ladhani S. Pneumococcal conjugate vaccine failure in children: A systematic review of the literature. *Vaccine*. 2016 Dec 7;34(50):6126-6132.
55. Plosker GL. 10-Valent pneumococcal non-typeable haemophilus influenzae protein D-conjugate vaccine: a review in infants and children. *Paediatr Drugs*. 2014 Oct;16(5):425-44.
56. Shiri T, Datta S, Madan J, Tsertsvadze A, Royle P, et al. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017 Jan;5(1):e51-e59.
57. Sings HL, De Wals P, Gessner BD, Isturiz R, Laferriere C, et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Invasive Disease Caused by Serotype 3 in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clin Infect Dis*. 2019 May 30;68(12):2135-2143.
58. Torres A, Cillóniz C, Blasi F, Chalmers JD, Gaillat J, Dartois N et al. Burden of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults across Europe: A literature review. *Respiratory Medicine (2018)* 137 (6-13).
59. Vadlamudi NK, Chen A, Marra F. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2019 Jun 18;69(1):34-49.

Badania kliniczne

Porównanie bezpośrednio PCV10 vs brak szczepienia przeciwko pneumokokom oraz PCV10 w schemacie

3+1 vs 2+1

60. *FinIP* - http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111442?study_ids=111442#rs
61. *FinIP* - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112595#rs>
62. Palmu AA, Jokinen J, Nieminen H, Rinta-Kokko H, Ruokokoski E, Puumalainen T, Borys D, Lommel P, Traskine M, Moreira M, Schuerman L, Kilpi TM. Effect of pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) on outpatient antimicrobial purchases: a double-blind, cluster randomised phase 3-4 trial. *Lancet Infect Dis*. 2014 Mar;14(3):205-12.
63. Palmu AA, Jokinen J, Nieminen H, Syrjänen R, Ruokokoski E, Puumalainen T, Moreira M, Schuerman L, Borys D, Kilpi TM. Vaccine effectiveness of the pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against clinically suspected invasive pneumococcal disease: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2014 Sep;2(9):717-27.
64. Palmu AA, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira L, Puumalainen T, Lommel P, Hezareh M, Moreira M, Schuerman L, Kilpi TM. 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.
65. Palmu AA, Jokinen J, Nieminen H, Rinta-Kokko H, Ruokokoski E, Puumalainen T, Traskine M, Moreira M, Borys D, Schuerman L, Kilpi TM. Effectiveness of the Ten-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Tympanostomy Tube Placements in a Cluster-randomized Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Nov;34(11):1230-5.
66. Kilpi TM, Jokinen J, Puumalainen T, Nieminen H, Ruokokoski E, et al. Effectiveness of pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine against pneumonia in children: A cluster-randomised trial. *Vaccine*. 2018 Sep 18;36(39):5891-5901.
67. Vesikari T, Forsten A, Seppä I, Kaijalainen T, Puumalainen T, et al. Effectiveness of the 10-Valent Pneumococcal Nontypeable Haemophilus influenzae Protein D-Conjugated Vaccine (PHiD-CV) Against Carriage and Acute Otitis Media-A Double-Blind Randomized Clinical Trial in Finland. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016 Sep;5(3):237-248.
68. Nieminen H, Rinta-Kokko H, Jokinen J, Puumalainen T, Moreira M, et al. Effectiveness of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine among girls, boys, preterm and low-birth-weight infants - Results from a randomized, double-blind vaccine trial. *Vaccine*. 2019 Jun 19;37(28):3715-3721.
69. Karppinen S, Toivonen L, Schuez-Havupalo L, Teros-Jaakkola T, Waris M, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against all respiratory tract infections in children under two years of age. *Vaccine*. 2019 May 16;37(22):2935-2941.
70. Palmu AA, Toropainen M, Kaijalainen T, Siira L, Lahdenkari M, et al. Direct and Indirect Effectiveness of the 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Carriage in a Cluster Randomized Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Dec;36(12):1193-1200
71. Palmu AA, Jokinen J, Nieminen H, Rinta-Kokko H, Ruokokoski E, et al. Vaccine-preventable disease incidence of pneumococcal conjugate vaccine in the Finnish invasive pneumococcal disease vaccine trial. *Vaccine*. 2018 Mar 27;36(14):1816-1822.
72. *COMPAS* - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/109563#pub>
73. Tregnahti MW, Sáez-Llorens X, López P, Abate H, Smith E, Póseman A, Calvo A, Wong D, Cortes-Barbosa C, Ceballos A, Tregnahti M, Sierra A, Rodríguez M, Troitiño M, Carabajal C, Falaschi A, Leandro A, Castrejón MM, Lepetic A, Lommel P, Hausdorff WP, Borys D, Ruiz Guiñazú J, Ortega-Barría E, Yarzabal JP, Schuerman L; *COMPAS* Group. Efficacy of pneumococcal nontypable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2014 Jun 3;11(6):e1001657.
74. Sáez-Llorens X, Rowley S, Wong D, Rodríguez M, Calvo A, et al. Efficacy of 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine against acute otitis media and nasopharyngeal carriage in Panamanian children - A randomized controlled trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Jun 3;13(6):1-16 (1213-1228)
75. *Lagos 2011* - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/106208#rs>
76. Lagos RE, Munoz AE, Levine MM, Lepetic A, François N, Yarzabal JP, Schuerman L. Safety and immunogenicity of the 10-valent pneumococcal nontypable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Chilean children. *Hum Vaccin*. 2011 May;7(5):511-22.
77. *Lagos 2011* - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00338351>
78. *Dicko 2011* - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/110521#rs>

79. Dicko A, Odusanya OO, Diallo AI, Santara G, Barry A, Dolo A, Diallo A, Kuyinu YA, Kehinde OA, François N, Borys D, Yarzabal JP, Moreira M, Schuerman L. Primary vaccination with the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in infants in Mali and Nigeria: a randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 2011 Nov 23;11:882.
80. Dicko 2011 - <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00678301>
81. Lalwani S, Chatterjee S, Chhatwal J, Verghese VP, Mehta S, Shafi F, Borys D, Moreira M, Schuerman L. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Hemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when co-administered with the DTPw-HBV/Hib vaccine in Indian infants: a single-blind, randomized, controlled study. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 May;8(5):612-22.
82. Lalwani 2012 - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111188#rs>
83. Lalwani 2012 - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00814710>
84. Iwata S, Kawamura N, Kuroki H, Tokoeda Y, Miyazu M, Iwai A, Oishi T, Sato T, Suyama A, François N, Shafi F, Ruiz-Guinazu J, Borys D. Immunogenicity and safety of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) co-administered with DTPa vaccine in Japanese children: A randomized, controlled study. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(4):826-37.
85. Iwata 2015 - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112640#rs>
86. Iwata 2015 - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01027845>
87. Huu TN, Toan NT, Tuan HM, Viet HL, Le Thanh Binh P, Yu TW, Shafi F, Habib A, Borys D. Safety and reactogenicity of primary vaccination with the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine in Vietnamese infants: a randomised, controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2013 Feb 21;13:95.
88. Huu 2013 - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113151#rs>
89. Huu 2013 - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01153841>
90. Silfverdal SA, Hogh B, Bergsaker MR, Skerlikova H, Lommel P, Borys D, Schuerman L. Immunogenicity of a 2-dose priming and booster vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Oct;28(10):e276-82.
91. Silfverdal 2009 - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/105539#rs>
92. Silfverdal 2009 - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00307034>

Porównanie bezpośrednie PCV10 vs PCV13

93. Badanie SPNG-003 - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01204658>
94. Badanie SPNG-003 - http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/113994?study_ids=113994#rs
95. Prymula R, Szenborn L, Silfverdal SA, Wysocki J, Albrecht P, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of two investigational pneumococcal protein-based vaccines: Results from a randomized phase II study in infants. *Vaccine*. 2017 Aug 16;35(35 Pt B):4603-4611.
96. Badanie - SPNG-009 - <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01616459?term=NCT01616459&rank=1>
97. Badanie - SPNG-009 - <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116485#rs>
98. Carmona Martinez A, Prymula R, Miranda Valdivieso M, Otero Reigada MDC, Merino Arribas JM, et al. Immunogenicity and safety of 11- and 12-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D-conjugate vaccines (11vPHiD-CV, 12vPHiD-CV) in infants: Results from a phase II, randomised, multicentre study. *Vaccine*. 2019 Jan 3;37(1):176-186.
99. Wijmenga-Monsuur AJ, van Westen E, Knol MJ, Jongerius RM, Zancolli M, Goldblatt D, van Gageldonk PG, Tcherniaeva I, Berbers GA, Rots NY. Direct Comparison of Immunogenicity Induced by 10- or 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine around the 11-Month Booster in Dutch Infants. *PLoS One*. 2015 Dec 10;10(12):e0144739.
100. van Westen E, Wijmenga-Monsuur AJ, van Dijken HH, van Gaans-van den Brink JA, Kuipers B, Knol MJ, Berbers GA, Sanders EA, Rots NY, van Els CA. Differential B-cell memory around the 11-month booster in children vaccinated with a 10- or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2015 Aug 1;61(3):342-9.
101. Temple B, Toan NT, Dai VTT, Bright K, Licciardi PV, et al. Immunogenicity and reactogenicity of ten-valent versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccines among infants in Ho Chi Minh City, Vietnam: a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2019 May;19(5):497-509.
102. Temple B.; Toan N.T.; Uyen D.Y.; Balloch A.; Bright K.; et al. Evaluation of different infant vaccination schedules incorporating pneumococcal vaccination (The Vietnam Pneumococcal Project): Protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open* (2018) 8:6 Article Number: e019795.
103. Temple 2019 - <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01953510?cond=NCT01953510&draw=2&rank=1>

104. Odotola A, Ota MOC, Antonio M, Ogundare EO, Saidu Y, et al. Immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccine formulations containing pneumococcal proteins, and immunogenicity and reactogenicity of co-administered routine vaccines - A phase II, randomised, observer-blind study in Gambian infants. *Vaccine*. 2019 May 1;37(19):2586-2599.
105. Odotola A, Ota MOC, Antonio M, Ogundare EO, Saidu Y, et al. Efficacy of a novel, protein-based pneumococcal vaccine against nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in infants: A phase 2, randomized, controlled, observer-blind study. *Vaccine*. 2017 May 2;35(19):2531-2542.
106. Odotola 2017 - <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262872?cond=NCT01262872&draw=2&rank=1>

Badania postmarketingowe oceniające efektywność praktyczną szczepionki PCV10

107. Artama M, Rinta-Kokko H, Nohynek H, Jokinen J, Palmu AA. Register-Based Ecologic Evaluation of Safety Signals Related to Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children. *Curr Drug Saf*. 2018;13(2):107-112.
108. Bosch AATM, van Houten MA, Bruin JP, Wijmenga-Monsuur AJ, Trzciński K, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and other bacteria in the 7th year after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine in the Netherlands. *Vaccine*. 2016 Jan 20;34(4):531-539.
109. Eythorsson E, Hrafnkelsson B, Erlendsdóttir H, Gudmundsson SA, Kristinsson KG, Haraldsson Á. Decreased Acute Otitis Media With Treatment Failure After Introduction of the Ten-valent Pneumococcal Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Apr;37(4):361-366.
110. Eythorsson E, Sigurdsson S, Erlendsdóttir H, Hrafnkelsson B, Kristinsson KG, Haraldsson Á. Increase in tympanostomy tube placements despite pneumococcal vaccination, a population-based study. *Acta Paediatr*. 2019 Aug;108(8):1527-1534.
111. Eythorsson E, Sigurdsson S, Hrafnkelsson B, Erlendsdóttir H, Haraldsson Á, Kristinsson KG. Impact of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on antimicrobial prescriptions in young children: a whole population study. *BMC Infect Dis*. 2018 Oct 4;18(1):505.
112. Fortanier AC, Venekamp RP, Hoes AW, Schilder AGM. Does pneumococcal conjugate vaccination affect onset and risk of first acute otitis media and recurrences? A primary care-based cohort study. *Vaccine*. 2019 Mar 7;37(11):1528-1532.
113. Fortanier AC, Venekamp RP, Stellato RK, Sanders EAM, Damoiseaux RAMJ, et al. Outpatient antibiotic use in Dutch infants after 10-valent pneumococcal vaccine introduction: a time-series analysis. *BMJ Open*. 2018 Jun 30;8(6):e020619.
114. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, et al. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children - a population-based study. *PLoS One*. 2015 Mar 17;10(3):e0120290.
115. Kemmeren JM, van der Maas NA, de Melker HE. Comparison of the tolerability of newly introduced childhood vaccines in the Netherlands. *Eur J Pediatr*. 2017 Jun;176(6):757-768.
116. Knol MJ, Wagenvoort GH, Sanders EA, Elberse K, Vlaminckx BJ, de Melker HE, van der Ende A. Invasive Pneumococcal Disease 3 Years after Introduction of 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2015 Nov;21(11):2040-4.
117. Okasha O, Rinta-Kokko H, Palmu AA, Ruokokoski E, Jokinen J, Nuorti JP. Population-level impact of infant 10-valent pneumococcal conjugate vaccination on adult pneumonia hospitalisations in Finland. *Thorax*. 2018 Mar;73(3):262-269.
118. Palmu AA, Kilpi TM, Rinta-Kokko H, Nohynek H, Toropainen M, Nuorti JP, Jokinen J. Pneumococcal Conjugate Vaccine and Clinically Suspected Invasive Pneumococcal Disease. *Pediatrics*. 2015 Jul;136(1):e22-7.
119. Palmu AA, Rinta-Kokko H, Nohynek H, Nuorti JP, Jokinen J. Impact of National Ten-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Program on Reducing Antimicrobial Use and Tympanostomy Tube Placements in Finland. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Jan;37(1):97-102.
120. Palmu AA, Rinta-Kokko H, Nohynek H, Nuorti JP, Kilpi TM, Jokinen J. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumonia in Finnish children in a nation-wide population-based study. *PLoS One*. 2017 Mar 1;12(3):e0172690.
121. Palmu AA, Rinta-Kokko H, Nuorti JP, Nohynek H, Jokinen J. A pneumococcal conjugate vaccination programme reduced clinically suspected invasive disease in unvaccinated children. *Acta Paediatr*. 2018 Mar 25; 107:9 (1610-1615).
122. Polkowska A, Toropainen M, Ollgren J, Lyytikäinen O, Nuorti JP. Bacterial meningitis in Finland, 1995-2014: a population-based observational study. *BMJ Open*. 2017 Jun 6;7(5):e015080.

123. Quirk SJ, Haraldsson G, Erlendsdóttir H, Hjálmarsdóttir MÁ, van Tonder AJ, et al. Effect of Vaccination on Pneumococci Isolated from the Nasopharynx of Healthy Children and the Middle Ear of Children with Otitis Media in Iceland. *J Clin Microbiol*. 2018 Nov 27;56(12). pii: e01046-18.
124. Quirk SJ, Haraldsson G, Hjálmarsdóttir MÁ, van Tonder AJ, Hrafnkelsson B, et al. Vaccination of Icelandic Children with the 10-Valent Pneumococcal Vaccine Leads to a Significant Herd Effect among Adults in Iceland. *J Clin Microbiol*. 2019 Mar 28;57(4). pii: e01766-18.
125. Richter L, Schmid D, Kanitz EE, Zwazl I, Pöllabauer E, et al. Correction: Invasive pneumococcal diseases in children and adults before and after introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the Austrian national immunization program. *PLoS One*. 2019 Feb 21;14(2):e0212957.
126. Richter L, Schmid D, Kanitz EE, Zwazl I, Pöllabauer E, et al. Invasive pneumococcal diseases in children and adults before and after introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the Austrian national immunization program. *PLoS One*. 2019 Jan 10;14(1):e0210081.
127. Rinta-Kokko H, Palmu AA, Auranen K, Nuorti JP, Toropainen M, et al. Long-term impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease among children in Finland. *Vaccine*. 2018 Apr 5;36(15):1934-1940.
128. Rinta-Kokko H, Auranen K, Toropainen M, Nuorti JP, Nohynek H et al. Effectiveness of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine estimated with three parallel study designs among vaccine-eligible children in Finland. *Vaccine*. 2019 Nov 29. pii: S0264-410X(19)31591-9.
129. Setchanova L, Alexandrova A, Pencheva D, Sirakov I, Mihova K, et al. Rise of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* clones expressing non-vaccine serotypes among children following introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Bulgaria. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018 Dec;15:6-11.
130. Setchanova L, Murdjeva M, Stancheva I, Alexandrova A, Sredkova M, et al. Serotype changes and antimicrobial nonsusceptibility rates of invasive and non-invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates after implementation of 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Bulgaria. *Braz J Infect Dis*. 2017 Jul - Aug;21(4):433-440.
131. Sigurdsson S, Erlendsdóttir H, Quirk SJ, Kristjánsson J, Hauksson K, et al. Pneumococcal vaccination: Direct and herd effect on carriage of vaccine types and antibiotic resistance in Icelandic children. *Vaccine*. 2017 Sep 18;35(39):5242-5248.
132. Sigurdsson S, Eythorsson E, Hrafnkelsson B, Erlendsdóttir H, Kristinsson KG, Haraldsson Á. Reduction in All-Cause Acute Otitis Media in Children <3 Years of Age in Primary Care Following Vaccination With 10-Valent Pneumococcal *Haemophilus influenzae* Protein-D Conjugate Vaccine: A Whole-Population Study. *Clin Infect Dis*. 2018 Sep 28;67(8):1213-1219.
133. Sigurdsson S, Kristinsson KG, Erlendsdóttir H, Hrafnkelsson B, Haraldsson Á. Decreased Incidence of Respiratory Infections in Children After Vaccination with Ten-valent Pneumococcal Vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Dec;34(12):1385-90.
134. Sihvonen R, Siira L, Toropainen M, Kuusela P, Pätäri-Sampo A. *Streptococcus pneumoniae* antimicrobial resistance decreased in the Helsinki Metropolitan Area after routine 10-valent pneumococcal conjugate vaccination of infants in Finland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Nov;36(11):2109-2116.
135. Sveinsdóttir H, Björnsdóttir JB, Erlendsdóttir H, Hjálmarsdóttir MÁ, Hrafnkelsson B, et al. The Effect of the 10-Valent Pneumococcal Nontypeable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine on *H. influenzae* in Healthy Carriers and Middle Ear Infections in Iceland. *J Clin Microbiol*. 2019 Jun 25;57(7). pii: e00116-19.
136. van Deursen AMM, Schurink-Van't Klooster TM, Man WH, van de Kasstele J, van Gageldonk-Lafeber AB et al. Impact of infant pneumococcal conjugate vaccination on community acquired pneumonia hospitalization in all ages in the Netherlands. *Vaccine*. 2017 Dec 18;35(51):7107-7113.
137. Vestjens SMT, Wagenvoort GHJ, Grutters JC, Meek B, Aldenkamp AF, et al. Changes in pathogens and pneumococcal serotypes causing community-acquired pneumonia in The Netherlands. *Vaccine*. 2017 Jul 24;35(33):4112-4118.
138. Vestjens SMT, Sanders EAM, Vlamincx BJ, de Melker HE, van der Ende A, Knol MJ. Twelve years of pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands: Impact on incidence and clinical outcomes of invasive pneumococcal disease. *Vaccine*. 2019 Oct 8;37(43):6558-6565.
139. Vissers M, Wijmenga-Monsuur AJ, Knol MJ, Badoux P, van Houten MA, et al. Increased carriage of non-vaccine serotypes with low invasive disease potential four years after switching to the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in The Netherlands. *PLoS One*. 2018 Mar 30;13(3):e0194823.
140. Wagenvoort GH, Sanders EA, Vlamincx BJ, de Melker HE, van der Ende A, Knol MJ. Sex differences in invasive pneumococcal disease and the impact of pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands, 2004 to 2015. *Euro Surveill*. 2017 Mar 9;22(10). pii: 30481.

141. Wouters I, Desmet S, Van Heirstraeten L, Blaizot S, Verhaegen J, et al. Follow-up of serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in child carriage after a PCV13-to-PCV10 vaccine switch in Belgium. *Vaccine*. 2019 Feb 14;37(8):1080-1086.
142. Wouters I, Van Heirstraeten L, Desmet S, Blaizot S, Verhaegen J, et al. Nasopharyngeal *S. pneumoniae* carriage and density in Belgian infants after 9 years of pneumococcal conjugate vaccine programme. *Vaccine*. 2018 Jan 2;36(1):15-22.
143. Wyllie A.L.; Wijmenga-Monsuur A.J.; van Houten M.A.; Bosch A.A.; Groot J.A.; et al. Molecular surveillance of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children vaccinated with conjugated polysaccharide pneumococcal vaccines. *Scientific reports* (2016) 6 (23809).

Badania postmarketingowe oceniające efektywność praktyczną szczepionki PCV10 i PCV13

144. Aguiar SI, Brito MJ, Horacio AN, et al. Decreasing incidence and changes in serotype distribution of invasive pneumococcal disease in persons aged under 18 years since introduction of 10-valent and 13-valent conjugate vaccines in Portugal, July 2008 to June 2012. *Euro Surveill*. 2014 Mar 27;19(12):20750.
145. Almeida AF, Sobrinho-Simões J, Ferraz C, Nunes T, Vaz L. Pneumococcal pneumonia vaccine breakthroughs and failures after 13-valent pneumococcal conjugated vaccine. *Eur J Public Health*. 2016 Oct;26(5):887-889.
146. Berglund A, Ekelund M, Fletcher MA, Nyman L. All-cause pneumonia hospitalizations in children <2 years old in Sweden, 1998 to 2012: impact of pneumococcal conjugate vaccine introduction. *PLoS One*. 2014 Nov 7;9(11):e112211.
147. Bernaola E, Gil F, Herranz M, Gil-Setas A, Guevara M, Castilla J. Pneumococcal Vaccination and Pneumonia Associated With Pleural Effusion in a Pediatric Population. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Apr;37(4):e87-e92.
148. Càmara J, Marimón JM, Cercenado E, Larrosa N, Quesada MD, et al. Decrease of invasive pneumococcal disease (IPD) in adults after introduction of pneumococcal 13-valent conjugate vaccine in Spain. *PLoS One*. 2017 Apr 6;12(4):e0175224.
149. Cilveti R, Olmo M, Pérez-Jove J, Picazo JJ, Arimany JL, et al. Epidemiology of Otitis Media with Spontaneous Perforation of the Tympanic Membrane in Young Children and Association with Bacterial Nasopharyngeal Carriage, Recurrences and Pneumococcal Vaccination in Catalonia, Spain - The Prospective HERMES Study. *PLoS One*. 2017 Feb 1;12(2):e0170316.
150. Ciruela P, Broner S, Izquierdo C, Pallarés R, Muñoz-Almagro C, et al. Indirect effects of Paediatric Conjugate Vaccines on Invasive Pneumococcal Disease in Older Adults. *Int J Infect Dis*. 2019 Sep;86:122-130.
151. Ciruela P, Izquierdo C, Broner S, Muñoz-Almagro C, Hernández S, et al. The changing epidemiology of invasive pneumococcal disease after PCV13 vaccination in a country with intermediate vaccination coverage. *Vaccine*. 2018 Nov 29;36(50):7744-7752.
152. Del Amo E, Esteve C, Hernandez-Bou S, Galles C, Navarro M, et al. Serotypes and Clonal Diversity of *Streptococcus pneumoniae* Causing Invasive Disease in the Era of PCV13 in Catalonia, Spain. *PLoS One*. 2016 Mar 8;11(3):e0151125.
153. Díaz-Conradi A, Hernández S, García-García JJ, Muñoz-Almagro C, Moraga-Llop F, et al. Complicated pneumococcal pneumonia with pleural effusion or empyema in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Pediatr Pulmonol*. 2019 May;54(5):517-524.
154. Domínguez Á, Ciruela P, Hernández S, García-García JJ, Soldevila N, et al. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in preventing invasive pneumococcal disease in children aged 7-59 months. A matched case-control study. *PLoS One*. 2017 Aug 14;12(8):e0183191.
155. España PP, Uranga A, Ruiz LA, Quintana JM, Bilbao A, et al. Evolution of serotypes in bacteremic pneumococcal adult pneumonia in the period 2001-2014, after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in Bizkaia (Spain). *Vaccine*. 2019 Jun 27;37(29):3840-3848.
156. Fenoll A, Ardanuy C, Liñares J, Cercenado E, Marco F, et al. Serotypes and genotypes of *S. pneumoniae* isolates from adult invasive disease in Spain: A 5-year prospective surveillance after pediatric PCV13 licensure. The ODIN study. *Vaccine*. 2018 Dec 18;36(52):7993-8000.
157. Fenoll A, Granizo JJ, Giménez MJ, Yuste J, Aguilar L. Secular trends (1990-2013) in serotypes and associated non-susceptibility of *S. pneumoniae* isolates causing invasive disease in the pre-/post-era of pneumococcal conjugate vaccines in Spanish regions without universal paediatric pneumococcal vaccination. *Vaccine*. 2015 Oct 13;33(42):5691-5699.
158. Forstner C, Kolditz M, Kesselmeier M, Ewig S, Rohde G, et al. Pneumococcal conjugate serotype distribution and predominating role of serotype 3 in German adults with community-acquired pneumonia. *Vaccine*. 2019 Nov 21. pii: S0264-410X(19)31549-X.

159. Galanis I, Lindstrand A, Darenberg J, Browall S, Nannapaneni P, et al. Effects of PCV7 and PCV13 on invasive pneumococcal disease and carriage in Stockholm, Sweden. *Eur Respir J.* 2016 Apr;47(4):1208-18.
160. Georgalis L, Mozalevskis A, Martínez de Aragón MV, Garrido-Esteba M. Changes in the pneumococcal disease-related hospitalisations in Spain after the replacement of 7-valent by 13-valent conjugate vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017 Mar;36(3):575-583.
161. Gisselsson-Solen M. Trends in Otitis Media Incidence After Conjugate Pneumococcal Vaccination: A National Observational Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Nov;36(11):1027-1031.
162. Goettler D, Streng A, Kemmling D, Schoen C, von Kries R, et al. Increase in *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 associated parapneumonic pleural effusion/empyema after the introduction of PCV13 in Germany. *Vaccine.* 2019 Nov 14. pii: S0264-410X(19)31436-7.
163. González-Escartín E, Angulo López I, Ots Ruiz E, Martínez-Martínez L, Cabero Pérez MJ. Pneumococcal meningitis in Cantabria (Spain) in the pneumococcal conjugate vaccine era (2001-2015). *Arch Argent Pediatr.* 2017 Apr 1;115(2):160-164.
164. González-Díaz A, Cámara J, Ercibengoa M, Cercenado E, Larrosa N, et al. Emerging non-13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) serotypes causing adult invasive pneumococcal disease in the late-PCV13 period in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Nov 19. pii: S1198-743X(19)30589-0.
165. Grau I, Ardanuy C, Cubero M, Benitez MA, Liñares J, Pallares R. Declining mortality from adult pneumococcal infections linked to children's vaccination. *J Infect.* 2016 Apr;72(4):439-49.
166. Guevara M, Barricarte A, Torroba L, Herranz M, Gil-Setas A, et al. Direct, indirect and total effects of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children in Navarra, Spain, 2001 to 2014: cohort and case-control study. *Euro Surveill.* 2016;21(14).
167. Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, et al. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. *Vaccine.* 2014 May 7;32(22):2553-62.
168. Hadjipanayis A, Efstathiou E, Alexandrou M, Panayiotou L, Zachariadou C, et al. Nasopharyngeal Pneumococcal Carriage among Healthy Children in Cyprus Post Widespread Simultaneous Implementation of PCV10 and PCV13 Vaccines. *PLoS One.* 2016 Oct 5;11(10):e0163269.
169. Hanquet G, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani SN, Nuorti JP, et al. Effect of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive disease in older adults of 10 European countries: implications for adult vaccination. *Thorax.* 2019 May;74(5):473-482.
170. Hernández S, Muñoz-Almagro C, Ciruela P, Soldevila N, Izquierdo C, et al. Invasive Pneumococcal Disease and Influenza Activity in a Pediatric Population: Impact of PCV13 Vaccination in Pandemic and Nonpandemic Influenza Periods. *J Clin Microbiol.* 2019 Jul 26;57(8). pii: e00363-19.
171. Hernández-Bou S, Gómez B, Mintegi S, García-García JJ et al. Occult bacteremia etiology following the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a multicenter study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018 Aug;37(8):1449-1455.
172. Horácio AN, Silva-Costa C, Lopes E, Ramirez M, Melo-Cristino J, et al. Conjugate vaccine serotypes persist as major causes of non-invasive pneumococcal pneumonia in Portugal despite declines in serotypes 3 and 19A (2012-2015). *PLoS One.* 2018 Nov 2;13(11):e0206912.
173. Horácio AN, Silva-Costa C, Lopes JP, Ramirez M, Melo-Cristino J. Serotype 3 Remains the Leading Cause of Invasive Pneumococcal Disease in Adults in Portugal (2012-2014) Despite Continued Reductions in Other 13-Valent Conjugate Vaccine Serotypes. *Front Microbiol.* 2016 Oct 14;7:1616.
174. Imöhl M, Reinert RR, van der Linden M. Antibiotic susceptibility rates of invasive pneumococci before and after the introduction of pneumococcal conjugate vaccination in Germany. *Int J Med Microbiol.* 2015 Oct;305(7):776-83.
175. Jimenez Trujillo I, Lopez de Andres A, Hernandez-Barrera V, Martinez-Huedo MA, de Miguel-Diez J, Jimenez-Garcia R. Decrease in the incidence and in hospital mortality of community-acquired pneumonia among children in Spain (2001-2014). *Vaccine.* 2017 Jun 27;35(30):3733-3740.
176. Kislaya I, Rodrigues AP, Sousa-Uva M, Gómez V, Gonçalves P, Froes F, Nunes B. Indirect effect of 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugated vaccines on pneumococcal pneumonia hospitalizations in elderly. *PLoS One.* 2019 Jan 16;14(1):e0209428.
177. Koutouzis EI, Daikos GL, Chatzichristou P, Michos AG, Koutouzi FI, et al. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A isolates from children in the pre and post Conjugate Vaccine Era. Single center experience 1986-2015. *Vaccine.* 2018 Aug 23;36(35):5245-5250.
178. Koutouzis EI, Michos A, Koutouzi FI, et al. Pneumococcal Mastoiditis in Children Before and After the Introduction of Conjugate Pneumococcal Vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Mar;35(3):292-6.

179. Ladomenou F, Tzanakaki G, Kolyva S, Katsarakis I, Maraki S, et al. Conjugate vaccines dramatically reshaped the epidemiology of bacterial meningitis in a well-defined child population. *Acta Paediatr.* 2019 Jul 31.
180. Latasa P, Ordobás M, Garrido-Esteba M, Gil de Miguel A, Sanz JC, et al. Effectiveness of different vaccine schedules for heptavalent and 13-valent conjugate vaccines against pneumococcal disease in the Community of Madrid. *Vaccine.* 2017 Sep 25;35(40):5381-5387.
181. Latasa Zamalloa P, Sanz Moreno JC, Ordobás Gavín M, Barranco Ordoñez MD, Insúa Marisquerena E, et al. Trends of invasive pneumococcal disease and its serotypes in the Autonomous Community of Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018 Dec;36(10):612-620.
182. Lindstrand A, Bennet R, Galanis I, et al. Sinusitis and pneumonia hospitalization after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics.* 2014 Dec;134(6):e1528-36.
183. Littorin N, Ahl J, Uddén F, Resman F, Riesbeck K. Reduction of *Streptococcus pneumoniae* in upper respiratory tract cultures and a decreased incidence of related acute otitis media following introduction of childhood pneumococcal conjugate vaccines in a Swedish county. *BMC Infect Dis.* 2016 Aug 11;16(1):407.
184. Maraki S, Mavromanolaki VE, Stafylaki D, Hamilos G, Samonis G. The Evolving Epidemiology of Serotype Distribution and Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* Strains Isolated from Adults in Crete, Greece, 2009-2016. *Infect Chemother.* 2018 Dec;50(4):328-339.
185. Menendez R, Espana PP, Perez-Trallero E, Uranga A, Mendez R, et al. The burden of PCV13 serotypes in hospitalized pneumococcal pneumonia in Spain using a novel urinary antigen detection test. CAPA study. *Vaccine* 2017;35(39):5264-5270.
186. Moraga-Llop F, Garcia-Garcia JJ, Díaz-Conradi A, Ciruela P, Martínez-Osorio J, et al. Vaccine Failures in Patients Properly Vaccinated with 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Catalonia, a Region with Low Vaccination Coverage. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Apr;35(4):460-3.
187. Morales M, Ludwig G, Ercibengoa M, Esteva C, Sanchez-Encinales V, et al. Changes in the serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing otitis media after PCV13 introduction in Spain. *PLoS One.* 2018 Dec 18;13(12):e0209048.
188. Naucler P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Örtqvist Å, et al. Comparison of the Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine 10 or Pneumococcal Conjugate Vaccine 13 on Invasive Pneumococcal Disease in Equivalent Populations. *Clin Infect Dis.* 2017 Nov 13;65(11):1780-1789.
189. Ochoa-Gondar O, Figuerola-Massana E, Vila-Corcoles A, et al. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* causing acute otitis media among children in Southern Catalonia throughout 2007-2013: Incidence, serotype distribution and vaccine's effectiveness. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015 Dec;79(12):2104-8.
190. Payeras A, Peñaranda M, Iñigo A, Garau M, Luis Pérez J, et al. Pneumococcal infections in elderly patients attending hospital since PCV-13 authorization in Spain. *Infect Dis (Lond).* 2017 Jan;49(1):71-80.
191. Payeras A, Villoslada A, Garau M, Salvador MN, Gallegos MC. Evolution of pneumococcal infections in adult patients during a four-year period after vaccination of a pediatric population with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Int J Infect Dis.* 2015 Apr;33:22-7.
192. Perniciaro S, Imöhl M, Fitzner C, van der Linden M. Regional variations in serotype distribution and vaccination status in children under six years of age with invasive pneumococcal disease in Germany. *PLoS One.* 2019 Jan 9;14(1):e0210278.
193. Petráš M, Adámková V. Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease in Czech Children under 5 Years of Age after Routine Immunisation. *Cent Eur J Public Health.* 2016 Jun;24(2):133-6.
194. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Giangaspro E, García-de-Miguel MJ, Hernández-Sampelayo T, Otheo E, Méndez C; Heracles Study Group. Impact of introduction of conjugate vaccines in the vaccination schedule on the incidence of pediatric invasive pneumococcal disease requiring hospitalization in Madrid 2007 to 2011. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Jun;32(6):656-61.
195. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, Baquero F, et al. Effect of the different 13-valent pneumococcal conjugate vaccination uptakes on the invasive pneumococcal disease in children: Analysis of a hospital-based and population-based surveillance study in Madrid, Spain, 2007-2015. *PLoS One.* 2017 Feb 16;12(2):e0172222.
196. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, García-de-Miguel MJ, Hernández-Sampelayo T, Otheo E, Méndez C; HERACLES Study Group. 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.
197. Picazo JJ, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, Baquero-Artigao F, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children under 15 years old in Madrid, Spain, 2007 to 2016: The HERACLES clinical surveillance study. *Vaccine.* 2019 Apr 10;37(16):2200-2207.

198. Picazo, J, Duenas, J, Ramirez, A, et al. Incidence of pediatric invasive pneumococcal disease in the Island of Majorca (2008-2010), an area with non-universal vaccination, and estimations of serotype & children population coverage by available conjugate vaccines. *J BMC Infect Dis* 2013;V 13:503.
199. Pletz MW, Ewig S, Rohde G, Schuette H, Rupp J, et al. Impact of pneumococcal vaccination in children on serotype distribution in adult community-acquired pneumonia using the serotype-specific multiplex urinary antigen detection assay. *Vaccine*. 2016 Apr 29;34(20):2342-8.
200. Ruiz-Contreras J, Del Amo M, Picazo J. Effects of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Invasive Pneumococcal Disease in Infants Aged 0 to 90 Days in Madrid, Spain. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018 May 15;7(2):175-176.
201. Ruiz-Contreras J, Picazo J, Casado-Flores J, Baquero-Artigao F, Hernández-Sampelayo T, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in children. *Vaccine*. 2017 Aug 16;35(35 Pt B):4646-4651.
202. Sader HS, Mendes RE, Le J, Denys G, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* from North America, Europe, Latin America, and the Asia-Pacific Region: Results From 20 Years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2016). *Open Forum Infect Dis*. 2019 Mar 15;6(Suppl 1):S14-S23.
203. Savulescu C, Krizova P, Lepoutre A, et al; SpIDnet group. Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SpIDnet countries: an observational multicentre study. *Lancet Respir Med*. 2017 Aug;5(8):648-656.
204. Shoji H, Vázquez-Sánchez DA, Gonzalez-Diaz A, Cubero M, Tubau F, et al. Overview of pneumococcal serotypes and genotypes causing diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a Spanish hospital between 2013 and 2016. *Infect Drug Resist*. 2018 Sep 4;11:1387-1400.
205. Silva-Costa C, Brito MJ, Aguiar SI, Lopes JP, Ramirez M, et al. Dominance of vaccine serotypes in pediatric invasive pneumococcal infections in Portugal (2012-2015). *Sci Rep*. 2019 Jan 9;9(1):6.
206. Silva-Costa C, Brito MJ, Pinho MD, Friães A, Aguiar SI, Ramirez M, Melo-Cristino J. Pediatric Complicated Pneumonia Caused by *Streptococcus pneumoniae* Serotype 3 in 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines, Portugal, 2010-2015. *Emerg Infect Dis*. 2018 Jul;24(7):1307-1314.
207. Sterky E, Bennet R, Lindstrand A, Eriksson M, Nilsson A. The impact of pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia hospitalizations in children with comorbidity. *Eur J Pediatr*. 2017 Mar;176(3):337-342.
208. Syrogiannopoulos GA, Michoula AN, Tsimitselis G, Vassiou K, Chryssanthopoulou DC, Griveva IN. Pneumonia with empyema among children in the first five years of high coverage with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Infect Dis (Lond)*. 2016 Oct;48(10):749-53.
209. Tagarro A, Benito A, Sánchez A, Aznar E, Otheo E, et al. Bacteremic Pneumonia before and after Withdrawal of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine from a Public Vaccination Program in Spain: A Case-Control Study. *J Pediatr*. 2016 Apr;171:111-5.e1-3.
210. Tagarro A, Bote P, Sánchez A, Otheo E, Sanz JC, et al. Complications of Pneumococcal Bacteremia After Thirteen-valent Conjugate Vaccine Withdrawal. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Dec;35(12):1281-1287.
211. Tin Tin Htar M, Christophoulou D, Schmitt HJ. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe. *BMC Infect Dis*. 2015 Oct 14;15:419.
212. Tin Tin Htar M, Morato Martínez J, Theilacker C, Schmitt HJ, Swerdlow D. Serotype evolution in Western Europe: perspectives on invasive pneumococcal diseases (IPD). *Expert Rev Vaccines*. 2019 Nov 13:1-11.
213. Valente C, Hinds J, Gould KA, Pinto FR, de Lencastre H, Sá-Leão R. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on *Streptococcus pneumoniae* multiple serotype carriage. *Vaccine*. 2016 Jul 25;34(34):4072-8.
214. van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Fitzner C, Imöhl M. Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccines (PCV7 and PCV13) against Invasive Pneumococcal Disease among Children under Two Years of Age in Germany. *PLoS One*. 2016 Aug 15;11(8):e0161257.
215. van Der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Imöhl M. Effects of infant pneumococcal conjugate vaccination on serotype distribution in invasive pneumococcal disease among children and adults in Germany. *PLoS ONE* (2015) 10:7 Article Number: e0131494.
216. van der Linden M, Imöhl M, Perniciaro S. Limited indirect effects of an infant pneumococcal vaccination program in an aging population. *PLoS One*. 2019 Aug 1;14(8):e0220453.
217. van der Linden M, Perniciaro S, Imöhl M. Increase of serotypes 15A and 23B in IPD in Germany in the PCV13 vaccination era. *BMC Infectious Diseases* (2015) 15:1 Article Number: 207.

218. Weinberger R, Falkenhorst G, Bogdan C, van der Linden M, Imöhl M, von Kries R. Incidence of invasive pneumococcal disease in 5-15 year old children with and without comorbidities in Germany after the introduction of PCV13: Implications for vaccinating children with comorbidities. *Vaccine*. 2015 Nov 27;33(48):6617-21.
219. Weinberger R, van der Linden M, Imöhl M, von Kries R. Vaccine effectiveness of PCV13 in a 3+1 vaccination schedule. *Vaccine*. 2016 Apr 19;34(18):2062-5.
220. Weinberger R, von Kries R, van der Linden M, Rieck T, Siedler A, Falkenhorst G. Invasive pneumococcal disease in children under 16 years of age: Incomplete rebound in incidence after the maximum effect of PCV13 in 2012/13 in Germany. *Vaccine*. 2018 Jan 25;36(4):572-577.
221. Weiss S, Falkenhorst G, van der Linden M, Imohl M, von Kries R. Impact of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on incidence of invasive pneumococcal disease in children aged under 16 years in Germany, 2009 to 2012. *Euro Surveill*. 2015 Mar 12;20(10):21057.

Badania postmarketingowe oceniające efektywność praktyczną szczepionki PCV13

222. Alari A, Chaussade H, Domenech De Cellès M, Le Fouler L, Varon E, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis cases in France between 2001 and 2014: a time series analysis. *BMC Med*. 2016 Dec 21;14(1):211.
223. Alari A, Cheysson F, Le Fouler L, Lanotte P, Varon E, et al. Association of Pneumococcal Conjugate Vaccine Coverage With Pneumococcal Meningitis: An Analysis of French Administrative Areas, 2001-2016. *Am J Epidemiol*. 2019 Aug 1;188(8):1466-1474.
224. Albrich WC, Rassouli F, Waldeck F, Berger C, Baty F. Influence of Older Age and Other Risk Factors on Pneumonia Hospitalization in Switzerland in the Pneumococcal Vaccine Era. *Front Med (Lausanne)*. 2019 Dec 5;6:286.
225. Allemann A, Frey PM, Brugger SD, Hilty M. Pneumococcal carriage and serotype variation before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccines in patients with acute otitis media in Switzerland. *Vaccine*. 2017 Apr 4;35(15):1946-1953.
226. Andrews N, Kent A, Amin-Chowdhury Z, Sheppard C, Fry N, et al. Effectiveness of the seven-valent and thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccines in England: The indirect cohort design, 2006-2018. *Vaccine*. 2019 Jul 26;37(32):4491-4498.
227. Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, et al. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014 Sep;14(9):839-46.
228. Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis*. 2014 Apr;58(7):918-24.
229. Angoulvant F.; Cohen R.; Doit C.; Elbez A.; Werner A.; et al. Trends in antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* isolated from nasopharyngeal flora in children with acute otitis media in France before and after 13 valent pneumococcal conjugate vaccine introduction. *BMC Infectious Diseases (2015) 15:1 (1-8):236*.
230. Arvas A, Çokuğraş H, Gür E, Gönüllü N, Taner Z, Tokman HB. Pneumococcal Nasopharyngeal Carriage in Young Healthy Children After Pneumococcal Conjugate Vaccine in Turkey. *Balkan Med J*. 2017 Aug 4;34(4):362-366.
231. Asner SA, Agyeman PKA, Gradoux E, Posfay-Barbe KM, Heining U, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* sepsis in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccines - a prospective population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2019 Oct 15;69(9):1574-1580.
232. Azzari C, Cortimiglia M, Nieddu F, Moriondo M, Indolfi G, et al. Pneumococcal serotype distribution in adults with invasive disease and in carrier children in Italy: Should we expect herd protection of adults through infants' vaccination? *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(2):344-50.
233. Azzari C, Serranti D, Nieddu F, Moriondo M, Casini A, et al. Significant impact of pneumococcal conjugate vaccination on pediatric parapneumonic effusion: Italy 2006-2018. *Vaccine*. 2019 May 6;37(20):2704-2711.
234. Baldovin T, Lazzari R, Russo F, Bertoncetto C, Buja A, et al. A surveillance system of Invasive Pneumococcal Disease in North-Eastern Italy. *Ann Ig*. 2016 Jan-Feb;28(1):15-24.
235. Boccalini S, Varone O, Chellini M, Pieri L, Sala A, et al. Hospitalizations for pneumonia, invasive diseases and otitis in Tuscany (Italy), 2002-2014: Which was the impact of universal pneumococcal pediatric vaccination? *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Feb;13(2):428-434.
236. Camilli R, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Pimentel de Araujo F, Caporali MG, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7 and PCV13) on pneumococcal invasive diseases in Italian children and insight into evolution of pneumococcal population structure. *Vaccine*. 2017 Aug 16;35(35 Pt B):4587-4593.
237. Camilli R.; Vescio M.F.; Giufrè M.; Daprai L.; Garlaschi M.L.; et al. Carriage of *Haemophilus influenzae* is associated with pneumococcal vaccination in Italian children. *Vaccine (2015) 33:36 (4559-4564)*.

238. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Gürler N, Öksüz L, Aydemir S, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* in children with invasive diseases in Turkey: 2008-2014. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(2):308-13.
239. Chapoutot AG, Dessein R, Guilluy O, Lagrée M, Wallet F, et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of pneumococcal meningitis in children. *Epidemiol Infect.* 2016 Feb;144(3):607-11.
240. Cleary D, Devine V, Morris D, Osman K, Gladstone R, et al. Pneumococcal vaccine impacts on the population genomics of non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Microb Genom.* 2018 Sep;4(9).
241. Cohen R, Levy C, Bingen E, Koskas M, Nave I, Varon E. 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.
242. Cohen R, Levy C, Bingen E, Koskas M, Nave I, Varon E. 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.
243. Cohen R.; Varon E.; Béchet S.; Bonacorsi S.; Levy C. Comparative impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis according to underlying conditions. *Vaccine* (2016) 34:41 (4850-4856).
244. Cohen R.; Varon E.; Doit C.; Schlemmer C.; Romain O.; et al. A 13-year survey of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 and PCV13 implementation. *Vaccine* (2015) 33:39 (5118-5126).
245. Corcoran M, Vickers I, Mereckiene J, Murchan S, Cotter S, et al. The epidemiology of invasive pneumococcal disease in older adults in the post-PCV era. Has there been a herd effect? *Epidemiol Infect.* 2017 Aug;145(11):2390-2399.
246. Corcoran M, Mereckiene J, Cotter S, Murchan S, Cunney R, Humphreys H. Invasive *Streptococcus pneumoniae* Infections and Vaccine Failures in Children in Ireland From the Postvaccine Era From 2007 to 2018. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 Dec 2. doi: 10.1097/INF.0000000000002549.
247. D'Ancona F, Caporali MG, Del Manso M, et al. Invasive pneumococcal disease in children and adults in seven Italian regions after the introduction of the conjugate vaccine, 2008-2014. *Epidemiol Prev.* 2015 Jul-Aug;39(4 Suppl 1):134-8.
248. Daniel P.; Rodrigo C.; Bewick T.; Sheppard C.; Greenwood S.; et al. 13-Valent vaccine serotype pneumococcal community acquired pneumonia in adults in high clinical risk groups. *Vaccine* (2018) 36:12 (1614-1620).
249. Devine VT, Cleary DW, Jefferies JM, Anderson R, Morris DE, et al. The rise and fall of pneumococcal serotypes carried in the PCV era. *Vaccine.* 2017 Mar 1;35(9):1293-1298.
250. Dunais B.; Bruno P.; Touboul P.; Degand N.; Sakarovitch C.; et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among children attending group daycare in Southeastern France. *Pediatric Infectious Disease Journal* (2015) 34:3 (286-288).
251. Elemraid MA, Sails AD, Eltringham GJ, et al. Aetiology of paediatric pneumonia after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Eur Respir J.* 2013 Dec;42(6):1595-603.
252. Gladstone R.A.; Jefferies J.M.; Tocheva A.S.; Beard K.R.; Garley D.; et al. Five winters of pneumococcal serotype replacement in UK carriage following PCV introduction. *Vaccine* (2015) 33:17 (2015-2021).
253. Godot C, Levy C, Varon E, Picard C, Madhi F, Cohen R. Pneumococcal Meningitis Vaccine Breakthroughs and Failures After Routine 7-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination in Children in France. *Pediatr Infect Dis J.* 2015 Oct;34(10):e260-3.
254. Groves N, Sheppard CL, Litt D, Rose S, Silva A, et al. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* Serotype 3 in England and Wales: A Major Vaccine Evader. *Genes (Basel).* 2019 Oct 25;10(11). pii: E845.
255. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis.* 2014 Oct 15;59(8):1066-73.
256. Hauser C, Kronenberg A, Allemann A, Mühlemann K, Hilty M. Serotype/serogroup-specific antibiotic non-susceptibility of invasive and non-invasive *Streptococcus pneumoniae*, Switzerland, 2004 to 2014. *Euro Surveill.* 2016 May 26;21(21):1-10.
257. Hays C, Vermeë Q, Agathine A, Dupuis A, Varon E, et al. Demonstration of the herd effect in adults after the implementation of pneumococcal vaccination with PCV13 in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017 May;36(5):831-838.
258. Houseman C, Hughes GJ, Chapman KE, Wilson D, Gorton R. Increased Invasive Pneumococcal Disease, North East England, UK. *Emerg Infect Dis.* 2017 Jan;23(1):122-26.
259. Houseman C, Chapman KE, Manley P, Gorton R, Wilson D, Hughes GJ. Decreasing case fatality rate following invasive pneumococcal disease, North East England, 2006-2016. *Epidemiol Infect.* 2019 Jan;147:e175.

260. Howitz MF, Harboe ZB, Ingels H, Valentiner-Branth P, Mølbak K, Djurhuus BD. A nationwide study on the impact of pneumococcal conjugate vaccination on antibiotic use and ventilation tube insertion in Denmark 2000-2014. *Vaccine*. 2017 Oct 13;35(43):5858-5863.
261. Janoir C, Lepoutre A, Gutmann L, Varon E. Insight Into Resistance Phenotypes of Emergent Non 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Type Pneumococci Isolated From Invasive Disease After 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in France. *Open Forum Infect Dis*. 2016 Feb 2;3(1):ofw020.
262. Kanik Yüksek S, Tezer H, Gülhan B, Özkaya Parlakay A, Güldemir D, et al. Nasopharyngeal pneumococcal carriage in healthy Turkish children after 13-valent conjugated pneumococcal vaccine implementation in the national immunization program. *J Infect Public Health*. 2019 Dec 6. pii: S1876-0341(19)30347-8.
263. Kandasamy R, Voysey M, Collins S, Berbers G, Robinson H, et al. Persistent circulation of vaccine serotypes and serotype replacement after five years of UK infant immunisation with PCV13. *J Infect Dis*. 2019 Apr 20. pii: jiz178.
264. Kempf M.; Varon E.; Lepoutre A.; Gravet A.; Baraduc R.; et al. Decline in antibiotic resistance and changes in the serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with acute otitis media; a 2001-2011 survey by the French Pneumococcal Network. *Clinical Microbiology and Infection* (2015) 21:1 (35-42).
265. Kent A, Makwana A, Sheppard CL, Collins S, Fry NK, et al. Invasive Pneumococcal Disease in UK Children <1 Year of Age in the Post-13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Era: What Are the Risks Now? *Clin Infect Dis*. 2019 Jun 18;69(1):84-90.
266. Kovács E, Sahin-Tóth J, Tóthpál A, Kristóf K, van der Linden M, et al. Vaccine-driven serotype-rearrangement is seen with latency in clinical isolates: Comparison of carried and clinical pneumococcal isolates from the same time period in Hungary. *Vaccine*. 2019 Jan 3;37(1):99-108.
267. Ladhani SN, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Borrow R, et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018 Apr;18(4):441-451.
268. Lau WC, Murray M, El-Turki A, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on childhood otitis media in the United Kingdom. *Vaccine*. 2015 Sep 22;33(39):5072-9.
269. Lau WCY, Bielicki J, Tersigni C, Saxena S, Wong ICK, et al. All-cause pneumonia in children after the introduction of pneumococcal vaccines in the United Kingdom: A population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019 Jun;28(6):821-829.
270. Laursen BB, Danstrup CS, Hoffmann S, Nørskov-Lauritsen N, Christensen ALB, Ovesen T. The effect of pneumococcal conjugate vaccines on incidence and microbiology associated with complicated acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017 Oct;101:249-253.
271. Lepoutre A, Varon E, Georges S, et al. Microbiologists of Epibac; ORP Networks. Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012. *Vaccine*. 2015 Jan 3;33(2):359-66
272. Levy C, Biscardi S, Dommergues MA, Dubos F, Hees L, et al. Impact of PCV13 on community-acquired pneumonia by C-reactive protein and procalcitonin levels in children. *Vaccine*. 2017 Sep 5;35(37):5058-5064.
273. Levy C, Varon E, Ouldali N, Béchet S, Bonacorsi S, Cohen R. Changes in invasive pneumococcal disease spectrum after 13 valent pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Clin Infect Dis*. 2019 Mar 14. pii: ciz221.
274. Levy C, Varon E, Ouldali N, Wollner A, Thollot F, et al. Bacterial causes of otitis media with spontaneous perforation of the tympanic membrane in the era of 13 valent pneumococcal conjugate vaccine. *PLoS One*. 2019 Feb 1;14(2):e0211712.
275. Levy C, Varon E, Picard C, et al. Trends of pneumococcal meningitis in children after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in France. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Dec;33(12):1216-21.
276. Levy, C. Varon, E. Taha, et al. Change in French bacterial meningitis in children resulting from vaccination. *J Archives de Pédiatrie* 2014; V21,N7:736-744.
277. Lodi L, Ricci S, Nieddu F, Moriondo M, Lippi F, et al. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Severe Invasive Disease Caused by Serotype 3 *Streptococcus Pneumoniae* in Italian Children. *Vaccines (Basel)*. 2019 Sep 24;7(4). pii: E128.
278. Løvlie A, Vestrheim DF, Aaberge IS, Steens A. Changes in pneumococcal carriage prevalence and factors associated with carriage in Norwegian children, four years after introduction of PCV13. *BMC Infect Dis*. 2020 Jan 10;20(1):29.
279. Madhi F, Levy C, Morin L, Minodier P, Dubos F, et al. Change in Bacterial Causes of Community-Acquired Parapneumonic Effusion and Pleural Empyema in Children 6 Years After 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019 Nov 6;8(5):474-477.
280. Magnussen MD, Erlendsdóttir H, Gaini S, Gudnason T, Kristinsson KG. *Streptococcus pneumoniae*: Antimicrobial Resistance and Serotypes of Strains Carried by Children and Causing Invasive Disease in the Faroe Islands. *Microb Drug Resist*. 2018;24(10):1507-1512.

281. Makwana A, Sheppard C, Borrow R, Fry N, Andrews NJ, Ladhani SN. Characteristics of Children With Invasive Pneumococcal Disease After the Introduction of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in England and Wales, 2010-2016. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Jul;37(7):697-703.
282. Makwana A, Sheppard C, Fry NK, Ladhani SN. Pneumococcal-related Hemolytic Uremic Syndrome in the United Kingdom: National Surveillance, 2006-2016. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 Oct;38(10):e254-e259.
283. Mameli C.; Fabiano V.; Daprai L.; Bedogni G.; Faccini M.; et al. A longitudinal study of streptococcus pneumoniae carriage in healthy children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* (2015) 11:4 (811-817).
284. Marchisio P, Esposito S, Picca M, Baggi E, Terranova L, et al. Serotypes not Included in 13-Valent Pneumococcal Vaccine as Causes of Acute Otitis Media with Spontaneous Tympanic Membrane Perforation in a Geographic Area with High Vaccination Coverage. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 May;36(5):521-523.
285. Martinelli D, Pedalino B, Cappelli MG, et al. Towards the 13-valent pneumococcal conjugate universal vaccination: effectiveness in the transition era between PCV7 and PCV13 in Italy, 2010-2013. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(1):33-9.
286. Mayanskiy N, Kulichenko T, Alyabieva N, Brzhozovskaya E, Ponomarenko O, et al. Changing serotype distribution and resistance patterns among pediatric nasopharyngeal pneumococci collected in Moscow, 2010-2017. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019 Aug;94(4):385-390.
287. Mika M, Maurer J, Korten I, Allemann A, Aebi S, et al. Influence of the pneumococcal conjugate vaccines on the temporal variation of pneumococcal carriage and the nasal microbiota in healthy infants: a longitudinal analysis of a case-control study. *Microbiome.* 2017 Jul 24;5(1):85.
288. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine.* 2011 Nov 15;29(49):9127-31.
289. Moore CE, Paul J, Foster D, et al. Reduction of invasive pneumococcal disease 3 years after the introduction of the 13-valent conjugate vaccine in the Oxfordshire region of England. *J Infect Dis.* 2014 Oct 1;210(7):1001-11.
290. Nair H, Watts AT, Williams LJ, Omer SB, Simpson CR, et al. Pneumonia hospitalisations in Scotland following the introduction of pneumococcal conjugate vaccination in young children. *BMC Infect Dis.* 2016 Aug 9;16:390.
291. Nath S.; Thomas M.; Spencer D.; Turner S. Has the incidence of empyema in Scottish children continued to increase beyond 2005? *Archives of Disease in Childhood* (2015) 100:3 (255-258).
292. Nicolosi L.; Bozzola E.; Krzysztofciak A.; Pantosti A.; Lancellata L.; et al. Serotype Distribution of Streptococcus pneumoniae causing Invasive Pneumococcal Disease at Bambino Gesù Children's Hospital in Rome: Is It Time for a New Vaccine? *Journal of Pediatric Infectious Diseases* (2019) 14:1 (13-15).
293. Nieddu F, Moriondo M, De Vitis E, Ricci S, Indolfi G, et al. PCV13 serotype decrease in Italian adolescents and adults in the post-PCV13 era: Herd protection from children or secular trend? *Vaccine.* 2017 Mar 13;35(11):1544-1550.
294. Noel G, Viudes G, Laporte R, Minodier P. Evaluation of the Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pediatric Community-Acquired Pneumonia Using an Emergency Database System. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017 Jun 1;6(2):129-133.
295. Oligbu G, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Fry NK, Andrews NJ, Borrow R, Ramsay ME, Ladhani SN. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal Meningitis, England and Wales, July 1, 2000-June 30, 2016. *Emerg Infect Dis.* 2019 Sep;25(9):1708-1718
296. Oligbu G, Collins S, Andrews N, Sheppard CL, Fry NK, et al. Characteristics and Serotype Distribution of Childhood Cases of Invasive Pneumococcal Disease Following Pneumococcal Conjugate Vaccination in England and Wales, 2006-2014. *Clin Infect Dis.* 2017 Oct 1;65(7):1191-1198.
297. Oligbu G, Collins S, Sheppard CL, Fry NK, Slack M, et al. Childhood Deaths Attributable to Invasive Pneumococcal Disease in England and Wales, 2006-2014. *Clin Infect Dis.* 2017 Jul 15;65(2):308-314.
298. Ouldali N, Cohen R, Levy C, Gelbert-Baudino N, Seror E, et al. Pneumococcal susceptibility to antibiotics in carriage: a 17 year time series analysis of the adaptive evolution of non-vaccine emerging serotypes to a new selective pressure environment. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Oct 1;74(10):3077-3086.
299. Ouldali N, Levy C, Minodier P, Morin L, Biscardi S, et al. Long-term Association of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation with Rates of Community-Acquired Pneumonia in Children. *JAMA Pediatrics* (2019) 173:4 (362-370).
300. Ouldali N, Levy C, Varon E, Bonacorsi S, Béchet S, et al. Incidence of paediatric pneumococcal meningitis and emergence of new serotypes: a time-series analysis of a 16-year French national survey. *Lancet Infect Dis.* 2018 Sep;18(9):983-991.

301. Özdemir H, Yıldız C, Nar Ötgün S, Erkol H, Karbuç A, et al. The effects of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7 and PCV13) on Turkish children with invasive pneumococcal disease: a single center experience. *Arch Argent Pediatr.* 2017 Aug 1;115(4):316-322.
302. Patrzalek M, Kotowska M, Goryński P, Albrecht P. Indirect effects of a 7 year PCV7/PCV13 mass vaccination program in children on the incidence of pneumonia among adults: a comparative study based on two Polish cities. *Curr Med Res Opin.* 2016 Mar;32(3):397-403.
303. Rodrigo C, Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, McKeever TM, Trotter CL, Slack M, George R, Lim WS. Impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotypes in adult pneumonia. *Eur Respir J.* 2015 Jun;45(6):1632-41.
304. Rybak A, Levy C, Bonacorsi S, Béchet S, Vié le Sage F, Elbez A, Varon E, Cohen R. Antibiotic Resistance of Potential Otopathogens Isolated From Nasopharyngeal Flora of Children With Acute Otitis Media Before, During and After Pneumococcal Conjugate Vaccines Implementation. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Mar;37(3):e72-e78.
305. Saxena S, Atchison C, Cecil E, Sharland M, Koshy E, Bottle A. Additive impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumonia and empyema hospital admissions in England. *J Infect.* 2015 Oct;71(4):428-36.
306. Sheppard CL, Groves N, Andrews N, Litt DJ, Fry NK et al. The Genomics of Streptococcus Pneumoniae Carriage Isolates from UK Children and Their Household Contacts, Pre-PCV7 to Post-PCV13. *Genes (Basel).* 2019 Sep 6;10(9). pii: E687.
307. Shiri T, McCarthy ND, Petrou S. The impact of childhood pneumococcal vaccination on hospital admissions in England: a whole population observational study. *BMC Infect Dis.* 2019 Jun 10;19(1):510.
308. Sidorenko S, Rennert W, Lobzin Y, Briko N, Kozlov R, et al. Multicenter study of serotype distribution of Streptococcus pneumoniae nasopharyngeal isolates from healthy children in the Russian Federation after introduction of PCV13 into the National Vaccination Calendar. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019 Nov 5:114914
309. Slotved H.-C.; Dalby T.; Hoffmann S. Multilocus sequence types of invasive pneumococcal isolates from Danish infants (0-90 days) 2003-2013. *BMC research notes (2015) 8 (563).*
310. Slotved HC, Dalby T, Harboe ZB, Valentiner-Branth P, Casadevante VF, et al. The incidence of invasive pneumococcal serotype 3 disease in the Danish population is not reduced by PCV-13 vaccination. *Heliyon.* 2016 Nov 29;2(11):e00198.
311. Slotved HC, Dalby T, Hoffmann S. The effect of pneumococcal conjugate vaccines on the incidence of invasive pneumococcal disease caused by ten non-vaccine serotypes in Denmark. *Vaccine.* 2016 Feb 3;34(6):769-74.
312. Southern J, Andrews N, Sandu P, Sheppard CL, Waight PA, et al. Pneumococcal carriage in children and their household contacts six years after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in England. *PLoS One.* 2018 May 25;13(5):e0195799; Erratum for PLoS One. 2019 Jan 10;14(1):e0210081.
313. Soysal A, Karabağ-Yılmaz E, Kepenekli E, Karaaslan A, Cagan E, et al. The impact of a pneumococcal conjugate vaccination program on the nasopharyngeal carriage, serotype distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae among healthy children in Turkey. *Vaccine.* 2016 Jul 19;34(33):3894-900.
314. Soysal A, Gönüllü E, Yıldız I, Aydemir G, Tunç T, Fırat Y, et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on the incidences of acute otitis media, recurrent otitis media and tympanostomy tube insertion in children after its implementation into the national immunization program in Turkey. *Hum Vaccin Immunother.* 2019 Sep 5:1-7.
315. Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, Rønning K, Vestrheim DF. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine.* 2013 Dec 16;31(52):6232-8.
316. Steens A, Winje BA, White RA, Odsbu I, Brantsæter AB, Vestrheim DF. Indirect Effects of Pneumococcal Childhood Vaccination in Individuals Treated With Immunosuppressive Drugs in Ambulatory Care: A Case-cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2019 Apr 8;68(8):1367-1373.
317. Steens A.; Caugant D.A.; Aaberge I.S.; Vestrheim D.F. Decreased carriage and genetic shifts in the streptococcus pneumoniae population after changing the seven-valent to the thirteen-valent pneumococcal vaccine in Norway. *Pediatric Infectious Disease Journal (2015) 34:8 (875-883).*
318. Thorryington D, Andrews N, Stowe J, Miller E, van Hoek AJ. Elucidating the impact of the pneumococcal conjugate vaccine programme on pneumonia, sepsis and otitis media hospital admissions in England using a composite control. *BMC Med.* 2018 Feb 8;16(1):13.
319. Trotta F.; Rizzo C.; Santuccio C.; Bella A.; Conti V.; et al. Comparative safety evaluation of 7-valent and 13-valent pneumococcal vaccines in routine paediatric vaccinations in four Italian regions, 2009 to 2011. *Eurosurveillance (2015) 20:7 (1-8).*
320. Varon E, Cohen R, Béchet S, Doit C, Levy C. Invasive disease potential of pneumococci before and after the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in children. *Vaccine.* 2015 Nov 17;33(46):6178-85.

321. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015 May;15(5):535-43.

Doniesienia naukowe wykluczone z analizy

322. Amdekar YK, Lalwani SK, Bavdekar A, Balasubramanian S, Chhatwal J, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine vaccines in India. *Pediatric infectious disease journal* 2013;32(5):509-516.
323. Ceyhan M.; Dagan R.; Sayiner A.; Chernyshova L.; Dinleyici E.Ç.; et al. Surveillance of pneumococcal diseases in Central and Eastern Europe. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* (2016) 12:8 (2124-2134).
324. Chen JJ, Yuan L, Huang Z, Shi NM, Zhao YL, et al. Safety and immunogenicity of a new 13-valent pneumococcal conjugate vaccine versus a licensed 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: a study protocol of a randomised non-inferiority trial in China. *BMJ Open*. 2016 Oct 19;6(10):e012488.
325. Clarke C, Bakaletz LO, Ruiz-Guiñazú J, Borys D, Mrkvan T. Impact of protein D-containing pneumococcal conjugate vaccines on non-typeable *Haemophilus influenzae* acute otitis media and carriage. *Expert Rev Vaccines*. 2017 Jul;16(7):1-14.
326. Corcoran M, Mereckiene J, Murchan S, McElligott M, Flanagan D, et al. Is It Time To Review The Vaccination Strategy To Protect Adults Against Invasive Pneumococcal Disease? *Ir Med J*. 2019 Mar 14;112(3):894.
327. Crawford NW, Balloch A, Tikkanen L, Merchinaud F, Downie P, Buttery JP. Pneumococcal conjugate vaccine administration during therapy for pediatric leukemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Jan;34(1):e9-15.
328. Dagan R, Juergens C, Trammel J, et al. Efficacy of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) versus that of 7-valent PCV (PCV7) against nasopharyngeal colonization of antibiotic-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis*. 2015 Apr 1;211(7):1144-53.
329. Dagan R, Juergens C, Trammel J, Patterson S, Greenberg D, et al. PCV13-vaccinated children still carrying PCV13 additional serotypes show similar carriage density to a control group of PCV7-vaccinated children. *Vaccine*. 2017 Feb 7;35(6):945-950.
330. Dicko A, Dicko Y, Barry A, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of 2-dose catch-up vaccination with 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (Phid-cv) in Malian children in the second year of life: Results from an open study. *Hum Vaccin Immunother*. 2015 May 28:0.
331. Dicko, A. Santara, G. Mahamar, A. Sidibe, Y. Barry, A. Dicko, Y. Diallo, A. Dolo, A. Doumbo, O. Shafi, F. Francois, N. Strezova, A. Borys, D. Schuerman, L. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (Phid-cv) in Malian children. *Hum Vaccin Immunother* 2013; V 9 N:382-8.
332. Esposito S.; Principi N. Direct and indirect effects of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered to infants and young children. *Future Microbiology* (2015) 10:10 (1599-1607).
333. Feazel, L. M. Santorico, S. A. Robertson, C. E. Bashraheil, M. Scott, J. A. Frank, D. N. Hammitt, L. L. Effects of Vaccination with 10-valent Pneumococcal Non-Typeable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine (Phid-cv) on the Nasopharyngeal Microbiome of Kenyan Toddlers. *PLoS One* 2015; V 10 N 6: e0128064.
334. Fleming-Dutra, K. E. Conklin, L. Loo, J. D. et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type nasopharyngeal carriage. *Pediatr Infect Dis J* 2014 V 33 Suppl 2: S152-60
335. Fletcher, M. A. Balmer, P. Bonnet, E. Dartois, N. PCVs in individuals at increased risk of pneumococcal disease: a literature review. *Expert Rev Vaccines* 2015; V 14 N 7:975-1030.
336. Fortanier, Alexandre C Venekamp, Roderick P Boonacker, Chantal Wb Hak, Eelko Schilder, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; N 4 O 10.1002/14651858.CD001480.pub4 %O CD001480
337. Goldblatt D, Southern J, Andrews NJ, Burbidge P, Partington J, et al. Pneumococcal conjugate vaccine 13 delivered as one primary and one booster dose (1 + 1) compared with two primary doses and a booster (2 + 1) in UK infants: a multicentre, parallel group randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018 Feb;18(2):171-179.
338. Hamaluba M, Kandasamy R, Upreti SR, et al. Comparison of two-dose priming plus 9-month booster with a standard three-dose priming schedule for a ten-valent pneumococcal conjugate vaccine in Nepalese infants: a randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2015 Apr;15(4):405-14.
339. Hammitt LL, Ojal J, Bashraheil M, et al. Immunogenicity, impact on carriage and reactogenicity of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine in Kenyan children aged 1-4 years: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2014 Jan 21;9(1):e85459.

340. Juergens C, Patterson S, Trammel J, et al. Post hoc analysis of a randomized double-blind trial of the correlation of functional and binding antibody responses elicited by 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines and association with nasopharyngeal colonization. *Clin Vaccine Immunol.* 2014 Sep;21(9):1277-81.
341. Kandasamy R, Gurung M, Thorson S, Yu L-M, Galal U, et al. Comparison of two schedules of two-dose priming with the ten-valent pneumococcal conjugate vaccine in Nepalese children: an open-label, randomised non-inferiority controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2019 Feb;19(2):156-164.
342. Koelman DLH, Brouwer MC, van de Beek D. Resurgence of pneumococcal meningitis in Europe and Northern America. *Clin Microbiol Infect.* 2019 May 14. pii: S1198-743X(19)30210-1.
343. Lalwani S, Chatterjee S, Chhatwal J, et al. Randomized, open-label study of the impact of age on booster responses to the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine in children in India. *Clin Vaccine Immunol.* 2014 Sep;21(9):1292-300.
344. Leach AJ, Mulholland EK, Santosham M, et al. Pneumococcal conjugate vaccines Prevenar13 and Synflorix in sequence or alone in high-risk Indigenous infants (PREV-IX_COMBO): protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2015 Jan 16;5(1):e007247.
345. Lehmann D, Kirarock W, van den Biggelaar AHJ, Passey M, Jacoby P, et al. Rationale and methods of a randomized controlled trial of immunogenicity, safety and impact on carriage of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines in infants in Papua New Guinea. *Pneumonia (Nathan).* 2017 Dec 25;9:20.
346. Lim FS, Koh MT, Tan KK, Chan PC, Chong CY, et al. A randomised trial to evaluate the immunogenicity, reactogenicity, and safety of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHID-CV) co-administered with routine childhood vaccines in Singapore and Malaysia. *BMC infectious diseases* 2014;14: 530.
347. Lin TY, Chun-Yi Lu, Chang LL et al. Immunogenicity and safety of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine (PHID-CV) co-administered with routine childhood vaccines in Taiwan. *J. Formos Med. Assoc.* 2012;111:495-503.
348. Loo, J. D. Conklin, L. Fleming-Dutra, K. E. et al. Grace hunt and shuling liu from emory university rollins school of public health. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2014;V 33 N SUPPL. 2:S161-S171.
349. Loo, J. D. Conklin, L. Fleming-Dutra, K. E. et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2014;V 33 Suppl 2:S140-51.
350. Madhi SA, Koen A, Jose L, Moreira M, van Niekerk N, et al. Immunization with 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHID-CV) according to different schedules in infants in South Africa: a phase III trial. *Expert Rev Vaccines.* 2017 Jun;16(6):641-656.
351. Mrkvan T, Pelton SI, Ruiz-Guiñazú J, Palmu AA, Borys D. Effectiveness and impact of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine, PHID-CV: review of clinical trials and post-marketing experience. *Expert Rev Vaccines.* 2018 Sep;17(9):797-818.
352. Myint, T. T. Madhava, H. Balmer, P. et al. The impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease: a literature review. *Adv Ther* 2013;V 30 N 2: 127-51.
353. Nunes, M. C. Madhi, S. A. Safety, immunogenicity and efficacy of pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2012;V 8 N 2:161-163.
354. Odusanya OO, Kuyinu YA, Kehinde OA, et al. Immunogenicity, safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (Phid-cv) in Nigerian Infants: a randomised trial. *Niger Postgrad Med J.* 2013 Dec;20(4):272-81.
355. Odusanya OO, Kuyinu YA, Kehinde OA, et al. Safety and immunogenicity of 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (Phid-cv) in Nigerian children: Booster dose and 2-dose catch-up regimens in the second year of life. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(3):757-66.
356. Odotola A, Ota MO, Ogundare EO, Antonio M, Owiafe P, et al. Reactogenicity, safety and immunogenicity of a protein-based pneumococcal vaccine in Gambian children aged 2-4 years: A phase II randomized study. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(2):393-402.
357. Pomat WS, van den Biggelaar AHJ, Wana S, Francis JP, Solomon V, et al. Safety and Immunogenicity of Pneumococcal Conjugate Vaccines in a High-risk Population: A Randomized Controlled Trial of 10-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Papua New Guinean Infants. *Clin Infect Dis.* 2019 Apr 24;68(9):1472-1481.
358. Prymula R, Pazdiora P, Traskine M, Rüggeberg JU, Borys D. Safety and immunogenicity of an investigational vaccine containing two common pneumococcal proteins in toddlers: a phase II randomized clinical trial. *Vaccine.* 2014 May 23;32(25):3025-34.
359. Quinet B, Laudat F, Gurtman A, et al. Pneumococcal conjugate vaccine-elicited antibody persistence and immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children previously vaccinated with 4

- doses of either 7-valent or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Oct;33(10):1065-76.
360. Ruiz-Palacios G, Guerrero L, Hernansez-Delgado L et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Mexican infants. *Human Vaccines* 2011, 7:11, 1137-45.
361. Ruiz-Palacios G, Huang LM, Lin TY et al. Immunogenicity and safety of a booster dose of the 10-valent pneumococcal *Haemophilus Influenzae* protein D conjugate vaccine coadministered with the tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in toddlers: a randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:62-71.
362. Silfverdal SA, Coremans V, François N, Borys D, Cleerhout J. Safety profile of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). *Expert Rev Vaccines*. 2017 Feb;16(2):109-121.
363. Tin Tin Htar M, Sings HL, Syrochkina M, Taysi B, Hilton B, et al. The impact of pneumococcal conjugate vaccines on serotype 19A nasopharyngeal carriage. *Expert Rev Vaccines*. 2019 Oct 7.
364. Tin Tin Htar M, van Den Biggelaar AHJ, Sings H, Ferreira G, Moffatt M, et al. The impact of routine childhood immunization with higher-valent pneumococcal conjugate vaccines on antimicrobial-resistant pneumococcal diseases and carriage: a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines*. 2019 Oct;18(10):1069-1089.
365. Togashi T, Okada K, Yamaji M, Thompson A, Gurtman A, et al. Immunogenicity and Safety of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Given With DTaP Vaccine in Healthy Infants in Japan. *Pediatric infectious disease journal* 2015;34(10):1096-1104.
366. Tromp, K. M. Campbell, M. W. Vazquez, A. Recent Developments and Future Directions of Pneumococcal Vaccine Recommendations. *Clin Ther* 2015; V 37 N 5: 928-34.
367. Trück J, Jawad S, Goldblatt D, Roalfe L, Snape MD et al. The Antibody Response Following a Booster With Either a 10- or 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Toddlers Primed With a 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Early Infancy. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Jul;35(7):787-93.
368. Trück J, Kelly S, Jawad S, Snape MD, Voysey M, Pollard AJ. Differences in Immunization Site Pain in Toddlers Vaccinated With Either the 10- or the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Apr;37(4):e103-e106.
369. Trück J, Mitchell R, Jawad S, Clutterbuck EA, Snape MD, et al. Divergent Memory B Cell Responses in a Mixed Infant Pneumococcal Conjugate Vaccine Schedule. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 May;36(5):e130-e135.
370. Trück J, Snape MD, Tatangeli F, et al. Pneumococcal serotype-specific antibodies persist through early childhood after infant immunization: follow-up from a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2014 Mar 11;9(3):e91413.
371. van den Bergh MR, Spijkerman J, François N, Swinnen K, Borys D, et al. Immunogenicity, Safety and Reactogenicity of a Booster Dose of the 10-Valent Pneumococcal Nontypeable *H. influenzae* Protein D Conjugate Vaccine Coadministered With DTPa-IPV-Hib in Dutch Children: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Jul;35(7):e206-19.
372. van den Biggelaar AHJ, Pomat WS, Masiria G, Wana S, Nivio B, et al. Immunogenicity and immune memory after a pneumococcal polysaccharide vaccine booster in a high-risk population primed with 10-valent or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a randomized controlled trial in papua new guinean children. *Vaccines (Basel)*. 2019 Feb 4;7(1). pii: E17.
373. van Werkhoven CH, Hollingsworth RC, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, et al. Pneumococcal conjugate vaccine herd effects on non-invasive pneumococcal pneumonia in elderly. *Vaccine*. 2016 Jun 14;34(28):3275-82.
374. van Westen E, Knol M.J.; Wijmenga-Monsuur A.J.; Tcherniaeva I.; Schouls L.M.; et al. Serotype-specific igg antibody waning after pneumococcal conjugate primary series vaccinations with either the 10-valent or the 13-valent vaccine. *Vaccines (2018)* 6:4 Article Number: 82.
375. Verani, J. R. Domingues, C. M. Moraes, J. C. Indirect cohort analysis of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine effectiveness against vaccine-type and vaccine-related invasive pneumococcal disease. *Vaccine* 2015;V 33 N 46: 6145-8.
376. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T et al. Immunogenicity of 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine when administered as catch-up vaccination to children 7 months to 5 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30.
377. Vesikari T., Karvonen A., Lindblad N. et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine coadministered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine in children aged 12 to 16 months. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2010; 29: e47-56.

378. Voysey M.; Pollard A.J.; Perera R.; Shrestha S.; Thorson S.; Fanshawe T.R. Use of weighted multivariate estimates in trials of multi-serotype vaccines to simplify interpretation of treatment differences. *PLoS One*. 2018 Apr 27;13(4):e0196200.
379. Zhu F, Hu Y, Li J, Ye Q, Young MM Jr, et al. Immunogenicity and Safety of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Compared With 7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among Healthy Infants in China. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Sep;35(9):999-1010.

17. Spis tabel

Tabela 1.	Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania	29
Tabela 2.	Zestawienie przeglądów systematycznych dotyczących oceny efektywności klinicznej szczepionek przeciwko pneumokokom – Synflorix® oraz Prevenar13®	42
Tabela 3.	Ocena wiarygodności przeglądów systematycznych dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepionek przeciwko pneumokokom z zastosowaniem skali AMSTAR	52
Tabela 4.	Charakterystyka RCT dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych	54
Tabela 5.	Podsumowanie wyników oceny jakości badań randomizowanych włączonych do przeglądu dla porównania PCV10 vs brak szczepienia	55
Tabela 6.	Charakterystyka badania FinIP	56
Tabela 7.	Ocena badania FinIP za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	58
Tabela 8.	Charakterystyka badania COMPAS	59
Tabela 9.	Ocena badania COMPAS za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	61
Tabela 10.	Charakterystyka badania Lagos 2011	62
Tabela 11.	Ocena badania Lagos 2011 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	63
Tabela 12.	Charakterystyka badania Dicko 2011	64
Tabela 13.	Ocena badania Dicko 2011 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	65
Tabela 14.	Charakterystyka badania Lalwani 2012	66
Tabela 15.	Ocena badania Lalwani 2012 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	67
Tabela 16.	Charakterystyka badania Iwata 2015	69
Tabela 17.	Ocena badania Iwata 2015 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	70
Tabela 18.	Charakterystyka badania Huu 2013	72
Tabela 19.	Ocena badania Huu 2013 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	73
Tabela 20.	Podsumowanie wyników oceny jakości badań randomizowanych włączonych do przeglądu dla porównania PCV10 vs PCV13	76
Tabela 21.	Charakterystyka badania SPNG-003	77
Tabela 22.	Ocena badania SPNG-003 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	78
Tabela 23.	Charakterystyka badania SPNG-009	80
Tabela 24.	Ocena badania SPNG-009 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	81
Tabela 25.	Charakterystyka badania Wijmenga-Monsuur 2015	83
Tabela 26.	Charakterystyka badania Temple 2019	85
Tabela 27.	Ocena badania Temple 2019 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	86
Tabela 28.	Charakterystyka badania Odutola 2017	87
Tabela 29.	Ocena badania Odutola 2017 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	88
Tabela 30.	Charakterystyka badania Silfverdal 2009	90
Tabela 31.	Ocena badania Silfverdal 2009 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration	92
Tabela 32.	Definicja IChP przyjęta w poszczególnych badaniach dla porównania PCV10 vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych	93
Tabela 33.	IChP wywołana serotypem zawartym w szczepionce PCV10 dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych	95
Tabela 34.	IChP wywołana jakimkolwiek serotypem pneumokokowym dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych	97
Tabela 35.	IChP wywołana przez serotypy reagujące krzyżowo dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych	99
Tabela 36.	IChP wywołana przez inne serotypy dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych	101
Tabela 37.	Prawdopodobna (niepotwierdzona) IChP dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych	102

Tabela 38.	Prawdopodobna (niepotwierdzona) oraz potwierdzona IChP dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych.....	104
Tabela 39.	Definicja IChP rozpoznanej na podstawie objawów klinicznych przyjęta w badaniu FinIP dla porównania PCV10 vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych.....	105
Tabela 40.	IChP niepotwierdzona laboratoryjnie dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych.....	106
Tabela 41.	Potwierdzone zapalenie płuc dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych.....	108
Tabela 42.	Zapalenie płuc z zagęszczeniami na zdjęciu RTG dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych.....	110
Tabela 43.	Zapalenie płuc bez zagęszczeń na zdjęciu RTG dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych.....	111
Tabela 44.	Zapalenie płuc z lub bez zagęszczeń na zdjęciu RTG dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych.....	113
Tabela 45.	Prawdopodobne zapalenie płuc dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych.....	115
Tabela 46.	Klinicznie potwierdzone OZUŚ dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych.....	118
Tabela 47.	Bakteriologicznie potwierdzone OZUŚ dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych.....	119
Tabela 48.	OZUŚ wywołane przez jakikolwiek serotyp pneumokokowy dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych.....	120
Tabela 49.	OZUŚ wywołane przez serotyp pneumokokowy zawarty w szczepionce dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych.....	120
Tabela 50.	OZUŚ wywołane przez serotypy reagujące krzyżowo dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych.....	121
Tabela 51.	OZUŚ wywołane przez inne serotypy pneumokokowe niż te zawarte w szczepionce lub reagujące krzyżowo dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych.....	122
Tabela 52.	OZUŚ wywołane przez H. influenzae dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych.....	122
Tabela 53.	OZUŚ wywołane przez NTHi dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych.....	123
Tabela 54.	Klinicznie potwierdzone nawracające OZUŚ dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych.....	124
Tabela 55.	Klinicznie potwierdzone OZUŚ wymagające antybiotykoterapii dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych.....	124
Tabela 56.	Zgony dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych.....	126
Tabela 57.	Utrata z powodu AE dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych.....	128
Tabela 58.	SAE dla porównania Synflorix® vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych.....	131
Tabela 59.	SAE związane ze szczepieniem dla porównania Synflorix® vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych.....	132
Tabela 60.	Spodziewane miejscowe NOP po podaniu szczepienia pierwotnego w schemacie 3+1 dla porównania Synflorix® vs vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych.....	133
Tabela 61.	Spodziewane miejscowe NOP po podaniu szczepienia pierwotnego w schemacie 2+1 dla porównania Synflorix® vs vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych.....	135
Tabela 62.	Spodziewane uogólnione NOP po podaniu szczepienia pierwotnego w schemacie 3+1 dla porównania Synflorix® vs vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych.....	136
Tabela 63.	Spodziewane uogólnione NOP po podaniu szczepienia pierwotnego w schemacie 2+1 dla porównania Synflorix® vs vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych.....	139
Tabela 64.	Niespodziewane AE po szczepieniu pierwotnym dla porównania Synflorix® vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych.....	141
Tabela 65.	Niespodziewane AE po podaniu dawki uzupełniającej szczepionki dla porównania Synflorix® vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych.....	142
Tabela 66.	Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia pierwotnego (stężenie przeciwciał względem poszczególnych serotypów $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie SPNG-003).....	144

Tabela 67.	Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia pierwotnego (stężenie przeciwciał względem poszczególnych serotypów $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie SPNG-009)	144
Tabela 68.	Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (stężenie przeciwciał względem poszczególnych serotypów $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®	145
Tabela 69.	Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia pierwotnego i uzupełniającego (Anty-PD - stężenie przeciwciał względem białka D $\geq 100 \text{ EU/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (SPNG-003 i SPNG-009)	149
Tabela 70.	Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia pierwotnego (wynik testu OPA ≥ 8) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie SPNG-003)	151
Tabela 71.	Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia pierwotnego (wynik testu OPA ≥ 8) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie SPNG-009)	151
Tabela 72.	Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (wynik testu OPA ≥ 8) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®	152
Tabela 73.	Średnie geometryczne stężeń (GMC ($\mu\text{g/ml}$)) przeciwciał po 1 mies. od szczepienia pierwotnego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie SPNG-003)	156
Tabela 74.	Średnie geometryczne stężeń (GMC ($\mu\text{g/ml}$)) przeciwciał po 1 mies. od szczepienia pierwotnego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie SPNG-009)	157
Tabela 75.	Średnie geometryczne stężeń (GMC ($\mu\text{g/ml}$)) przeciwciał po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®	158
Tabela 76.	Średnie geometryczne stężeń (GMC ($\mu\text{g/ml}$)) przeciwciał wobec białka D (Anty-PD) po 1 mies. od szczepienia pierwotnego i uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13 (SPNG-003 i SPNG-009)	166
Tabela 77.	Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał po 1 mies. od szczepienia pierwotnego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie SPNG-003)	167
Tabela 78.	Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał po 1 mies. od szczepienia pierwotnego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie SPNG-009)	167
Tabela 79.	Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®	168
Tabela 80.	Utrata z badania z powodu wystąpienia AE/NOP dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (SPNG-003 i SPNG-009)	177
Tabela 81.	Ciężkie AE dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (SPNG-003 i SPNG-009)	179
Tabela 82.	Spodziewane miejscowe NOP po szczepieniu pierwotnym dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (SPNG-003 i SPNG-009)	180
Tabela 83.	Spodziewane miejscowe NOP po dawce uzupełniającej dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (SPNG-003 i SPNG-009)	181
Tabela 84.	Spodziewane uogólnione NOP po szczepieniu pierwotnym dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (SPNG-003 i SPNG-009)	183
Tabela 85.	Spodziewane uogólnione NOP po dawce uzupełniającej dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (SPNG-003 i SPNG-009)	184
Tabela 86.	Niespodziewane AE po szczepieniu pierwotnym dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (SPNG-003 i SPNG-009)	187
Tabela 87.	Niespodziewane AE po dawce uzupełniającej dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (SPNG-003 i SPNG-009)	188
Tabela 88.	Seropozytywność po 4 tygodniach od szczepienia pierwotnego (stężenie przeciwciał względem poszczególnych serotypów $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Temple 2019)	190
Tabela 89.	Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (stężenie przeciwciał względem poszczególnych serotypów $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Temple 2019)	191
Tabela 90.	Średnie geometryczne stężeń (GMC ($\mu\text{g/ml}$)) przeciwciał po 1 mies. od szczepienia pierwotnego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Temple 2019)	192
Tabela 91.	Średnie geometryczne stężeń (GMC ($\mu\text{g/ml}$)) przeciwciał po 1 mies. od szczepienia pierwotnego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Temple 2019)	192
Tabela 92.	Spodziewane miejscowe NOP po szczepieniu pierwotnym dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Temple 2019)	193

Tabela 93.	Spodziewane uogólnione NOP po szczepieniu pierwotnym dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Temple 2019).....	194
Tabela 94.	Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia pierwotnego (stężenie przeciwciał względem poszczególnych serotypów $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Odutola 2017).....	195
Tabela 95.	Seropozytywność po 1 i po 8 miesiącach od szczepienia pierwotnego (Anty-PD - stężenie przeciwciał względem białka D ≥ 100 EU/ml) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Odutola 2017).....	196
Tabela 96.	Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia pierwotnego (wynik testu OPA ≥ 8) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Odutola 2017).....	197
Tabela 97.	Średnie geometryczne stężeń (GMC ($\mu\text{g/ml}$)) przeciwciał po 1 mies. od szczepienia pierwotnego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Odutola 2017).....	198
Tabela 98.	Średnie geometryczne stężeń (GMC ($\mu\text{g/ml}$)) przeciwciał wobec białka D (Anty-PD) po 1 i po 8 mies. od szczepienia pierwotnego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13 (badanie Odutola 2017).....	198
Tabela 99.	Ciężkie AE dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Odutola 2017).....	199
Tabela 100.	Spodziewane miejscowe NOP po szczepieniu pierwotnym dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Odutola 2017).....	200
Tabela 101.	Spodziewane uogólnione NOP po szczepieniu pierwotnym dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Odutola 2017).....	200
Tabela 102.	Niespodziewane AE po szczepieniu pierwotnym dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Odutola 2017).....	201
Tabela 103.	Seroprotekcja przed dawką uzupełniającą (stężenie przeciwciał $>0,35$ $\mu\text{g/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Wijmenga-Monsuur 2015).....	202
Tabela 104.	Seroprotekcja 1 mies. po dawce uzupełniającej (stężenie przeciwciał $>0,35$ $\mu\text{g/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Wijmenga-Monsuur 2015).....	203
Tabela 105.	Seroprotekcja 1 mies. po dawce uzupełniającej (stężenie przeciwciał $>1,0$ $\mu\text{g/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Wijmenga-Monsuur 2015).....	203
Tabela 106.	Średnie geometryczne stężeń (GMC) przeciwciał przed dawką uzupełniającą dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Wijmenga-Monsuur 2015).....	204
Tabela 107.	Średnie geometryczne stężeń (GMC) przeciwciał po 1 mies. od podania dawki uzupełniającej dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Wijmenga-Monsuur 2015).....	205
Tabela 108.	Średnie geometryczne mian przeciwciał (GMT) w teście OPA przed dawką uzupełniającą dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Wijmenga-Monsuur 2015).....	206
Tabela 109.	Średnie geometryczne mian przeciwciał (GMT) w teście OPA po 1 mies. od podania dawki uzupełniającej dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Wijmenga-Monsuur 2015).....	206
Tabela 110.	Średnia awidność przeciwciał przed dawką uzupełniającą dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Wijmenga-Monsuur 2015).....	207
Tabela 111.	Średnia awidność przeciwciał po 1 mies. od podania dawki uzupełniającej dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (badanie Wijmenga-Monsuur 2015).....	208
Tabela 112.	Wyniki porównania pośredniego Synflorix® vs Prevenar 13® po pierwotnej serii szczepień w zakresie immunogenności [22, 23].....	211
Tabela 113.	Wyniki porównania pośredniego Synflorix® vs Prevenar 13® po szczepieniu uzupełniającym w zakresie immunogenności [22, 23].....	212
Tabela 114.	Wyniki porównania pośredniego Synflorix® vs Prevenar 13® w zakresie bezpieczeństwa [22, 23].....	213
Tabela 115.	IChP dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1.....	215
Tabela 116.	Zapalenie płuc dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1.....	217
Tabela 117.	OZUŚ dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1.....	219
Tabela 118.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($>0,2$ $\mu\text{g/ml}$) przed szczepieniem uzupełniającym (8-9 miesiąc badania) dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1.....	220
Tabela 119.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ($>0,2$ $\mu\text{g/ml}$) po szczepieniu uzupełniającym (18 miesiąc badania) dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1 (FinIP).....	223
Tabela 120.	Dodatni wynik testu OPA przed szczepieniem uzupełniającym (8-9 miesiąc badania) dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1.....	224
Tabela 121.	Dodatni wynik testu OPA po szczepieniu uzupełniającym (18 miesiąc badania) dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1 (FinIP).....	226
Tabela 122.	Zgony dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1.....	227

Tabela 123.	Utrata z powodu AE/NOP dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1	228
Tabela 124.	SAE dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1	229
Tabela 125.	SAE związane ze szczepieniem dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1.....	230
Tabela 126.	Spodziewane miejscowe NOP po podaniu szczepienia pierwotnego dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1	231
Tabela 127.	Spodziewane uogólnione NOP po podaniu szczepienia pierwotnego dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1	232
Tabela 128.	Niespodziewane AE po podaniu szczepienia pierwotnego dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1	234
Tabela 129.	Niespodziewane AE po podaniu dawki uzupełniającej dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1	235
Tabela 130.	Charakterystyka uwzględnionych w analizie badań postmarketingowych	236
Tabela 131.	Porównanie efektów programu szczepień przeciwko pneumokokom z użyciem PCV10 i PCV13 w Szwecji [188]	266
Tabela 132.	Badania postmarketingowe w krajach europejskich, w których stosowana była PCV10	270
Tabela 133.	Badania postmarketingowe w krajach europejskich, w których stosowane były PCV10 i PCV13	283
Tabela 134.	Badania postmarketingowe w krajach europejskich, w których stosowana była PCV13	300
Tabela 135.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa - dane dotyczące bezpieczeństwa zawarte w ChPL Synflorix® [9]	316
Tabela 136.	Liczba NOP po podaniu Synflorix® oraz Prevenar13® w latach 2009-2017 w Polsce (dane NIZP-PZH) [21]	321
Tabela 137.	Charakter NOP po podaniu Synflorix® oraz Prevenar13® w 2017 r. w Polsce (dane NIZP-PZH) [21]	322
Tabela 138.	Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących porównania Synflorix® vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych.....	325
Tabela 139.	Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących immunogenności i bezpieczeństwa dla porównania Synflorix® vs Prevenar 13® na podstawie europejskich badań randomizowanych	328
Tabela 140.	Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności, immunogenności i bezpieczeństwa dla porównania schematów 3+1 vs 2+1.....	331
Tabela 141.	Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed)	378
Tabela 142.	Wyszukiwanie w bazie Embase	379
Tabela 143.	Wyszukiwanie w bazie The Cochrane Library	379
Tabela 144.	Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej	380
Tabela 145.	Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia	381
Tabela 146.	Wynik wyszukiwania rejestrów badań klinicznych.....	388
Tabela 147.	Klasyfikacja doniesień naukowych dla interwencji terapeutycznych [1]	392
Tabela 148.	Formularz oceny badań randomizowanych z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration	393
Tabela 149.	Formularz oceny badań randomizowanych z zastosowaniem skali Jadad	393
Tabela 150.	Formularz oceny badań nierandomizowanych z zastosowaniem skali NOS	394
Tabela 151.	Formularz oceny przeglądów systematycznych z zastosowaniem skali AMSTAR	394
Tabela 152.	Formularz ekstrakcji charakterystyki badań randomizowanych	394
Tabela 153.	Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów dychotomicznych	395
Tabela 154.	Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów ciągłych	395
Tabela 155.	Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla przeglądów systematycznych	395

18. Spis rysunków

Rysunek 1.	Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych (diagram PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).....	37
Rysunek 2.	Zgony dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych (schemat 3+1).....	125
Rysunek 3.	Zgony dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych (schemat 3+0).....	126
Rysunek 4.	Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych (schemat 3+1).....	127
Rysunek 5.	Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych (schemat 3+0).....	128
Rysunek 6.	SAE dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych (schemat 3+1).....	130
Rysunek 7.	SAE dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych (schemat 3+0).....	130
Rysunek 8.	SAE związane ze szczepieniem dla porównania Synflorix® vs szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych (schemat 3+1).....	132
Rysunek 9.	Niespodziewane AE po szczepieniu pierwotnym dla porównania Synflorix® vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych.....	141
Rysunek 10.	Niespodziewane AE po podaniu dawki uzupełniającej szczepionki dla porównania Synflorix® vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych.....	142
Rysunek 11.	Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (stężenie przeciwciał względem serotypu 6B $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®.....	147
Rysunek 12.	Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (stężenie przeciwciał względem serotypu 14 $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®.....	147
Rysunek 13.	Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (stężenie przeciwciał względem serotypu 18C $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®.....	148
Rysunek 14.	Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (stężenie przeciwciał względem serotypu 6A $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®.....	148
Rysunek 15.	Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (stężenie przeciwciał względem serotypu 19A $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®.....	149
Rysunek 16.	Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (Anty-PD - stężenie przeciwciał względem białka D ≥ 100 EU/ml) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13® (SPNG-003 i SPNG-009).....	150
Rysunek 17.	Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (wynik testu OPA ≥ 8 dla serotypu 1) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®.....	154
Rysunek 18.	Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (wynik testu OPA ≥ 8 dla serotypu 5) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®.....	154
Rysunek 19.	Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (wynik testu OPA ≥ 8 dla serotypu 6B) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®.....	155
Rysunek 20.	Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (wynik testu OPA ≥ 8 dla serotypu 18C) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®.....	155
Rysunek 21.	Seropozytywność po 1 miesiącu od szczepienia uzupełniającego (wynik testu OPA ≥ 8 dla serotypu 6A) dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®.....	156
Rysunek 22.	Średnie geometryczne stężenie (GMC ($\mu\text{g/ml}$)) przeciwciał wobec ST 1 po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®.....	159
Rysunek 23.	Średnie geometryczne stężenie (GMC ($\mu\text{g/ml}$)) przeciwciał wobec ST 4 po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®.....	160
Rysunek 24.	Średnie geometryczne stężenie (GMC ($\mu\text{g/ml}$)) przeciwciał wobec ST 5 po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®.....	160
Rysunek 25.	Średnie geometryczne stężenie (GMC ($\mu\text{g/ml}$)) przeciwciał wobec ST 6B po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®.....	161
Rysunek 26.	Średnie geometryczne stężenie (GMC ($\mu\text{g/ml}$)) przeciwciał wobec ST 7F po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®.....	161
Rysunek 27.	Średnie geometryczne stężenie (GMC ($\mu\text{g/ml}$)) przeciwciał wobec ST 9V po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®.....	162

Rysunek 28. Średnie geometryczne stężenie (GMC (µg/ml)) przeciwciał wobec ST 14 po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®	162
Rysunek 29. Średnie geometryczne stężenie (GMC (µg/ml)) przeciwciał wobec ST 18C po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®	163
Rysunek 30. Średnie geometryczne stężenie (GMC (µg/ml)) przeciwciał wobec ST 19F po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®	163
Rysunek 31. Średnie geometryczne stężenie (GMC (µg/ml)) przeciwciał wobec ST 23F po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®	164
Rysunek 32. Średnie geometryczne stężenie (GMC (µg/ml)) przeciwciał wobec ST 3 po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®	164
Rysunek 33. Średnie geometryczne stężenie (GMC (µg/ml)) przeciwciał wobec ST 6A po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®	165
Rysunek 34. Średnie geometryczne stężenie (GMC (µg/ml)) przeciwciał wobec ST 19A po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®	165
Rysunek 35. Średnie geometryczne stężenie (GMC (µg/ml)) przeciwciał wobec białka D (Anty-PD) po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13 (SPNG-003 i SPNG-009)	166
Rysunek 36. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST1 po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®	170
Rysunek 37. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST4 po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®	170
Rysunek 38. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST5 po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®	171
Rysunek 39. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST6B po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®	172
Rysunek 40. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST7F po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®	172
Rysunek 41. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST9V po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®	173
Rysunek 42. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST14 po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®	173
Rysunek 43. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST18C po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®	174
Rysunek 44. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST19F po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®	174
Rysunek 45. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST23F po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®	175
Rysunek 46. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST3 po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®	175
Rysunek 47. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST6A po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®	176
Rysunek 48. Średnie geometryczne miana (GMT) przeciwciał wobec ST19A po 1 mies. od szczepienia uzupełniającego dla bezpośredniego porównania Synflorix® vs Prevenar13®	176
Rysunek 49. SAE dla porównania Synflorix® vs Prevenar13®	178
Rysunek 50. SAE związane ze szczepieniem dla porównania Synflorix® vs Prevenar13®	179
Rysunek 51. Utrata z powodu AE/NOP dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1	228
Rysunek 52. SAE dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1	229
Rysunek 53. SAE związane ze szczepieniem dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1	230
Rysunek 54. Niespodziewane AE po podaniu szczepienia pierwotnego dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1	234
Rysunek 55. Niespodziewane AE po podaniu dawki uzupełniającej dla porównania Synflorix® w schemacie 3+1 vs Synflorix® w schemacie 2+1	235
Rysunek 56. Zapadalność na IChP według grup wiekowych w Szwecji w latach 2005-2016 [188]	266

19. Aneks

19.1. Strategie i wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

Wyszukiwanie publikacji w trzech najważniejszych bazach informacji medycznej przeprowadzono 2 sierpnia 2019 roku, uzyskując 2 066 doniesień naukowych w bazie Medline (Tabela 141), 3 193 prace w bazie Embase (Tabela 142) oraz 1 225 pozycji bibliograficznych w The Cochrane Library (w tym: 12 przeglądów systematycznych opracowanych przez The Cochrane Collaboration, 1 protokół przeglądu Cochrane oraz 1 212 badań klinicznych) (Tabela 143). Aktualizację przeszukania wskazanych baz informacji medycznej przeprowadzono w dniu 18 listopada 2019 roku. Dodatkową aktualizację przeszukania tych źródeł informacji medycznej przeprowadzono w dniu 18 stycznia 2020 roku.

Pozostałe źródła informacji medycznej (w tym rejestry badań klinicznych oraz strony instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa produktów leczniczych) przeszukano w dniach 29-30 września 2019 roku (data ostatniego przeszukania), odnajdując łącznie 65 doniesień naukowych (Tabela 144).

Tabela 141. Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed)

Lp.	Zapytanie	Wynik wyszukiwania		
		2.08.2019	18.11.2019	18.01.2020
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #19	2066	2137	2187
#19	#16 AND #18	1632	1688	1722
#18	#13 OR #17	16255	16554	16696
#17	#14 AND #15	16255	16554	16696
#16	10-valent OR ten-valent OR "10 valent" OR "ten valent" OR 10valent OR 13-valent OR "13 valent" OR 13valent OR thirteen-valent OR "thirteen valent"	1636	1692	1726
#15	vaccine OR vaccines OR vaccination OR immunization OR vaccine* OR immuni*	695537	706708	712114
#14	pneumococcal OR pneumococcus OR streptococcus pneumoniae	47506	48024	48264
#13	"Pneumococcal Vaccines"[Mesh]	7095	7222	7248
#12	"13-valent pneumococcal vaccine" [Supplementary Concept]	766	789	797
#11	PCV-13 OR PCV13 OR "PCV 13"	1319	1372	1410
#10	Prevnar-13	804	829	838
#9	Prevnar13	9	10	10
#8	"Prevnar 13"	37	38	40
#7	Prevenar-13	807	831	840
#6	Prevenar13	792	818	825

Lp.	Zapytanie	Wynik wyszukiwania		
		2.08.2019	18.11.2019	18.01.2020
#5	"Prevenar 13"	33	34	35
#4	"PHiD-CV vaccine" [Supplementary Concept]	59	59	59
#3	PCV10 OR PCV-10 OR "PCV 10" OR "PHiD-CV10"	459	477	487
#2	PHiD-CV OR PHID-CV OR "PHID CV" OR "PHiD CV"	140	141	143
#1	Synflorix	76	76	76

Tabela 142. Wyszukiwanie w bazie Embase

Lp.	Zapytanie	Wynik wyszukiwania		
		2.08.2019	18.11.2019	18.01.2020
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #17	3 193	3 328	3 420
#17	#14 AND #16	1 921	1 999	2 046
#16	#11 OR #15	32 648	33 106	33 653
#15	#12 AND #13	32 648	33 106	33 653
#14	'10 valent' OR 'ten valent' OR 10valent OR '13 valent' OR 13valent OR 'thirteen valent'	1 927	2 005	2 052
#13	vaccine OR vaccines OR vaccination OR immunization OR vaccine* OR immuni*	956 241	936 413	981 928
#12	pneumococcal OR pneumococcus OR pneumoniae	125 840	125 623	129 543
#11	'pneumococcus vaccine'	18 403	18 742	19 008
#10	pcv13 OR 'pcv 13'	1 988	2 093	2 164
#9	prevnar-13	208	217	223
#8	prevnar13	20	24	24
#7	'prevnar 13'	208	217	223
#6	prevenar-13	179	184	189
#5	prevenar13	25	27	27
#4	'prevenar 13'	179	184	189
#3	pcv10 OR 'pcv 10' OR 'phid-cv10'	545	562	576
#2	'phid cv'	203	204	205
#1	synflorix	261	261	263

Tabela 143. Wyszukiwanie w bazie The Cochrane Library

Lp.	Zapytanie	Wynik wyszukiwania		
		2.08.2019	18.11.2019	18.01.2020
#16	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #15	1225	1294	1297
	w tym:	12	17	17
	- Cochrane reviews	1	1	1
	- Cochrane Protocols	1212	1272	1275
	- Trials	0	0	4
#15	#12 AND #13 AND #14	813	823	825

Lp.	Zapytanie	Wynik wyszukiwania		
		2.08.2019	18.11.2019	18.01.2020
#14	'10 valent' OR 'ten valent' OR 10valent OR '13 valent' OR 13valent OR 'thirteen valent'	976	986	988
#13	vaccine OR vaccines OR vaccination OR immunization OR vaccine* OR immuni*	31104	31212	31344
#12	pneumococcal OR pneumococcus OR pneumoniae	4361	4410	4419
#11	MeSH descriptor: [Pneumococcal Vaccines] explode all trees	814	827	829
#10	PCV-13 or PCV13 or "PCV 13"	244	261	263
#9	Prevnar-13	47	51	51
#8	Prevnar13	5	6	6
#7	"Prevnar 13"	47	51	51
#6	Prevenar-13	55	58	58
#5	Prevenar13	26	26	26
#4	"Prevenar 13"	55	58	58
#3	PCV10 OR PCV-10 OR "PCV 10" OR "PHiD-CV10"	42	43	43
#2	PHiD-CV OR PHID-CV OR "PHID CV" OR "PHiD CV"	2	3	2
#1	Synflorix	36	38	38

Tabela 144. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej

Źródło informacji medycznej	Zapytanie/sposób przeszukania	Wynik	Data ostatniego wyszukiwania
Strony zawierające informacje dotyczące bezpieczeństwa produktów leczniczych			
URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)	Wyszukiwanie dla produktu leczniczego Synflorix® w zakładce "Komunikaty bezpieczeństwa" – http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpieczenstwa-0 oraz na stronie głównej URPL	0	30 IX 2019
EMA (Europejska Agencja Leków – <i>European Medicines Agency</i>)	Wyszukiwanie dla produktu leczniczego Synflorix® (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/synflorix)	0	30 IX 2019
FDA (Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki – <i>Food and Drug Administration</i>)	Przeszukanie na stronie internetowej organizacji https://www.fda.gov/ oraz https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/vaccines-licensed-use-united-states	0	30 IX 2019
WHO / WHO Uppsala Monitoring Centre	Wyszukiwanie dla produktu leczniczego Synflorix® na stronie https://www.who-umc.org/ oraz https://www.who.int/vaccine_safety/committees/topics/pneumococcal/en/	0	30 IX 2019
Strony rejestrów badań klinicznych			
Rejestr badań klinicznych <i>ClinicalTrials.gov</i> (https://www.clinicaltrials.gov/)	(synflorix OR PHID OR ten-valent OR 10-valent OR PCV10 OR PCV-10) AND (Prevenar 13 OR PCV13 OR Prevenar13 OR PCV-13 OR 13-valent) (wyszukiwanie wśród badań eksperymentalnych z zawężeniem do badań dotyczących dzieci)	20	29 IX 2019

Źródło informacji medycznej	Zapytanie/sposób przeszukania	Wynik	Data ostatniego wyszukania
Rejestr badań RCT ISRCTN Register (<i>International Standard Randomised Controlled Trial Number Register</i>) (http://www.isrctn.com/)	(synflorix OR PHID OR ten-valent OR 10-valent OR PCV10 OR PCV-10) AND (Prevenar 13 OR PCV13 OR Prevenar13 OR PCV-13 OR 13-valent)	1	29 IX 2019
EU Clinical Trials Register (https://www.clinicaltrialsregister.eu/)	(synflorix OR PHID OR ten-valent OR 10-valent OR PCV10 OR PCV-10) AND (Prevenar 13 OR PCV13 OR Prevenar13 OR PCV-13 OR 13-valent)	22	29 IX 2019
Rejestr badań klinicznych GSK Clinical Study Register (https://www.gsk-studyregister.com/advanced-search)	synflorix OR PHID OR ten-valent OR 10-valent OR PCV10 OR PCV-10 (wyszukanie wśród badań eksperymentalnych dla szczepień oraz dla zakażeń pneumokokowych)	22	29 IX 2019

19.2. Wytyczne i rekomendacje kliniczne oraz rekomendacje finansowe

Zestawienie odnalezionych wytycznych i rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu oraz rekomendacji i decyzji finansowych dla szczepionek przeciwko pneumokokom (PCV10/PCV13) wraz z opisem aktualnej sytuacji w odniesieniu do szczepień przeciwko pneumokokom w Polsce i na świecie przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD) [6].

19.3. Doniesienia naukowe wykluczone z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia

Tabela 145. Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia

Lp.	Doniesienie naukowe	Przyczyna wykluczenia
1.	Amdekar YK, Lalwani SK, Bavdekar A, Balasubramanian S, Chhatwal J, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine vaccines in India. <i>Pediatric infectious disease journal</i> 2013;32(5):509-516.	Niezgodna interwencja/komparator. RCT. PCV13 vs PCV7 w schemacie 3+1 (6, 10, 14 tydz., 12 mies.) (Indie).
2.	Ceyhan M.; Dagan R.; Sayiner A.; Chernyshova L.; Dinleyici E.Ç.; et al. Surveillance of pneumococcal diseases in Central and Eastern Europe. <i>Human Vaccines and Immunotherapeutics</i> (2016) 12:8 (2124-2134).	Niezgodna metodyka. Przegląd niesystematyczny. Ocena wskaźników epidemiologicznych dotyczących pneumokoków w krajach Europy Centralnej i Wschodniej.
3.	Chen JJ, Yuan L, Huang Z, Shi NM, Zhao YL, et al. Safety and immunogenicity of a new 13-valent pneumococcal conjugate vaccine versus a licensed 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: a study protocol of a randomised non-inferiority trial in China. <i>BMJ Open</i> . 2016 Oct 19;6(10):e012488.	Niezgodna interwencja/komparator. RCT (protokół badania); PCV13 vs PCV7 schemacie 3+1 (3, 4, 5 i 12-15 mies.) (Chiny).

Lp.	Doniesienie naukowe	Przyczyna wykluczenia
4.	Clarke C, Bakaletz LO, Ruiz-Guiñazú J, Borys D, Mrkvan T. Impact of protein D-containing pneumococcal conjugate vaccines on non-typeable Haemophilus influenzae acute otitis media and carriage. <i>Expert Rev Vaccines</i> . 2017 Jul;16(7):1-14.	Niezgodna metodyka. Przegląd niesystematyczny oceniający efektywność kliniczną PCV10.
5.	Corcoran M, Mereckiene J, Murchan S, McElligott M, Flanagan D, et al. Is It Time To Review The Vaccination Strategy To Protect Adults Against Invasive Pneumococcal Disease? <i>Ir Med J</i> . 2019 Mar 14;112(3):894.	Niezgodna interwencja/komparator. Badanie pierwotne oceniające wpływ PCV7/PCV13/PPV23 na zachorowalność IChP u dorosłych w Irlandii.
6.	Crawford NW, Balloch A, Tikkanen L, Merchinaud F, Downie P, BATTERY JP. Pneumococcal conjugate vaccine administration during therapy for pediatric leukemia. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2015 Jan;34(1):e9-15.	Niezgodna populacja. Badanie eksperymentalne, nierandomizowane. Ocena bezpieczeństwa oraz odpowiedzi PCV10 w trakcie leczenia (chemioterapia) białaczki u dzieci (I grupa: dzieci zaszczepione PCV7 w ramach szczepienia pierwotnego przed postawieniem diagnozy i PCV10 w ramach szczepienia uzupełniającego; II grupa: dzieci niezaszczepione wcześniej, które otrzymały po zdiagnozowaniu białaczki 3 dawki PCV10).
7.	Dagan R, Juergens C, Trammel J, et al. Efficacy of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) versus that of 7-valent PCV (PCV7) against nasopharyngeal colonization of antibiotic-nonsusceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i> . <i>J Infect Dis</i> . 2015 Apr 1;211(7):1144-53.	Niezgodna interwencja/komparator. Analiza post hoc do badania <i>Dagan R, Patterson S, Juergens C, et al. Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. Clin Infect Dis 2013; 57:952-62</i> , Wpływ szczepionki PCV13 i/lub PCV7 na nosicielstwo pneumokoków; porównanie PCV13 vs PCV7.
8.	Dagan R, Juergens C, Trammel J, Patterson S, Greenberg D, et al. PCV13-vaccinated children still carrying PCV13 additional serotypes show similar carriage density to a control group of PCV7-vaccinated children. <i>Vaccine</i> . 2017 Feb 7;35(6):945-950.	Niezgodna interwencja/komparator. RCT. PCV13 vs PCV7 w schemacie 3+1 (2, 4, 6, 12. mies.) (Izrael)
9.	Dicko A, Dicko Y, Barry A, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of 2-dose catch-up vaccination with 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (Phid-cv) in Malian children in the second year of life: Results from an open study. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2015 May 28:0.	Niezgodna interwencja/komparator. Badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej; faza kontynuacji badania Dicko 2011, które zostało włączone do analizy klinicznej – podgrupa dzieci z Mali. Ocena bezpieczeństwa, reaktogenności oraz immunogenności podania 2 dawek PCV10 (szczepienie wychwytyjące – <i>catch-up</i>) u dzieci w 2 r.ż., które wcześniej uczestniczyły w badaniu Dicko 2011 w grupie kontrolnej.
10.	Dicko, A. Santara, G. Mahamar, A. Sidibe, Y. Barry, A. Dicko, Y. Diallo, A. Dolo, A. Doumbo, O. Shafi, F. Francois, N. Strezova, A. Borys, D. Schuerman, L. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (Phid-cv) in Malian children. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2013; V 9 N:382-8.	Niezgodna interwencja/komparator. Faza kontynuacji badania eksperymentalnego, bez grupy kontrolnej, ocena immunogenności i bezpieczeństwa dawki uzupełniającej szczepienia PCV10.
11.	Esposito S.; Principi N. Direct and indirect effects of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered to infants and young children. <i>Future Microbiology</i> (2015) 10:10 (1599-1607).	Niezgodna metodyka. Przegląd niesystematyczny oceniający efektywność kliniczną PCV13.
12.	Feazel, L. M. Santorico, S. A. Robertson, C. E. Bashraheil, M. Scott, J. A. Frank, D. N. Hammit, L. L. Effects of Vaccination with 10-valent Pneumococcal Non-Typeable Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine (Phid-cv) on the Nasopharyngeal Microbiome of Kenyan Toddlers. <i>PLoS One</i> 2015; V 10 N 6: e0128064.	Niezgodna interwencja/komparator. Badanie randomizowane PCV10+PCV10+DTaP (tylko 2 dawki szczepienia PCV10) vs HAV+DTaP+HAV u 60 dzieci w wieku 12-59 mies. (Kenia) oceniające tylko nosicielstwo nosowo-gardłowe.

Lp.	Doniesienie naukowe	Przyczyna wykluczenia
13.	Fleming-Dutra, K. E. Conklin, L. Loo, J. D. et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type nasopharyngeal carriage. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2014 V 33 Suppl 2: S152-60	Niezgodna interwencja/komparator. Przegląd systematyczny; brak odpowiednich badań klinicznych dla PCV10 lub PCV13; ocena dotyczy innych szczepionek.
14.	Fletcher, M. A. Balmer, P. Bonnet, E. Dartois, N. PCVs in individuals at increased risk of pneumococcal disease: a literature review. <i>Expert Rev Vaccines</i> 2015; V 14 N 7:975-1030.	Niezgodna interwencja/komparator. Przegląd systematyczny; brak odpowiednich badań klinicznych dla PCV10 lub PCV13; ocena dotyczy innych szczepionek.
15.	Fortanier, Alexandre C Venekamp, Roderick P Boonacker, Chantal Wb Hak, Eelko Schilder, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2014; N 4 O 10.1002/14651858.CD001480.pub4 %O CD001480.	Niezgodna interwencja/komparator. Przegląd systematyczny; brak odpowiednich badań klinicznych dla PCV10 lub PCV13; ocena dotyczy innych szczepionek.
16.	Goldblatt D, Southern J, Andrews NJ, Burbidge P, Partington J, et al. Pneumococcal conjugate vaccine 13 delivered as one primary and one booster dose (1 + 1) compared with two primary doses and a booster (2 + 1) in UK infants: a multicentre, parallel group randomised controlled trial. <i>Lancet Infect Dis</i> . 2018 Feb;18(2):171-179.	Niezgodna interwencja/komparator. RCT. PCV13 w schemacie 2+1 (2, 4 i 12 mies.) vs PCV13 w schemacie 1+1 (3 i 12 mies.) (UK)
17.	Hamaluba M, Kandasamy R, Upreti SR, et al. Comparison of two-dose priming plus 9-month booster with a standard three-dose priming schedule for a ten-valent pneumococcal conjugate vaccine in Nepalese infants: a randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. <i>Lancet Infect Dis</i> . 2015 Apr;15(4):405-14.	Niezgodna interwencja/komparator. Badanie randomizowane, <i>non-inferiority</i> , ocena immunogenności szczepień oraz wpływu na nosicielstwo po podaniu PCV10 w schemacie 2+1 vs 3+0 vs 2+0 (Nepal).
18.	Hammit LL, Ojal J, Bashraheil M, et al. Immunogenicity, impact on carriage and reactogenicity of 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine in Kenyan children aged 1-4 years: a randomized controlled trial. <i>PLoS One</i> . 2014 Jan 21;9(1):e85459.	Niezgodna populacja. Badanie randomizowane; ocena immunogenności, wpływu na nosicielstwo oraz reaktywności PCV10 u dzieci w wieku 1-4 lat; Kenia. Grupa A: PCV10, PCV10, DTaP vs Grupa B: PCV10, DTaP, PCV10 vs Grupa C: HAV, DTaP, HAV.
19.	Juergens C, Patterson S, Trammel J, et al. Post hoc analysis of a randomized double-blind trial of the correlation of functional and binding antibody responses elicited by 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines and association with nasopharyngeal colonization. <i>Clin Vaccine Immunol</i> . 2014 Sep;21(9):1277-81.	Niezgodna interwencja/komparator. Analiza post hoc do badania <i>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</i> 2013; 57:952-62, Wpływ szczepionki PCV13 i/lub PCV7 na nosicielstwo pneumokoków; porównanie PCV13 vs PCV7.
20.	Kandasamy R, Gurung M, Thorson S, Yu L-M, Galal U, et al. Comparison of two schedules of two-dose priming with the ten-valent pneumococcal conjugate vaccine in Nepalese children: an open-label, randomised non-inferiority controlled trial. <i>Lancet Infect Dis</i> . 2019 Feb;19(2):156-164.	Niezgodna interwencja/komparator. RCT. PCV10 w schemacie 2+1 (6, 10 tydz., 9 mies.) vs PCV10 w schemacie 2+1 (6, 14 tydz., 9 mies.) (Nepal)
21.	Koelman DLH, Brouwer MC, van de Beek D. Resurgence of pneumococcal meningitis in Europe and Northern America. <i>Clin Microbiol Infect</i> . 2019 May 14. pii: S1198-743X(19)30210-1.	Niezgodna metodyka. Przegląd niesystematyczny oceniający efektywność kliniczną szczepionek PCV.

Lp.	Doniesienie naukowe	Przyczyna wykluczenia
22.	Lalwani S, Chatterjee S, Chhatwal J, et al. Randomized, open-label study of the impact of age on booster responses to the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine in children in India. Clin Vaccine Immunol. 2014 Sep;21(9):1292-300.	Niezgodna interwencja/komparator. Faza kontynuacji badania randomizowanego dla schematu PCV10 3+0. Badanie randomizowane, w którym oceniano podanie dawki uzupełniającej oraz badanie nierandomizowane oceniające szczepienie wychwytyjące. Ocena wczesnego vs późniejszego podania dawki uzupełniającej PCV10 u dzieci, którym podano 3 dawki PCV10 w ramach szczepienia podstawowego (badanie randomizowane), a także ocena podania 2 dawek szczepienia wychwytyjącego (catch-up) + 1 dawki uzupełniającej u dzieci wcześniej niezaszczepionych (badanie nierandomizowane) (Indie) Grupa I: wczesne (9-12 mies.) vs Grupa II: późne (15-18 mies.) podanie dawki uzupełniającej PCV10 (booster) (badanie randomizowane) vs Grupa III: 2 dawki catch up + 1 dawka uzupełniająca w grupie kontrolnej (dzieci w wieku 12-18 miesięcy).
23.	Leach AJ, Mulholland EK, Santosham M, et al. Pneumococcal conjugate vaccines Prevenar13 and Synflorix in sequence or alone in high-risk Indigenous infants (PREV-IX_COMBO): protocol of a randomised controlled trial. BMJ Open. 2015 Jan 16;5(1):e007247.	Niezgodna metodyka. Protokół randomizowanego badania ACTRN12610000544077 (NCT01174849) oceniającego PCV10 vs PCV13 (schemat złożony) u dzieci, które zostało uwzględnione w analizie klinicznej w rozdziale dotyczącym badań trwających / bez publikacji wyników (zakończenie badania planowane było na 03.2018). Brak wyników.
24.	Lehmann D, Kirarock W, van den Biggelaar AHJ, Passey M, Jacoby P, et al. Rationale and methods of a randomized controlled trial of immunogenicity, safety and impact on carriage of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines in infants in Papua New Guinea. Pneumonia (Nathan). 2017 Dec 25;9:20.	Niezgodna interwencja/komparator. RCT. PCV10 vs PCV13 w schemacie podstawowym przyspieszonym rozpoczynającym się w 1. mies. życia dziecka (1, 2, 3 mies.), następnie w 9 mies. PCV vs brak szczepienia oraz PPV w 23 mies. (Papua-Nowa Gwinea)
25.	Lim FS, Koh MT, Tan KK, Chan PC, Chong CY, et al. A randomised trial to evaluate the immunogenicity, reactogenicity, and safety of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (Phid-CV) co-administered with routine childhood vaccines in Singapore and Malaysia. BMC infectious diseases 2014;14: 530.	Niezgodna interwencja/komparator. RCT. PCV10 (clinical lot) vs PCV10 (commercial lot) w schemacie 3+1 (2, 3, 5 i 18-21 mies.) (Singapur i Malezja)
26.	Lin TY, Chun-Yi Lu, Chang LL et al. Immunogenicity and safety of 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D-conjugate vaccine (PHID-CV) co-administered with routine childhood vaccines in Taiwan. J. Formos Med. Assoc. 2012;111:495-503.	Niezgodna interwencja/komparator. Badanie eksperymentalne, bez grupy kontrolnej, ocena immunogenności i profilu bezpieczeństwa PCV10 w schemacie 3+0.
27.	Loo, J. D. Conklin, L. Fleming-Dutra, K. E. et al. Grace hunte and shuling liu from emory university rollins school of public health. Pediatric Infectious Disease Journal 2014;V 33 N SUPPL. 2:S161-S171.	Niezgodna interwencja/komparator. Przegląd systematyczny; brak odpowiednich badań klinicznych dla PCV10 lub PCV13; ocena dotyczy innych szczepionek.
28.	Loo, J. D. Conklin, L. Fleming-Dutra, K. E. et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on prevention of pneumonia. Pediatr Infect Dis J 2014;V 33 Suppl 2:S140-51.	Niezgodna interwencja/komparator. Przegląd systematyczny; brak odpowiednich badań klinicznych dla PCV10 lub PCV13; ocena dotyczy innych szczepionek.
29.	Madhi SA, Koen A, Jose L, Moreira M, van Niekerk N, et al. Immunization with 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHID-CV) according to different schedules in infants in South Africa: a phase III trial. Expert Rev Vaccines. 2017 Jun;16(6):641-656.	Niezgodne punkty końcowe. RCT. PCV10 2+1 (n=100) vs PCV10 3+1 (n=100) – ocena immunogenności i profilu bezpieczeństwa (Republika Południowej Afryki)

Lp.	Doniesienie naukowe	Przyczyna wykluczenia
30.	Mrkvan T, Pelton SI, Ruiz-Guiñazú J, Palmu AA, Borys D. Effectiveness and impact of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine, PHiD-CV: review of clinical trials and post-marketing experience. <i>Expert Rev Vaccines</i> . 2018 Sep;17(9):797-818.	Niezgodna metodyka. Przegląd niesystematyczny oceniający efektywność kliniczną PCV10.
31.	Myint, T. T. 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;V 30 N 2: 127-51.	Niezgodna interwencja/komparator. Przegląd systematyczny; brak odpowiednich badań klinicznych dla PCV10 lub PCV13; ocena dotyczy innych szczepionek.
32.	Nunes, M. C. Madhi, S. A. Safety, immunogenicity and efficacy of pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals. <i>Human Vaccines and Immunotherapeutics</i> 2012;V 8 N 2:161-163.	Niezgodna interwencja/komparator. Przegląd systematyczny; brak odpowiednich badań klinicznych dla PCV10 lub PCV13; ocena dotyczy innych szczepionek.
33.	Oduşanya OO, Kuyinu YA, Kehinde OA, et al. Immunogenicity, safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (Phid-cv) in Nigerian Infants: a randomised trial. <i>Niger Postgrad Med J</i> . 2013 Dec;20(4):272-81.	Niezgodna populacja. Dodatkowa publikacja do badania Dicko 2011 (10PN-PD-DIT-032; NCT00678301), które zostało uwzględnione w analizie klinicznej. W badaniu Dicko 2011 przedstawiono wyniki dla obydwu ośrodków (Nigeria, Mali), natomiast w niniejszej AK uwzględniono wyłącznie wyniki dla podgrupy pacjentów z Nigerii (ten sam okres obserwacji).
34.	Oduşanya OO, Kuyinu YA, Kehinde OA, et al. Safety and immunogenicity of 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (Phid-cv) in Nigerian children: Booster dose and 2-dose catch-up regimens in the second year of life. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2014;10(3):757-66.	Niezgodna interwencja/komparator. Badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej; faza kontynuacji badania Dicko 2011, które zostało włączone do analizy klinicznej - podgrupa dzieci z Nigerii. Ocena bezpieczeństwa oraz immunogenności podania 2 dawek szczepionki (szczepienie wychwytyjące – <i>catch-up</i>) PCV10 u dzieci w drugim roku życia, które wcześniej uczestniczyły w badaniu Dicko 2011 w grupie kontrolnej oraz podania dawki uzupełniającej (booster) u dzieci zrandomizowanych wcześniej do grupy PCV10.
35.	Odutola A, Ota MO, Ogundare EO, Antonio M, Owiafe P, et al. Reactogenicity, safety and immunogenicity of a protein-based pneumococcal vaccine in Gambian children aged 2-4 years: A phase II randomized study. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2016;12(2):393-402.	Niezgodna populacja. RCT. Pojedyncza dawka PHiD-CV/dPly/PhtD-30 lub PCV13 u dzieci w wieku 2-4 lat wcześniej nieszczepionych przeciwko pneumokokom (Gambia)
36.	Pomat WS, van den Biggelaar AHJ, Wana S, Francis JP, Solomon V, et al. Safety and Immunogenicity of Pneumococcal Conjugate Vaccines in a High-risk Population: A Randomized Controlled Trial of 10-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Papua New Guinean Infants. <i>Clin Infect Dis</i> . 2019 Apr 24;68(9):1472-1481.	Niezgodna interwencja/komparator. RCT. PCV10 vs PCV13 w schemacie podstawowym przyspieszonym rozpoczynającym się w 1. mies. życia dziecka (1, 2, 3 mies.), następnie w 9 mies. PCV vs brak szczepienia oraz PPV w 23 mies. (Papua-Nowa Gwinea)
37.	Prymula R, Pazdiora P, Traskine M, Rüggeberg JU, Borys D. Safety and immunogenicity of an investigational vaccine containing two common pneumococcal proteins in toddlers: a phase II randomized clinical trial. <i>Vaccine</i> . 2014 May 23;32(25):3025-34.	Niezgodna interwencja/komparator. Ocena 4 różnych formułacji szczepionki przeciw pneumokokowej względem PCV10 (dPly/PhtD-10 vs dPly/PhtD-30 vs PCV10/dPly/PhtD-10 vs PCV10/dPly/PhtD-30 vs PCV10). Schemat podania 2+1 u dzieci w wieku 12-23 miesięcy.
38.	Quinet B, Laudat F, Gurtman A, et al. Pneumococcal conjugate vaccine-elicited antibody persistence and immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children previously vaccinated with 4 doses of either 7-valent or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2014 Oct;33(10):1065-76.	Niezgodna interwencja/komparator. Ocena podania dodatkowej piątej dawki szczepionki przeciwko pneumokokom; okres <i>follow-on</i> dla jednego z badań dla porównania PCV13 vs PCV7 (w ramach badania dzieciom powyżej 3 r.ż., które otrzymały 4 dawki PCV7 i/lub PCV13, podano 5 dawkę szczepienia – PCV13).
39.	Ruiz-Palacios G, Guerrero L, Hernandez-Delgado L et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Mexican infants. <i>Human Vaccines</i> 2011, 7:11, 1137-45.	Niezgodna interwencja/komparator. Badanie eksperymentalne, bez grupy kontrolnej, ocena immunogenności i profilu bezpieczeństwa PCV10 w schemacie 3+0.

Lp.	Doniesienie naukowe	Przyczyna wykluczenia
40.	Ruiz-Palacios G, Huang LM, Lin TY et al. Immunogenicity and safety of a booster dose of the 10-valent pneumococcal Haemophilus Influenzae protein D conjugate vaccine coadministered with the tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in toddlers: a randomized trial. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2013; 32:62-71.	Niezgodna interwencja/komparator. RCT; dzieci w wieku 12-23 mies. zrandomizowane do 3 grup różniących się schematem podania dawki uzupełniającej PCV10 razem lub bez szczepionki MenACWY-TT.
41.	Silfverdal SA, Coremans V, François N, Borys D, Cleerhout J. Safety profile of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). <i>Expert Rev Vaccines</i> . 2017 Feb;16(2):109-121.	Niezgodna metodyka. Przegląd niesystematyczny oceniający profil bezpieczeństwa PCV10.
42.	Togashi T, Okada K, Yamaji M, Thompson A, Gurtman A, et al. Immunogenicity and Safety of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Given With DTaP Vaccine in Healthy Infants in Japan. <i>Pediatric infectious disease journal</i> 2015;34(10):1096-1104.	Niezgodna interwencja/komparator. RCT. PCV13 vs PCV7 vs PLC w schemacie 3+1 (Japonia).
43.	Tin Tin Htar M, Sings HL, Syrochkina M, Taysi B, Hilton B, et al. The impact of pneumococcal conjugate vaccines on serotype 19A nasopharyngeal carriage. <i>Expert Rev Vaccines</i> . 2019 Oct 7.	Przegląd niesystematyczny. Ocena na podstawie abstraktu. Nie udało się uzyskać dostępu do pełnego tekstu.
44.	Tin Tin Htar M, van Den Biggelaar AHJ, Sings H, Ferreira G, Moffatt M, et al. The impact of routine childhood immunization with higher-valent pneumococcal conjugate vaccines on antimicrobial-resistant pneumococcal diseases and carriage: a systematic literature review. <i>Expert Rev Vaccines</i> . 2019 Oct;18(10):1069-1089	Przegląd niesystematyczny. Ocena na podstawie abstraktu. Nie udało się uzyskać dostępu do pełnego tekstu.
45.	Tromp, K. M. Campbell, M. W. Vazquez, A. Recent Developments and Future Directions of Pneumococcal Vaccine Recommendations. <i>Clin Ther</i> 2015; V 37 N 5: 928-34.	Niezgodna populacja. Przegląd systematyczny; ocena zastosowania szczepień przeciwko pneumokokom u dorosłych.
46.	Trück J, Jawad S, Goldblatt D, Roalfe L, Snape MD et al. The Antibody Response Following a Booster With Either a 10- or 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Toddlers Primed With a 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Early Infancy. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2016 Jul;35(7):787-93.	Niezgodna interwencja/komparator. RCT. PCV10 vs PCV13 dawka przypominająca w 12 mies. u dzieci zaszczepionych wcześniej PCV13 w 2 i 4 mies. (UK)
47.	Trück J, Kelly S, Jawad S, Snape MD, Voysey M, Pollard AJ. Differences in Immunization Site Pain in Toddlers Vaccinated With Either the 10- or the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2018 Apr;37(4):e103-e106.	Niezgodna interwencja/komparator. RCT. PCV10 vs PCV13 w dawce przypominającej (UK)
48.	Trück J, Mitchell R, Jawad S, Clutterbuck EA, Snape MD, et al. Divergent Memory B Cell Responses in a Mixed Infant Pneumococcal Conjugate Vaccine Schedule. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2017 May;36(5):e130-e135.	Niezgodna interwencja/komparator. RCT. PCV10 vs PCV13 - dawka przypominająca w 12 mies. u dzieci zaszczepionych wcześniej PCV13 w 2 i 4 mies. (UK)
49.	Trück J, Snape MD, Tatangeli F, et al. Pneumococcal serotype-specific antibodies persist through early childhood after infant immunization: follow-up from a randomized controlled trial. <i>PLoS One</i> . 2014 Mar 11;9(3):e91413.	Niezgodna interwencja/komparator. <i>Follow-up</i> dla badania NCT00384059 (NCT01095471), PCV7 vs PCV13 w schemacie 2+1. W odnalezionej publikacji oceniano podanie dodatkowej dawki PCV13 u wszystkich dzieci włączonych ponownie do badania w wieku 3,5 lat.
50.	van den Bergh MR, Spijkerman J, François N, Swinnen K, Borys D, et al. Immunogenicity, Safety and Reactogenicity of a Booster Dose of the 10-Valent Pneumococcal Nontypeable H. influenzae Protein D Conjugate Vaccine Coadministered With DTPa-IPV-Hib in Dutch Children: A Randomized Controlled Trial. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2016 Jul;35(7):e206-19.	Niezgodna interwencja/komparator. RCT. PCV10 + DTPa-HBV-IPV/Hib vs PCV10 + DTPa-IPV-Hib vs PCV7 + DTPa-IPV-Hib w schemacie 3+1 (2, 3, 4 i 11-13 mies.) (Holandia)

Lp.	Doniesienie naukowe	Przyczyna wykluczenia
51.	van den Biggelaar AHJ, Pomat WS, Masiria G, Wana S, Nivio B, et al. Immunogenicity and immune memory after a pneumococcal polysaccharide vaccine booster in a high-risk population primed with 10-valent or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a randomized controlled trial in papua new guinean children. <i>Vaccines (Basel)</i> . 2019 Feb 4;7(1). pii: E17.	Niezgodna interwencja/komparator. RCT. PCV10 vs PCV13 w schemacie podstawowym przyspieszonym rozpoczynającym się w 1. mies. życia dziecka (1, 2, 3 mies.), następnie w 9 mies. PCV vs brak szczepienia oraz PPV w 23 mies. (Papua-Nowa Gwinea)
52.	van Werkhoven CH, Hollingsworth RC, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, et al. Pneumococcal conjugate vaccine herd effects on non-invasive pneumococcal pneumonia in elderly. <i>Vaccine</i> . 2016 Jun 14;34(28):3275-82.	Niezgodna metodyka. Analiza post-hoc na podstawie wyników dwóch badań prospektywnych
53.	van Westen E, Knol M.J.; Wijmenga-Monsuur A.J.; Tcherniaeva I.; Schouls L.M.; et al. Serotype-specific igg antibody waning after pneumococcal conjugate primary series vaccinations with either the 10-valent or the 13-valent vaccine. <i>Vaccines (2018) 6:4</i> Article Number: 82.	Niezgodna metodyka i punkty końcowe. Analiza post-hoc na podstawie danych z dwóch badań – ocena poziomu przeciwciał
54.	Verani, J. R. Domingues, C. M. Moraes, J. C. Indirect cohort analysis of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine effectiveness against vaccine-type and vaccine-related invasive pneumococcal disease. <i>Vaccine 2015;V 33 N 46: 6145-8.</i>	Niezgodna metodyka. Modelowanie zapadalności na IChP na podstawie danych z badania Domingues 2014, które zostało uwzględnione w analizie (badania obserwacyjne).
55.	Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T et al. Immunogenicity of 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine when administered as catch-up vaccination to children 7 months to 5 years of age. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2011; 30.	Niezgodna interwencja/komparator. RCT porównujące różne schematy podania PCV10; brak porównania schematu 3+1 vs 2+1 w grupie dzieci w tym samym wieku (szczepienie przed 6. m.ż. dziecka).
56.	Vesikari T., Karvonen A., Lindblad N. et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine coadministered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine in children aged 12 to 16 months. <i>Pediatr. Infect. Dis. J.</i> 2010; 29: e47-56.	Niezgodna interwencja/komparator. RCT; dzieci w wieku 12.-14. mies. zrandomizowane do 3 grup różniących się schematem podania dawki uzupełniającej PCV10.
57.	Voysey M.; Pollard A.J.; Perera R.; Shrestha S.; Thorson S.; Fanshawe T.R. Use of weighted multivariate estimates in trials of multi-serotype vaccines to simplify interpretation of treatment differences. <i>PLoS One</i> . 2018 Apr 27;13(4):e0196200.	Niezgodna interwencja/komparator. RCT. PCV10 w schemacie 2+1 (6, 14 tydz. + dawka przypominająca) vs PCV10 w schemacie 3+0 (6, 10, 14 tydz.) (Nepal)
58.	Zhu F, Hu Y, Li J, Ye Q, Young MM Jr, et al. Immunogenicity and Safety of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Compared With 7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among Healthy Infants in China. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2016 Sep;35(9):999-1010.	Niezgodna interwencja/komparator. RCT. PCV13 vs PCV7 w schemacie 3+1 (3, 4, 5 i 12 mies.) (Chiny)

19.4. Badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych

W ramach analizy klinicznej przeszukano trzy ogólne rejestry badań klinicznych – ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register oraz ISRCTN Register w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych do tej pory, które spełniają równocześnie kryteria włączenia do niniejszej analizy. Poszukiwano odpowiednich rekordów dotyczących randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w grupie dzieci i porównujących bezpośrednio obie dostępne na rynku szczepionki przeciwko pneumokokom - Synflorix® oraz Prevenar13®, podawane w schemacie

zgodnym z ChPL. Dodatkowo przeszukano rejestr badań klinicznych GSK *Clinical Study Register*, który zawiera badania kliniczne dla produktów firmy GSK, w tym dla szczepionki Synflorix®. Pozwoliło to na ocenę i zmniejszenie ryzyka błędów publikacji, a co za tym idzie prawdopodobieństwa nieprawidłowego odczytania wyników przeglądu wynikającego z uwzględnienia jedynie badań, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnego tekstu.

W rejestrze GSK *Clinical Study Register* odnaleziono rekordy dla 2 randomizowanych badań klinicznych, w których porównano bezpośrednio PCV10 i PCV13 (badania SPNG-003 i SPNG-009; wyniki obu badań zostały opublikowane w postaci pełnego tekstu, a ich wyniki zostały uwzględnione w niniejszej analizie).

W rejestrze ClinicalTrials.gov oraz pozostałych ogólnych rejestrach badań klinicznych odnaleziono łącznie 15 randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano szczepionkę PCV10 względem PCV13. W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące wszystkich odnalezionych badań (Tabela 146).

Przeprowadzone przeszukanie potwierdza poprawność wyszukiwania pełnotekstowych doniesień naukowych w ramach niniejszej analizy, a także wskazuje, że wyniki wszystkich przeprowadzonych do tej pory i zakończonych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy dla porównania dwóch szczepionek pomiędzy sobą zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 146. Wynik wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

Identyfikator NCT (kod w innych rejestrach)	Rodzaj badania / status w rejestrze	Tytuł / sponsor	N / populacja (kraj)	Interwencja	Data rozpoczęcia / zakończenia badania	Status w niniejszej analizie / uwagi
NCT01953510	RCT / trwające, po rekrutacji	Evaluation of Different Infant Vaccination Schedules Incorporating Pneumococcal Vaccination / Murdoch Childrens Research Institute	1400 / dzieci w wieku 60-74 dni (Wietnam)	PCV10 (w różnych schematach: 3+1, 3+0, 2+1, 1+1) vs PCV13 2+1 vs brak szczepienia przeciwko pneumokokom	09.2013 / 12.2019	Badanie włączone do niniejszej analizy, wyniki opublikowane (Temple 2019 / Temple 2018), w rejestrze brak wyników
NCT01616459 (EudraCT 2011-005743-27)	RCT / zakończone	Immunogenicity and Safety Study of Two Formulations of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' Pneumococcal Vaccine (2830929A and 2830930A) When Administered in Healthy Infants / GlaxoSmithKline	953 / dzieci w wieku 6-12 tyg. (wieloośrodkowe, w tym Polska)	PCV10 vs PCV13 vs szczepionki eksperymentalne (ocena immunogenności i bezp.)	07.2012 / 01.2014	Badanie włączone do niniejszej analizy, wyniki opublikowane (Carmona Martinez 2019)

Identyfikator NCT (kod w innych rejestrach)	Rodzaj badania / status w rejestrze	Tytuł / sponsor	N / populacja (kraj)	Interwencja	Data rozpoczęcia / zakończenia badania	Status w niniejszej analizie / uwagi
NCT01204658 (EudraCT 2010-019730-27)	RCT / zakończone	Safety, Reactogenicity & Immunogenicity of GSK Biologicals' Pneumococcal Vaccine 2189242A When Co-administered With DTPa-HBV-IPV/Hib Vaccine in Healthy Infants / GlaxoSmithKline	576 / dzieci w wieku 6-14 tyg. (wieloośrodkowe, w tym Polska)	PCV10 vs PCV13 vs szczepionki eksperymentalne (ocena immunogenności i bezp.)	09.2010 / 10.2012	Badanie włączone do niniejszej analizy, wyniki opublikowane (Prymula 2017)
NCT01262872 (EudraCT 2012-002727-15)	RCT / zakończone	Impact of GSK Biologicals' 2189242A Vaccine on Nasopharyngeal Carriage, Safety and Immunogenicity When Co-administered With Routine EPI Vaccines in Infants Following Safety Assessment in Children Aged 2-4 Years in The Gambia / GlaxoSmithKline	1320 / dzieci w wieku 56 dni do 4 lat (Gambia)	Szczepionki PCV, w tym PCV10 i PCV13 oraz szczepionki eksperymentalne	02.2011 / 03.2013	Badanie włączone do niniejszej analizy, wyniki opublikowane (Oduola 2019)
NCT01443416 (ISRCTN57878347; EudraCT 2011-005102-30)	RCT / zakończone	An Alternative Booster Vaccine Against Meningitis and Ear Infections / University of Oxford	178 / dzieci w wieku 12-13 mies. (Wielka Brytania)	PCV10 vs PCV13 w dawce przypominającej	04.2012 / 08.2013	Badanie wykluczone z niniejszej analizy, wyniki opublikowane (Trück 2018)
NCT01619462	RCT / nieznan	A Study of Safety and Immunogenicity of 10-valent and 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccines to Inform Policy Regarding Pneumococcal Vaccination of Papua New Guinean Children / Papua New Guinea Institute of Medical Research	200 / dzieci w wieku 28 do 35 dni (Papua Nowa Gwinea)	PCV10 3+0 vs PCV13 3+0 (1-2-3 mies.)	11.2011 / 11.2016	Badanie wykluczone z niniejszej analizy, wyniki opublikowane (Pomat 2019 / Lehmann 2017)

Identyfikator NCT (kod w innych rejestrach)	Rodzaj badania / status w rejestrze	Tytuł / sponsor	N / populacja (kraj)	Interwencja	Data rozpoczęcia / zakończenia badania	Status w niniejszej analizie / uwagi
NCT01174849	RCT / zakończone	A Randomised Controlled Trial of Pneumococcal Conjugate Vaccines Synflorix and Prevenar13 in Sequence or Alone in High-risk Indigenous Infants (PREV-IX_COMBO): Immunogenicity, Carriage and Otitis Media Outcomes / Menzies School of Health Research	425 / dzieci w wieku do 38 dni (Australia)	PCV10 vs PCV13 (3 dawki; nie podano szczegółów dotyczących schematu podania) vs obie szczepionki w kombinowanym przyspieszonym schemacie – PCV10 w 1, 2 i 4 mies. + PCV13 w 6 mies. (ocena immunogenności i nosicielstwa oraz wpływu na OZUŚ w wieku 7 mies.)	08.2011 / 03.2018	Badanie zakończone bez publikacji wyników (brak wyników w rejestrze); brak danych dotyczących schematu w grupie PCV10 i PCV13, badanie ukierunkowane na ocenę schematu 4-dawkowego złożonego PCV10/PCV13
NCT02308540	RCT / zakończone	A Phase 1/2, Prospective, Randomized, Active-Controlled, Double-Blind, Age De-escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity of Serum Institute of India's PCV10 in Healthy Adults, Toddlers, and Infants / PATH	346 (w tym: dzieci w wieku 6-8 tyg., dzieci starsze w wieku 12-15 mies. i dorośli) (Gambia)	u dzieci młodszych: PCV10 vs PCV13 w schemacie 3+0 (w 0, 28 i 56 dniu)	01.2015 / 11.2016	Badanie zakończone (wyniki dostępne w rejestrze), niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy
NCT01641133 (EudraCT 2013-003479-36)	RCT / zakończone	Two-dose Primary Vaccination With Either GSK Biologicals' 10-valent Pneumococcal Vaccine (Synflorix™) or Pfizer's Prevenar 13™ or Both Vaccines Followed by a Booster Dose of Synflorix™ / GlaxoSmithKline	457 / dzieci w wieku 6-12 tyg. (Meksyk)	PCV10 w 2, 4 i 12-15 mies. vs PCV10 lub PCV13 w 2 i 4 mies. + PCV10 w 12-15 mies. vs PCV13 w 2 i 4 mies. + PCV10 w 12-15 mies.	09.2012 / 05.2014	Badanie zakończone (wyniki dostępne w rejestrze), niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy

Identyfikator NCT (kod w innych rejestrach)	Rodzaj badania / status w rejestrze	Tytuł / sponsor	N / populacja (kraj)	Interwencja	Data rozpoczęcia / zakończenia badania	Status w niniejszej analizie / uwagi
NCT01735084	RCT / trwające, po rekrutacji	Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) Schedules for the Northern Territory (NT): Randomised Controlled Trial of Booster Vaccines to Broaden and Strengthen Protection From Invasive and Mucosal Infections / Menzies School of Health Research	261 / dzieci w wieku 9 mies. do 3 lat (Australia)	PCV10 vs PCV13 (dawka przypominająca)	03.2013 / 06.2020	Badanie trwające, niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy
NCT03896477	RCT / w trakcie rekrutacji	A Phase 3, Randomized, Observer-Blind Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity of Serum Institute of India's 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Administered in a 2+1 Schedule to Healthy Infants in The Gambia / PATH	660 / dzieci w wieku 42-56 dni (Gambia)	PCV10 vs PCV13 vs Pneumosil (pojedyncza dawka)	07.2019 / 07.2020	Badanie trwające, niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy
NCT03489018	RCT / w trakcie rekrutacji	The Effect of Fractional Doses of Pneumococcal Conjugate Vaccines (PCV10 and PCV13) on Immunogenicity and Vaccine-serotype Carriage in Kenyan Infants / London School of Hygiene and Tropical Medicine	2100 / dzieci w wieku 6-8 tyg. (Kenia)	7 różnych grup, w tym PCV10 vs PCV13 w schemacie 2+1	03.2019 / 05.2021	Badanie trwające, niezakończone

Identyfikator NCT (kod w innych rejestrach)	Rodzaj badania / status w rejestrze	Tytuł / sponsor	N / populacja (kraj)	Interwencja	Data rozpoczęcia / zakończenia badania	Status w niniejszej analizie / uwagi
NCT02918708	RCT / wycofane/ przerwane	Assessment of Antibody Responses in UK Infants Given Two Doses of 10 or 13 Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) in Infancy and PCV13 in the Second Year of Life (Study Code: Pneumococcal in New Combinations (PINC)) / Public Health England	0 / dzieci w wieku 2 mies. (Wielka Brytania)	PCV10 w 2 i 4 mies. + PCV13 w 12 mies. vs PCV13 w 2, 4 i 13 mies.	09.2016 / wycofane	Badanie przerwane, niezakończone
NCT02943902	RCT / trwające, po rekrutacji	An Open-labeled, Randomized Controlled Trial Evaluating for Non-inferiority of 1+1 Compared to 2+1 Dosing Schedules of 10-valent and 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) in South African Children / University of Witwatersrand, South Africa	600 / dzieci w wieku 5 tyg. – 18 mies. (Południowa Afryka)	PCV10 lub PCV13 w schemacie 1+1 (w 6 tyg. lub 14 tyg. + 9 mies.) vs PCV10 lub PCV13 w schemacie 2+1 (w 6 i 14 tyg. + 9 mies.) / ocena immunogenności, analiza <i>non-inferiority</i> dla porównania schematów 1+1 vs 2+1	01.2017 / 02.2019	Badanie trwające, niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy
NCT03098628	RCT / trwające, po rekrutacji	Trial of Simplified Pneumococcal Vaccination in Vietnam II: The Herd Immunity Approach / Kim Mulholland	2501 / dzieci w wieku 2 mies. do 10 tyg. (Wietnam)	PCV10 lub PCV13 w schemacie 0+1 (w 12 mies.) vs PCV10 lub PCV13 w schemacie 1+1 (w 2 i 12 mies.) vs PCV10/PCV13 w 24 mies.	03.2018 / 03.2021	Badanie trwające, niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy

19.5. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 147. Klasyfikacja doniesień naukowych dla interwencji terapeutycznych [1]

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), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial, CCT</i>)
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne bad. kohortowe z równoczesową gr. kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne bad. kohortowe z historyczną gr. kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne bad. kohortowe z równoczesową gr. kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów

19.6. Formularze do oceny jakości doniesień naukowych oraz ekstrakcji danych

Tabela 148. Formularz oceny badań randomizowanych z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup	
błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania	
błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji	
błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	
błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	
inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup)	

Tabela 149. Formularz oceny badań randomizowanych z zastosowaniem skali Jadad

Pytanie	Badanie
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	
Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie?	
Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji?	
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa?	
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa?	
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa?	
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa?	
SUMA punktów (max. 5 pkt) (TAK=1 pkt; NIE=0 pkt)	/5

Tabela 150. Formularz oceny badań nierandomizowanych z zastosowaniem skali NOS

Dobór pacjentów				Czynniki zakłócające		Ekspozycja											
1	Czy kryteria włączenia do grupy zostały zdefiniowane we właściwy sposób?	2	Reprezentatywność grupy klinicznej	3	Dobór pacjentów do grupy kontrolnej	4	Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?	1a	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem najważniejszego czynnika zakłócającego	1b	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających	1	Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?	2	Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupach?	3	Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

Tabela 151. Formularz oceny przeglądów systematycznych z zastosowaniem skali AMSTAR

Pytanie	Przeгляд
1. Czy przegląd (pytanie badawcze, kryteria włączenia) zaprojektowano <i>a priori</i> ?	
2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone (przeprowadzone przez co najmniej dwóch analityków pracujących niezależnie; konsensus przy rozbieżnościach)?	
3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury (przeszukanie co najmniej dwóch baz elektronicznych; podanie źródeł i daty przeszukania oraz słów kluczowych / strategii wyszukiwania)?	
4. Czy status publikacji (tj. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia (przeszukanie niezależnie od typu publikacji; wskazanie czy wykluczone zostały publikacje z powodu np. typu/języka publikacji lub statusu publikacji)?	
5. Czy przedstawiono wykaz (listę) badań włączonych oraz badań wykluczonych?	
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	
7. Czy dokonano i przedstawiono ocenę jakości badań włączonych do przeglądu?	
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków z przeglądu?	
9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania syntezy / metaanalizy wyników?	
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacji (<i>publication bias</i>)?	
11. Czy uwzględniono / opisano konflikt interesów oraz źródła finansowania?	
SUMA punktów (max. 11 pkt) (TAK=1 pkt; NIE/bd=0 pkt)	/11

Tabela 152. Formularz ekstrakcji charakterystyki badań randomizowanych

Badanie (autor, rok) / akronim / numer [referencje]	
Rodzaj (metodyka) badania / porównanie (hipoteza):	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<u>Kryteria włączenia:</u>	<u>Kryteria wykluczenia:</u>
•	•
Metodyka badania	
Cel badania / hipoteza badawcza	
Procedura przypisania osób do grupy/metoda randomizacji/stratyfikacja	
Zaślepienie próby	
Ukrycie kodu alokacji	
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	
Ocena w skali Jadad	
Analiza wyników	
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	
Miejsce badania	
Źródła finansowania badania/konflikt interesów	

Badanie (autor, rok) / akronim / numer [referencje]			
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)			
Charakterystyka populacji			
		Grupa badana	Grupa kontrolna
Liczba osób			
cecha/zmienna 1			
cecha/zmienna 2 i kolejna			
Charakterystyka procedur/schemat szczepienia			
Interwencja			
Komparator			
Okres obserwacji			
Dodatkowe informacje/uwagi			

Tabela 153. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów dychotomicznych

Badanie	Populacja/analiza lub definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Interwencja		Komparator		Wyniki np. VE/RR/RB/RD /NNT/NNH [95% CI]	Wartość p
			n/N	%	n/N	%		

Tabela 154. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów ciągłych

Badanie	Populacja/analiza lub definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Interwencja		Komparator		Wyniki np. MD [95% CI]
			N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	

Tabela 155. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla przeglądów systematycznych

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki/Wnioski



PRACOWNIA HTA

Pracownia HTA

ul. Rusznikarska 12/42, 31-261 Kraków

tel.: +48 12 444 10 92 / fax: +48 12 444 10 93

NIP: 945-214-67-35, REGON: 1212 92 227

www.pracowniaHTA.pl

