

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

**Analiza kliniczna**

## Autorzy



## Wkład pracy

[Redacted]: koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków;

[Redacted]: selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa;

[Redacted]: ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa;

[Redacted]: ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa;

[Redacted]: koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, kontrola ekstrakcji danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;

[Redacted]: kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków

## Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Pfizer Polska. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

## Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./ fax +48 22 468 05 34

[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

<http://www.healthquest.pl>

## Zamawiający

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B

02-092 Warszawa



# Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów i akronimów .....	8
Streszczenie .....	11
<b>1 Analiza problemu decyzyjnego .....</b>	<b>33</b>
<b>2 Cel analizy.....</b>	<b>34</b>
<b>3 Metodyka .....</b>	<b>36</b>
3.1 Strategia wyszukiwania badań .....	36
3.2 Kryteria kwalifikacji badań .....	37
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	39
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	39
3.5 Metody syntezy danych .....	40
<b>4 Wyniki.....</b>	<b>42</b>
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	42
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych .....	62
4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	65
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy.....	65
4.2.1.1.1 Randomizowane kontrolowane badania kliniczne .....	65
4.2.1.1.2 Badania bez randomizacji dotyczące immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-1066	
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań .....	73
4.2.1.2.1 Randomizowane kontrolowane badania kliniczne .....	73
4.2.1.2.2 Kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji .....	77
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	77
4.2.1.3.1 Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne .....	77
4.2.1.3.2 Kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji .....	80
4.2.1.4 Opis populacji .....	80
4.2.1.4.1 Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne .....	80
4.2.1.4.2 Kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji .....	83
4.2.1.5 Opis punktów końcowych .....	84
4.2.1.5.1 Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne .....	84
4.2.1.5.2 Kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji .....	86
4.3 Heterogeniczność badań .....	87
4.4 Analiza skuteczności .....	88
4.4.1 Skuteczność PCV-13 w porównaniu z PCV-10.....	88
4.4.1.1 Immunogenność PCV-13 w porównaniu z PCV-10 w randomizowanych badaniach klinicznych	88
4.4.1.1.1 Stężenie przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym po szczepieniu podstawowym	88

4.4.1.1.2	Stężenie po szczepieniu uzupełniającym .....	101
4.4.1.1.3	Wiano przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym po szczepieniu podstawowym 107	
4.4.1.1.4	Wiano przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym po szczepieniu uzupełniają- cym 119	
4.4.1.1.5	Udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> po szczepieniu podstawowym .....	125
4.4.1.1.6	Udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał po dawce uzupełniającej .....	136
4.4.1.1.7	Udział dzieci z mianem opsonofagocytarnym $\geq 1:8$ po szczepieniu podstawowym .....	145
4.4.1.1.8	Udział dzieci z mianem opsonofagocytarnym $\geq 1:8$ po dawce uzupełniającej .....	155
4.4.1.2	Immunogenność PCV-13 w porównaniu z PCV-10 w kontrolowanym, nierandomizowanym ba- daniu klinicznym .....	164
4.4.1.2.1	Udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> .....	164
4.4.1.2.2	Stężenie przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> .....	167
4.4.1.2.3	Wiano przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> .....	171
4.5	Analiza bezpieczeństwa .....	174
4.5.1	<b>Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-10 (porównanie bezpośrednie)</b> .....	174
4.5.1.1	<b>Zdarzenia niepożądane ogółem w okresie okołoszczepionkowym</b> .....	174
4.5.1.1.1	<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b> .....	174
4.5.1.1.2	<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b> .....	177
4.5.1.2	<b>Zgony</b> .....	179
4.5.1.3	<b>Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji</b> .....	180
4.5.1.3.1	<b>Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji bez względu na stopień nasilenia</b> .....	180
4.5.1.3.2	<b>Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji umiarkowanego lub ciężkiego stopnia</b> .....	190
4.5.1.4	<b>Uogólnione zdarzenia niepożądane bez względu na przyczynę</b> .....	199
4.5.1.4.1	<b>Uogólnione zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia</b> .....	199
4.5.1.4.2	<b>Uogólnione zdarzenia niepożądane umiarkowanego lub ciężkiego stopnia</b> .....	213
4.5.1.5	<b>Uogólnione zdarzenia niepożądane związane z podaniem szczepionki</b> .....	224
4.6	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL .....	237
4.7	Analiza efektywności praktycznej .....	238
4.7.1	Przegląd badań dotyczących efektywności praktycznej .....	238
4.7.2	<b>Metodologia badań włączonych do analizy</b> .....	239
4.7.3	<b>Wiarygodność badań</b> .....	246
4.7.4	<b>Opis populacji</b> .....	246
4.7.5	<b>Opis punktów końcowych</b> .....	247
4.7.6	<b>Dodatkowe badania dotyczące efektywności praktycznej szczepienia PCV-13</b> .....	249
4.7.7	<b>Analiza efektywności praktycznej</b> .....	253
4.7.7.1	<b>Inwazyjna choroba pneumokokowa</b> .....	253
4.7.7.2	<b>Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych</b> .....	268

4.7.7.3	<b>Bakteriemia/posocznica</b> .....	273
4.7.7.4	<b>Śmiertelność związana z IChP</b> .....	276
4.7.7.5	<b>Zapalenie płuc</b> .....	278
4.7.7.6	<b>Dane z dodatkowych badań, dotyczących efektywności praktycznej PCV-13 w zapobieganiu zapaleniu płuc</b> .....	282
4.7.7.7	<b>Zapalenie ucha środkowego</b> .....	284
4.7.7.8	<b>Dane z dodatkowych badań, dotyczących efektywności praktycznej PCV-13 w zapobieganiu ZUŚ</b> 291	
<b>5</b>	<b>Ograniczenia</b> .....	<b>294</b>
<b>6</b>	<b>Dyskusja</b> .....	<b>298</b>
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody .....	298
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych .....	298
6.2.1	Immunogenność szczepionki PCV-13 w porównaniu z PCV-10 .....	298
6.2.2	Bezpieczeństwo PCV-13 w porównaniu z PCV-10 .....	311
6.2.3	Efektywność praktyczna PCV-13 w badaniach obserwacyjnych .....	312
6.2.4	Bezpieczeństwo PCV-13 w porównaniu z PCV-7 .....	316
6.2.5	Skuteczność kliniczna PCV-7 .....	316
6.2.6	Skuteczność kliniczna PCV-10 .....	317
6.3	Wyniki innych analiz .....	317
6.3.1	Metaanalizy i przeglądy systematyczne .....	317
6.3.2	Odporność zbiorowiska po wprowadzeniu szczepień przeciwko pneumokokom .....	320
6.3.3	Polska - efekt wprowadzenia powszechnych szczepień PCV-7 lub PCV-13 w ramach lokalnych programów samorządowych .....	323
6.3.4	Sytuacja epidemiologiczna w krajach, w których PCV-10 jest jedynym produktem w programach narodowych szczepień .....	326
6.3.5	Sytuacja epidemiologiczna w państwach, w których występują obie szczepionki PCV-13 i PCV-10 334	
6.3.6	Wpływ PCV-13 na rozpowszechnienie szczepów antybiotykoopornych .....	334
6.3.7	Szczepienia PCV-13 i PCV-10 a nosicielstwo nosogardłowe <i>S. pneumoniae</i> .....	336
6.3.8	Aktualna sytuacja epidemiologiczna zakażeń pneumokokowych w Polsce .....	338
<b>7</b>	<b>Wnioski</b> .....	<b>340</b>
<b>8</b>	<b>Aneks</b> .....	<b>341</b>
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dotyczących PCV-13 .....	341
8.2	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dotyczących PCV-7 .....	342
8.3	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dotyczących PCV-10 .....	344
8.4	Skala AMSTAR .....	346
8.4.1	Formularz AMSTAR .....	346
8.4.2	Wyniki oceny włączonych badań wtórnych według skali AMSTAR .....	348
8.5	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane .....	349
8.6	Skala NOS .....	350
8.6.1	Badania kohortowe .....	350

8.6.2	Badania kliniczno-kontrolne.....	351
8.7	Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych .....	353
8.8	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych.....	353
8.9	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych do przeglądu immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 w porównaniu z PCV-10 .....	354
8.10	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dotyczących immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 w porównaniu z PCV-10 .....	355
8.11	Zestawienie zakwalifikowanych badań dotyczących efektywności praktycznej PCV-13 ...	357
8.12	Zestawienie odrzuconych badań dotyczących efektywności praktycznej PCV-13.....	359
8.13	Zestawienie zakwalifikowanych badań dotyczących porównania bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-7	361
8.14	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dotyczących bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-7	363
8.15	Stężenie przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym po szczepieniu podstawowym - porównanie po różnej liczbie dawek PCV-13 i PCV-10 .....	364
8.16	Udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał po szczepieniu podstawowym - porównanie po różnej liczbie dawek PCV-13 i PCV-10 .....	368
8.17	Udział dzieci z ochronnym mianem przeciwciał po szczepieniu podstawowym - porównanie po różnej liczbie dawek PCV-13 i PCV-10 .....	372
8.18	Wyniki oceny jakości badań kohortowych .....	374
8.19	Wyniki oceny jakości badań kliniczno-kontrolnych .....	374
8.20	Wyniki przeglądu badań pierwotnych dot. bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-7 .....	376
8.20.1	Metodologia badań włączonych do analizy.....	376
8.20.2	Wiarygodność zakwalifikowanych badań .....	383
8.20.3	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	384
8.20.4	Populacja .....	388
8.20.5	Bezpieczeństwo PCV-13 vs. PCV-7 .....	392
8.20.5.1	Zdarzenia niepożądane ogółem w okresie okołoszczepionkowym .....	392
8.20.5.1.1	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	392
8.20.5.1.2	Zdarzenia niepożądane ogółem .....	395
8.20.5.1.3	Niemowlęta wycofane z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.....	398
<b>8.20.5.1.4</b>	<b>Zgony</b> .....	399
8.20.5.2	Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji.....	400
8.20.5.2.1	Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji .....	400
8.20.5.2.2	Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji bez względu na stopień nasilenia .....	401
8.20.5.2.3	Zdarzenie niepożądane w miejscu iniekcji umiarkowanego lub ciężkiego stopnia.....	412
8.20.5.2.4	Uogólnione zdarzenia niepożądane .....	423
8.21	Wyniki przeglądu badań pierwotnych dot. skuteczności klinicznej PCV-7 .....	451
8.21.1	Metodologia badań włączonych do analizy.....	452
8.21.2	Wiarygodność zakwalifikowanych badań .....	457
8.21.3	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	458
8.21.4	Populacja .....	459

8.21.5	Opis punktów końcowych .....	461
8.21.6	Skuteczność kliniczna PCV-7 .....	464
8.21.6.1	Inwazyjna choroba pneumokokowa .....	464
8.21.6.1.1	Inwazyjna choroba pneumokokowa spowodowana przez serotypy szczepionkowe ...	464
8.21.6.1.2	Inwazyjna choroba pneumokokowa w zależności od serotypu chorobotwórczego ....	466
8.21.6.1.3	Inwazyjna choroba pneumokokowa (niezależnie od serotypu).....	469
8.21.6.2	Zapalenie płuc.....	471
8.21.6.3	Zapalenie ucha środkowego .....	474
8.21.6.3.1	Ostre zapalenie ucha środkowego.....	474
8.21.6.3.2	Nawracające zapalenie ucha środkowego.....	481
8.21.6.3.3	Zapalenie ucha środkowego w zależności od serotypu <i>Streptococcus pneumoniae</i> ...	482
8.21.6.3.4	Wizyty lekarskie z powodu zapalenia ucha środkowego .....	485
8.21.6.3.5	Implantacja dreniku tympanostomijnego.....	487
8.22	Wyniki przeglądu badań pierwotnych dot. PCV-10 .....	491
8.22.1	Metodologia badań włączonych do analizy.....	493
8.22.2	Wiarygodność zakwalifikowanych badań .....	497
8.22.3	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	497
8.22.4	Punkty końcowe.....	498
8.22.5	Populacja .....	500
8.22.6	Skuteczność kliniczna PCV-10 .....	500
8.22.6.1	Inwazyjna choroba pneumokokowa .....	500
8.22.6.2	Zapalenie ucha środkowego .....	506
8.22.6.3	Implantacja dreniku tympanostomijnego.....	514
8.23	Zestawienie skuteczności klinicznej PCV-7 i PCV-10 .....	516
8.23.1	Inwazyjna choroba pneumokokowa .....	516
8.23.2	Zapalenie płuc .....	517
8.23.3	Zapalenie ucha środkowego .....	519
8.23.4	Implantacja dreniku tympanostomijnego .....	520
8.24	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących PCV-7.....	520
<b>8.25</b>	<b>Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dotyczących PCV-7 .....</b>	<b>521</b>
<b>8.26</b>	<b>Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych PCV-10 .....</b>	<b>525</b>
<b>8.27</b>	<b>Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych PCV-10 .....</b>	<b>527</b>
<b>8.28</b>	<b>Charakterystyka skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom .....</b>	<b>529</b>
8.29	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej .....	531
<b>Spis rycin .....</b>	<b>532</b>	
<b>Spis tabel .....</b>	<b>541</b>	
<b>Bibliografia .....</b>	<b>552</b>	



## Wykaz skrótów i akronimów

<b>11Pn-PD</b>	jedenastowalentna szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana, będąca szczepionką prototypową obecnie zarejestrowanej szczepionki dziesięciowalentnej - Synflorix® (PHiD-CV)
<b>22F-ELISA</b>	metoda immunoenzymatyczna ELISA III generacji
<b>ABCs</b>	aktywne monitorowanie bakteriologicznego prowadzone na wybranych terytoriach Stanów Zjednoczonych (ang. Active Bacterial Core Surveillance, ABCs)
<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>ALAPE</b>	zrzeszenie pediatrów latynoamerykańskich (hiszp. Asociación Latinoamericana de Pediatría)
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CDC</b>	Centra Kontroli i Prewencji Chorób (ang. Centers for Disease Control and Prevention)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>COMPAS</b>	akronim badania klinicznego PHiD-CV
<b>ECDC</b>	Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ang. European Center for Disease Prevention and Control).
<b>ELISA</b>	Immunoenzymatyczna metoda oznaczeń stężenia przeciwciał (ang. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicine Agency)
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FinIP</b>	akronim badania klinicznego PHiD-CV (ang. The Finnish Invasive Pneumococcal disease study)
<b>FinOM</b>	akronim badania klinicznego PCV-7 (ang. Finnish Otitis Media study)
<b>GMC</b>	średnia geometryczna stężenia przeciwciał (ang. geometric mean concentrations)
<b>GMT</b>	średnia geometryczna miana aktywnych biologicznie przeciwciał (ang. geometric mean titer)
<b>ICHP</b>	inwazyjna choroba pneumokokowa
<b>IAHTA</b>	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. International Network of Agencies for Health Technology Assessment)
<b>Inf</b>	kres dolny (infimum)
<b>IRR</b>	wskaźnik współczynników zapadalności w grupie eksperymentalnej i kontrolnej
<b>ITT</b>	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
<b>IVAC</b>	International Vaccine Access Center
<b>KOROUN</b>	Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego
<b>m.ż.</b>	miesiąc życia
<b>MD</b>	średnia różnica (ang. mean difference)
<b>MDR</b>	szczepy wielolekooporne (ang. multi drug resistant)
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie

<b>NCKP</b>	akronim badania klinicznego PCV-7 (ang. North California Kaiser Permanente study)
<b>nd.</b>	nie dotyczy
<b>NS</b>	wynik nie istotny statystycznie (ang. non-significant)
<b>NS</b>	wynik nie istotny statystycznie (ang. non-significant)
<b>OPA</b>	test opsonofagocytozy (ang. opsonophagocytic assay)
<b>OZUŚ</b>	ostre zapalenie ucha środkowego
<b>p</b>	współczynnik istotności statystycznej (ang. p-value)
<b>PCV-10</b>	dziesięciowalentna szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana (ang. Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine)
<b>PCV-13</b>	trzynastowalentna szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana
<b>PCV-7</b>	siedmiowalentna szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana
<b>POET</b>	akronim badania klinicznego szczepionki 11Pn-PD (ang. Pneumococcal Otitis Efficacy Trial)
<b>PP</b>	wg protokołu (ang. per-protocol)
<b>PRIME</b>	Pneumococcal Conjugate Vaccine Review of Impact Evidence Systematic Review
<b>PRIME</b>	Pneumococcal Conjugate Vaccine Review of Impact Evidence Systematic Review (przegląd systematyczny przygotowany m.in. przez IVAC na potrzeby SAGE, opublikowany w październiku 2017)
<b>RCT</b>	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative difference)
<b>RRR</b>	redukcja ryzyka względnego (ang. relative risk reduction)
<b>SAE</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>SAGE</b>	Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (grupa robocza WHO ds. szczepień)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>tyg.ż.</b>	tydzień życia
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>ZOMR</b>	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
<b>ZUŚ</b>	zapalenie ucha środkowego

Zgodnie z typową terminologią epidemiologiczną oraz nazewnictwem przyjętym przez Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH) oznaczenie „dzieci w wieku 0” jest tożsame z „dzieci do ukończenia 1. roku życia”. Analogicznie, „dzieci w wieku 0 - 4 lata” oznacza odpowiednio „dzieci do ukończenia 5. roku życia” lub „dzieci w wieku < 5 lat”.

# Streszczenie

## Tło kliniczne

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

## Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej sacharydowej skoniugowanej, adsorbowanej, trzynastowalentnej - PCV-13 (Prevenar 13®), w porównaniu z placebo, brakiem szczepienia lub innymi szczepionkami skoniugowanymi - w tym dziesięciowalentną (PCV-10) i dodatkowo siedmiowalentną (PCV-7), w profilaktyce zakażeń pneumokokowych i ich powikłań. Populację w badaniach randomizowanych dotyczących skuteczności i immunogenności stanowiły dzieci z populacji ogólnej, które zostały zaszczepione do ukończenia drugiego roku życia. W badaniach obserwacyjnych, dotyczących efektywności praktycznej szczepienia PCV-13 populację stanowiły dzieci w wieku do ukończenia 5. roku życia.

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa 13-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV-13, Prevenar 13®) w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją, spełniających predefiniowane kryteria. Powyższe źródła danych przeszukano również pod kątem badań randomizowanych dotyczących 10-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV-10, Synflorix®) oraz 7-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV-7, Prevenar®). Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędów systematycznych wg Cochrane Handbook. Jakość badań obserwacyjnych z grupą kontrolną oceniono za pomocą skali NOS (ang. Newcastle-Ottawa Scale).

Zgodnie z wytycznymi WHO, rejestracja każdej nowej szczepionki przeciwko pneumokokom oparta jest na porównaniu odpowiedzi immunologicznej (immunogenności) nowej szczepionki i szczepionki PCV-7, której skuteczność kliniczną wcześniej potwierdzono. Mając powyższe na uwadze do przeglądu włączono badania obserwacyjne dotyczące efektywności szczepienia PCV-13 po wprowadzeniu szczepionki do powszechnej immunizacji dzieci do ukończenia 2. roku życia w państwach europejskich i w Stanach Zjednoczonych. Ponadto przegląd poszerzono o analizę skuteczności klinicznej PCV-7, dostarczającej dodatkowych dowodów skuteczności klinicznej PCV-13 w zapobieganiu zakażeniom pneumokokowym powodowanym wobec 7 wspólnych serotypów. Ponadto w badaniach dotyczących immunogenności PCV-13 vs PCV-7 równolegle oceniano bezpieczeństwo szczepionek. Z uwagi na dużą liczbę dostępnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-7, włączono je do niniejszego przeglądu jako dodatkowe źródło danych o bezpieczeństwie szczepionki 13-walentnej.

Przeegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (HTA) AOTMiT z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra

Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

## Wyniki przeglądu badań wtórnych

Do dnia 16.09.2019 w wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia 2. roku życia w porównaniu ze szczepionką PCV-10 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 5 przeglądów systematycznych.

Wśród zakwalifikowanych publikacji wtórnych znalazły się badania dotyczące wpływu szczepionek przeciw pneumokokom na zapalenie płuc (Alicino 2017, Cohen 2017, PRIME, De Oliviera 2016), inwazyjną chorobę pneumokokową (Sings 2019, Cohen 2017, PRIME, De Oliviera 2016), śmiertelność związaną z zakażeniem pneumokokami (De Oliviera 2016, Cohen 2017, PRIME) oraz immunogenność (Cohen 2017, PRIME). Ponadto w przeglądzie Cohen 2017 i PRIME przedstawiono wpływ szczepionek na nosicielstwo nosowo-gardłowe oraz pośredni wpływ szczepienia w populacji dorosłych.

W ramach zakwalifikowanych przeglądów poszukiwano zarówno badań klinicznych jak i badań pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej. Do 2 przeglądów zakwalifikowano jedynie badania obserwacyjne (Alicino 2017, Sings 2019), a do pozostałych włączono zarówno RCT jak i badania pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (Cohen 2017, PRIME, De Oliviera 2016).

Ocenę wiarygodności badań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego przeprowadzono wg skali AMSTAR. Wszystkie włączone przeglądy uzyskały ocenę umiarkowaną.

Celem raportu Cohen 2017 (IVAC) było wsparcie krajów rozwijających w podejmowaniu decyzji o wprowadzeniu powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom. Wyniki opracowania wtórnego Cohen 2017 (IVAC) wskazują, że w populacji dzieci szczepionych do ukończenia 2. roku życia:

- **szczepionka PCV-13 powoduje wysoką odpowiedź immunologiczną w odniesieniu do wszystkich serotypów szczepionkowych podczas gdy odpowiedź immunologiczna po PCV-10 względem serotypów 6A, 19A jest niższa niż po szczepieniu PCV-13.** Dla PCV-10 dowody były niewystarczające by ocenić wpływ tej szczepionki na immunogenność względem serotypu 3.;
- **szczepionka PCV-13 redukuje nosicielstwo nosogardłowe serotypów 6A i 19A, czego nie wykazano w przypadku szczepionki PCV-10;**
- **efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotypy 6A i 19A jest wysoka;**
- dane dotyczące zapobiegania IChP przez PCV-13 spowodowanej przez serotyp 3 są niejednorodne i w części państw, ale nie we wszystkich, wykazano wpływ na IChP powodowaną przez serotyp 3.;
- **Szczepienie PCV-13 populacji dzieci redukuje zapadalność na IChP w populacji dorosłych i wiąże się ze spadkiem zapadalności na IChP spowodowanej przez serotyp 6A.** Dane z niektórych krajów wskazują na zmniejszenie zapadalności spowodowanej przez serotypy 19A i 3 w populacji nieszczepionych dorosłych.
- **Szczepienie PCV-10 w populacji dzieci nie spowodowało konsekwentnego wpływu na zapadalność na IChP powodowaną przez serotypy 3, 6A i 19A w populacji nieszczepionych dorosłych.**

W październiku 2017 roku, autorzy raportu Cohen 2017 opublikowali przegląd **systematyczny** zatytułowany PRIME. Główne wyniki raportu dla:

- immunogenności:

- o zarówno PCV-10, jak i PCV-13 indukują produkcję przeciwciał przeciwko serotypowi 19A;
- o dowody wskazują, że **PCV-13 indukuje wyższe miano przeciwciał i u większego odsetka pacjentów**;
- o nie można wnioskować o klinicznym znaczeniu tych różnic tylko na podstawie poziomu przeciwciał;
- spadku nosicielstwa:
  - o w sytuacji niskiego wyjściowego nosicielstwa serotypu 19A, stosowanie PCV-10 wiązało się ze statystycznie istotnym wzrostem nosicielstwa serotypu 19A w części badań oraz nieistotnym statystycznie wzrostem lub nieistotnym spadkiem nosicielstwa w innych badaniach;
  - o w sytuacji wysokiego wyjściowego nosicielstwa serotypu 19A, stosowanie PCV-10 wiązało się z istotną statystycznie redukcją nosicielstwa serotypu 19A, choć efekty te mogą nie wynikać ze szczepień (mogą wynikać z naturalnych wahań okresowych);
  - o badania **PCV-13 wykazały bardziej konsekwentną redukcję nosicielstwa serotypu 19A u dzieci w grupach wiekowych kwalifikowanych do szczepień**;
- wpływu na IChP:
  - o **skuteczność i wpływ populacyjny na IChP** powodowaną przez serotyp 19A **zostały stwierdzone zarówno wśród szczepionych, jak i niezaszczepionych kohort**, podczas szczepień prowadzonych przy użyciu **PCV-13**;
  - o w badaniach kliniczno-kontrolnych wykazano pewien efekt PCV-10 na IChP powodowaną serotypem 19A w grupach wiekowych, w których prowadzono szczepienia, ale nie zawsze efekt ten był istotny statystycznie;
  - o badania analizujące wpływ PCV-10 na IChP powodowaną serotypem 19A na poziomie populacji były **mniej konkluzywne**;
  - o podczas szczepień **PCV-10**, w kohortach wiekowych nie kwalifikujących się do szczepień obserwowano **wzrost częstości lub brak zmian częstości występowania IChP powodowanej przez serotyp 19A**.

W przeglądzie systematycznym Singa 2019, na podstawie metaanalizy 4 wysokiej jakości badań kliniczno-kontrolnych (8-9 punktów wg skali NOS) wykazano, że **efektywność szczepionki PCV-13 wobec IChP spowodowanej przez serotyp 3 jest wysoka i wynosi 63,5% (95%CI: 37,3%-89,7%, I<sup>2</sup>=15,7%)**.

W odnalezionych opracowaniach wtórnych wykazano **znaczący wpływ PCV-13 w zmniejszeniu liczby hospitalizacji z powodu zapalenia płuc, szczególnie u dzieci <24 m.ż. oraz przypadków zapalenia płuc potwierdzonych radiologicznie**.

W przeglądzie De Oliviera 2016 wykonano porównanie pośrednie poprzez zestawienie wyników odnalezionych badań. Przegląd De Oliviera 2016 uwzględniał tylko badania z obszaru Ameryki Południowej. Autorzy uznali, że badania nie wskazują na przewagę żadnej ze szczepionek nad drugą pod względem: redukcji zapalenia płuc, IChP oraz hospitalizacji u dzieci do 5. r.ż. Autorzy stwierdzili brak dostatecznej ilości danych do porównania skuteczności szczepionek pod względem liczby zgonów. Ze względu na zbyt małą ilość danych dotyczących IChP wywołanej przez serotypy 3, 6A i 19A, nie było możliwe wykazanie przewagi żadnej ze szczepionek. **Stanowisko pediatrów latynoamerykańskich skupionych w ALAPE (Asociación Latinoamericana de Pediatría) wskazuje, że wnioski o braku różnic między szczepionkami w przeglądzie De Oliviera 2016 wydają się być pochopte, na co wskazują istotne ograniczenia metodyki badania wyszczególnione przez autorów przeglądu, które nie pozwalają na porównanie obu szczepionek** na podstawie zakwalifikowanych badań. Analizy przeprowadzone

przez Ministerstwa Zdrowia Brazylii, Kolumbii i Chile prowadzą do wniosku o niedostatecznej odporności krzyżowej szczepionki PCV-10 przeciwko serotypowi 19A. Biorąc pod uwagę przedstawione dowody i krytyczną ocenę przeglądu **systematycznego eksperci ALAPE stwierdzają, że proponowana przez niektóre kraje zmiana szczepionki PCV-13 na PCV-10 nie ma podstaw naukowych.**

## Wyniki przeglądu badań pierwotnych

W toku systematycznego wyszukiwania baz danych do dnia 16.09.2019 nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej PCV-13 w porównaniu z PCV-10 lub PCV-7. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zakwalifikowano do analizy 5 randomizowanych, kontrolowanych badań oraz jedno kontrolowane, nierandomizowane badanie kliniczne (IIC wg AOTMiT) dotyczących immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 w porównaniu z PCV-10.

Do przeglądu zakwalifikowano 21 badań dotyczących efektywności praktycznej szczepionki PCV-13 po wprowadzeniu jej do powszechnej immunizacji dzieci w państwach europejskich i w Stanach Zjednoczonych.

Ponadto w toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono i zakwalifikowano do niniejszego przeglądu 16 randomizowanych badań dotyczących porównania bezpieczeństwa PCV-13 z PCV-7, 3 randomizowane badania dotyczące porównania skuteczności klinicznej PCV-7 ze szczepionką niezawierającą serotypów pneumokokowych oraz 3 randomizowane badania dotyczące skuteczności klinicznej PCV-10 w porównaniu ze szczepionką niezawierającą serotypów pneumokokowych.

### **Immunogenność szczepionki PCV-13 w porównaniu z PCV-10 (5 RCT PCV-13 vs PCV-10 N=2 355, 1 nierandomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, N=132)**

W ramach niniejszej analizy przedstawiono porównanie immunogenności szczepionek stosowanych w takich samych schematach szczepień w obu grupach tj. 2+1 lub 3+1. Dane dotyczące porównania immunogenności między niesymetrycznymi schematami szczepień tj. po trzech dawkach cyklu podstawowego PCV-13 vs po dwóch dawkach cyklu podstawowego PCV-10 oraz porównania po dwóch dawkach cyklu podstawowego PCV-13 vs po trzech dawkach cyklu podstawowego PCV-10 nie stanowiły przedmiotu niniejszej analizy i przedstawiono je informacyjnie w aneksie.

Porównanie szczepionek przeprowadzono na podstawie oceny immunogenności miesiąc po szczepieniu podstawowym i uzupełniającym, która dotyczyła:

- średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym;
- średniej geometrycznej miana (GMT) przeciwciał, mierzonej w teście OPA;
- udziału dzieci, u których wystąpiło co najmniej ochronne stężenie ( $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  lub  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym;
- udziału dzieci, u których wystąpiło miano aktywnych biologicznie przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym ( $\geq 1:8$ ), mierzone w teście opsonofagocytozy (OPA).

Ochronne stężenie przeciwciał wobec serotypów szczepionkowych przyjęte w badaniach Carmona Martinez 2019, Odutola 2019 i Prymula 2017 stanowiło stężenie  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  (mierzone w teście LISA III generacji tj. 22F-ELISA) a w badaniu Temple 2019  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  (mierzone standardową metodą ELISA opracowaną przez WHO). Zgodnie z wytycznymi WHO, za minimalne stężenie ochronne przeciwciał chroniące przed IChP przyjęto stężenie swoistych przeciwciał w surowicy  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  dla poszczególnych typów serologicznych mierzone standardową metodą ELISA opracowaną przez WHO. Stężenie przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym w osoczu oznaczane metodą ELISA III generacji o większej czułości (tj. 22F-ELISA) na poziomie  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  i zostało ono uznane za równorzędne ze stężeniem ochronnym  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  oznaczonym w standardowym teście ELISA.

### **Porównanie immunogenności PCV-13 względem PCV-10 w randomizowanych badaniach klinicznych**

Zestawienie porównania średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał po szczepieniu PCV-13 w porównaniu z PCV-10 zestawiono w Tab. 1.

Wartości średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał były istotnie większe po szczepieniu PCV-13 względem szczepienia PCV-10 wobec 3 serotypów występujących tylko w PCV-13 tj. 3, 6A, 19A zarówno po szczepieniu podstawowym jak i po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 2+1 i 3+1.

W zakresie serotypów wspólnych dla obu szczepionek wartości GMC przeciwciał były istotnie większe po szczepieniu PCV-13 względem PCV-10 wobec przeważającej liczby serotypów i dotyczyły:

- 7 serotypów (1, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F) po dawce uzupełniającej zarówno w schemacie 3+1 jak i 2+1;
- 6 serotypów (1, 4, 5, 7F, 9V, 23F) po trzech dawkach szczepienia podstawowego PCV-13 i PCV-10;
- 3 serotypów (5, 7F, 23F) po dwóch dawkach szczepienia podstawowego PCV-13 i PCV-10.

Szczepionka PCV-13 indukowała istotnie statystycznie niższą wartość GMC przeciwciał po szczepieniu podstawowym niż szczepionka PCV-10 wobec:

- 1 serotypu zarówno po trzydawkowym jak i dwudawkowym szczepieniu podstawowym (odpowiednio wobec serotypów 19F i 6B);
- 2 serotypów (18C i 19F) po dawce uzupełniającej zarówno w schemacie 3+1 jak i 2+1.

Wyniki badań dotyczących wartości GMC przeciwciał wobec serotypów m.in. 3, 6, i 19A po trzydawkowym i po dwudawkowym szczepieniu podstawowym charakteryzowały się znaczącą heterogenicznością ( $I^2 \geq 75\%$ ). We wszystkich badaniach włączonych do poszczególnych metaanaliz wartości GMC przeciwciał wobec ww. serotypów były zgodne z wynikiem metaanaliz i wskazywały na istotną statystycznie przewagę PCV-13 względem PCV-10.

Zestawienie porównania średniej geometrycznej miana (GMT) przeciwciał po szczepieniu PCV-13 w porównaniu z PCV-10 zestawiono w Tab. 2.

Wartości GMT przeciwciał były statystycznie istotnie większe po szczepieniu PCV-13 w porównaniu z PCV-10 wobec:

- serotypu 3 po cyklu podstawowym i po dawce uzupełniającej w schemacie 3+1 oraz 2+1;
- serotypu 6A w schemacie 3+1 oraz po dwudawkowym szczepieniu podstawowym;
- serotypu 19A po dawce uzupełniającej w schemacie 2+1 oraz po trzech dawkach cyklu podstawowego.

Ponadto wyniki metaanaliz badań wskazują, że po szczepieniu PCV-13 w porównaniu do PCV-10 wartości GMT były wyższe wobec:

- 2 z 10 serotypów wspólnych (1 i 18C) po dwudawkowym szczepieniu podstawowym;
- 6 z 10 serotypów wspólnych po szczepieniu podstawowym i uzupełniającym w schemacie 3+1 oraz po szczepieniu uzupełniającym 2+1 (różne serotypy w zależności od zastosowanego schematu szczepienia - porównaj tabela).

Wartości GMT przeciwciał były istotnie statystycznie niższe po szczepieniu PCV-13 względem PCV-10 wobec:

- 2 serotypów wspólnych dla obu szczepionek (6B i 19F) po dwudawkowym szczepieniu podstawowym;
- 1 serotypu po szczepieniu w schematach: trzydawkowym podstawowym (19F), po dawce uzupełniającej w schemacie 3+1 (19F) oraz po dawce uzupełniającej w schemacie 2+1 (9V).



Skuteczność szczepionek pneumokokowych w redukcji nosicielstwa serotypów szczepionkowych zależy od produkcji serotypowo-specyficznych przeciwciał IgG oraz serotypowo-specyficznych limfocytów B. Szczepienie PCV-13 względem PCV-10 indukuje istotnie statystycznie wyższe stężenie i miano aktywnych biologicznie przeciwciał, zwłaszcza wobec serotypów 3, 6A i 19A a więc ma większy potencjalny wpływ na zmniejszanie nosicielstwa nosogardłowego i transmisję chorobotwórczych serotypów.

Szczepienie PCV-13 w porównaniu z PCV-10 indukowało istotnie statystycznie wyższe średnie geometryczne stężenie (GMC) i miano (GMT) mierzonego w teście OPA, wobec serotypu 3, 6A i 19A zarówno po szczepieniu w schemacie 3+1 jak i 2+1.

W zakresie serotypów wspólnych dla obu szczepionek wartości GMC i GMT przeciwciał były istotnie statystycznie wyższe po szczepieniu PCV-13 względem PCV-10 dla większości serotypów po pełnym cyklu szczepienia 3+1 oraz 2+1.

Zestawienie porównania odsetka dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  lub  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ ) po szczepieniu PCV-13 w porównaniu z PCV-10 przedstawiono w Tab. 3.

Szczepienie PCV-13 w porównaniu z PCV-10 wiązało się ze statystycznie istotnie większym odsetkiem dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  lub  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ ) wobec:

- serotypów 3, 6A i 19A po szczepieniu podstawowym oraz po dawce uzupełniającej zarówno w schemacie 3+1 jak i 2+1;
- 2 serotypów wspólnych (6B i 23F) po szczepieniu podstawowym w schemacie 3+1;
- 1 serotypu wspólnego (23F) po szczepieniu podstawowym w schemacie 2+1.

Szczepionka PCV-10 była bardziej immunogenna względem PCV-13 w indukcji ochronnego stężenia przeciwciał wyłącznie wobec serotypu 6B po szczepieniu podstawowym w schemacie 2+1.

Po szczepieniu uzupełniającym zarówno w schemacie 3+1 jak i 2+1 nie wykazano istotnych różnic pomiędzy szczepionkami w odsetku dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał wobec 10 wspólnych serotypów dla obu szczepionek.

Zestawienie porównania odsetka dzieci z ochronnym mianem przeciwciał ( $\geq 1:8$ ) po szczepieniu PCV-13 w porównaniu z PCV-10 zestawiono w Tab. 4.

Wyniki metaanaliz wykazały, że odsetek dzieci z ochronnym mianem przeciwciał ( $\geq 1:8$ ), mierzonym w teście OPA był istotnie statystycznie większy w grupie PCV-13 względem PCV-10 wobec serotypów 3, 6A i 19A, po szczepieniu podstawowym w schemacie 3+1 i 2+1 oraz po dawce uzupełniającej w schemacie 2+1.

Prawdopodobieństwo wystąpienia ochronnego miana przeciwciał wobec serotypu 6A po szczepieniu uzupełniającym w schemacie 3+1 PCV-13 w porównaniu z PCV-10 było wyższe, jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (RR= 1,24 (95% CI: 0,97; 1,59)  $p=0,090$ ; 2 RCT) przy wysokiej heterogeniczności danych ( $I^2=90\%$ ) i zastosowaniu modelu efektów losowych. Każde z badań włączonych do metaanalizy było spójne i wskazywało na istotną statystycznie przewagę szczepienia PCV-13 w porównaniu z PCV-10 w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia miana przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  przeciwko serotypowi 6A po dawce uzupełniającej w schemacie 3+1 (RR=1,39 (95% CI: 1,22; 1,58)  $p<0,001$  w badaniu Carmona Martinez 2019 i RR=1,11 (95% CI: 1,02; 1,22)  $p=0,014$  w badaniu Prymula 2017).

W badaniach włączonych do przeglądu nie oceniano średniej geometrycznej miana przeciwciał wobec serotypu 19A dla schematu 3+1.

Ponadto porównanie PCV-13 względem PCV-10 dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpiło miano przeciwciał  $\geq 1:8$  wykazało przewagę wobec

- 4 z 10 wspólnych serotypów (1, 9V, 18 i 23F) po dwudawkowym szczepieniu podstawowym;

- serotypów 9V i 23F po dawce uzupełniającej w schemacie 2+1;
- serotypu 5 po dawce uzupełniającej w schemacie 3+1.

Szczepienie PCV-13 w porównaniu z PCV-10 wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem wystąpienia ochronnego stężenia ( $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  lub  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ ) i miana przeciwciał aktywnych biologicznie ( $\geq 1:8$ ) wobec serotypów 3, 6A i 19A zarówno po szczepieniu w schemacie 3+1 jak i 2+1.

#### Porównanie immunogenności w nierandomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym

Wyniki nierandomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego NTR3069 przeprowadzonego w Holandii były spójne z wynikami badań klinicznych i wykazały, że szczepienie zdrowych dzieci do ukończenia 2. roku życia za pomocą PCV-13 względem PCV-10 w schemacie 3+1 wiązało się z:

- istotnie większym odsetkiem dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko jednemu serotypowi wspólnemu dla obu szczepionek (19F) oraz wszystkich serotypów występujących w PCV-13 (3, 6A i 19A), zarówno po szczepieniu podstawowym jak i uzupełniającym;
- istotnie większą średnią geometryczną stężenia (GMC) przeciwciał wobec 6 z 10 wspólnych serotypów (5, 6B, 9V, 14, 19F i 23F) oraz serotypom zawartym wyłącznie w PCV-13 (3, 6A i 19A) po szczepieniu uzupełniającym;
- istotnie większą średnią geometryczną miana (GMT) przeciwciał po szczepieniu podstawowym wobec serotypów wspólnych dla obu szczepionek tj. 6B i 19F;
- istotnie mniejszym udziałem dzieci, u których wystąpiło stężenie ochronne przeciwciał przeciwko serotypom wspólnym 6B, 9V, 23F;
- istotnie niższą średnią geometryczną stężenia (GMC) przeciwciał wobec 5 z 10 wspólnych serotypów (1, 6B, 9V, 18C i 23F) po zakończeniu szczepienia podstawowego.

Tab. 1. Podsumowanie wyników porównania immunogenności szczepionki PCV-13 ze szczepionką PCV-10 po szczepieniu zdrowych niemowląt do ukończenia 2. roku życia w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał wobec serotypów szczepionkowych miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki cyklu podstawowego lub dawki uzupełniającej.

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Schemat szczepienia			
	3 dawkowy podstawowy PCV-13 i PCV-10	2 dawkowy podstawowy PCV-13 i PCV-10	Po 4. dawce, uzupełniającej PCV-13 i PCV-10 (schemat 3+1)	Po 3. dawce, uzupełniającej PCV-13 i PCV-10 (schemat 2+1)
<b>Serotypy zawarte zarówno w PCV-13 jak i PCV-10</b>				
1	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
4	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
5	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
6B	Brak różnicy (3 RCT)	Przewaga PCV-10 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
7F	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
9V	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
14	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
18C	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-10 (2 RCT)	Przewaga PCV-10 (1 RCT)
19F	Przewaga PCV-10 (3 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-10 (2 RCT)	Przewaga PCV-10 (1 RCT)
23F	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
<b>Serotypy zawarte wyłącznie w PCV-13</b>				
3	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
6A	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
19A	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)

Tab. 2. Podsumowanie wyników porównania immunogenności szczepionki PCV-13 ze szczepionką PCV-10 po szczepieniu zdrowych niemowląt do ukończenia 2. roku życia w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy: średnia geometryczna miana (GMT) przeciwciał, oznaczonego w teście OPA, wobec serotypów szczepionkowych miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki cyklu podstawowego lub dawki uzupełniającej.

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Schemat szczepienia			
	3 dawkowy podstawowy PCV-13 i PCV-10	2 dawkowy podstawowy PCV-13 i PCV-10	Po 4. dawce, uzupełniającej PCV-13 i PCV-10 (schemat 3+1)	Po 3. dawce, uzupełniającej PCV-13 i PCV-10 (schemat 2+1)
<b>Serotypy zawarte zarówno w PCV-13 jak i PCV-10</b>				
1	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
4	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
5	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
6B	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Przewaga PCV-10 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
7F	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
9V	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-10 (1 RCT)
14	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
18C	Brak różnicy (3 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
19F	Przewaga PCV-10 (3 RCT)	Przewaga PCV-10 (2 RCT)	Przewaga PCV-10 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
23F	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
<b>Serotypy zawarte wyłącznie w PCV-13</b>				
3	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)**	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
6A	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
19A	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Brak różnicy† (2 RCT)	Nd	Przewaga PCV-13 (1 RCT)

NA - nie dotyczy, nie oceniano wartości GMT przeciwciał wobec serotypu 19A w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego

\*\* wyniki badań nie metaanalizowano ze względu na wartość  $SD=0$  w grupie komparatora w jednym z badań; **w każdym z badań GMT przeciwciał wobec serotypu był statystycznie istotnie wyższe w grupie PCV-13 względem PCV-10:  $MD=185,00$  (95% CI: 156,30; 213,70)  $p<0,001$  w badaniu NCT01641133 i  $MD=37,00$  (95% CI: 29,00; 45,00)  $p<0,001$  w badaniu Temple 2019.**

† Heterogeniczność danych włączonych do metaanalizy była wysoka ( $I^2=86\%$ ). **W każdym z badań włączonym do metaanalizy wykazano, że po dwudawkowym szczepieniu podstawowym PCV-13 względem szczepienia PCV-10 wartość GMT przeciwciał wobec serotypu 19A była statystycznie istotnie wyższa:  $MD=592,00$  (95% CI: 260,42; 923,58)  $p=0,001$  w badaniu NCT01641133 oraz  $MD=130,00$  (95% CI: 92,45; 167,55)  $p<0,001$  w badaniu Temple 2019.**

Tab. 3. Podsumowanie wyników porównania immunogenności szczepionki PCV-13 ze szczepionką PCV-10 po szczepieniu zdrowych niemowląt do ukończenia 2. roku życia w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,20$   $\mu\text{g/ml}$  lub  $0,35$   $\mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki cyklu podstawowego lub dawki uzupełniającej, w zależności od serotypu.

Serotyp <i>S. pneumonie</i>	Schemat szczepienia			
	3 dawkowy podstawowy PCV-13 i PCV-10*	2 dawkowy podstawowy PCV-13 i PCV-10	Po 4. dawce, uzupełniającej PCV-13 i PCV-10 (schemat 3+1)*	Po 3. dawce, uzupełniającej PCV-13 i PCV-10 (schemat 2+1)
<b>Serotypy zawarte zarówno w PCV-13 jak i PCV-10</b>				
1	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
4	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
5	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
6B	<b>Przewaga PCV-13 (3 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-10 (1 RCT)</b>	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
7F	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
9V	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
14	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
18C	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
19F	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
23F	<b>Przewaga PCV-13 (3 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
<b>Serotypy zawarte wyłącznie w PCV-13</b>				
3	<b>Przewaga PCV-13 (2 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>
6A	<b>Przewaga PCV-13 (3 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (2 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>
19A	<b>Przewaga PCV-13 (3 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (2 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>

Tab. 4. Podsumowanie wyników porównania immunogenności szczepionki PCV-13 ze szczepionką PCV-10 po szczepieniu zdrowych niemowląt do ukończenia 2. roku życia w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy: udział dzieci z ochronnym mianem przeciwciał ( $\geq 1:8$ ), mierzonym w teście OPA, wobec serotypów szczepionkowych miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki cyklu podstawowego lub dawki uzupełniającej.

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Schemat szczepienia			
	3 dawki podstawowy PCV-13 i PCV-10	2 dawki podstawowy PCV-13 i PCV-10	Po 4. dawce, uzupełniającej PCV-13 i PCV-10 (schemat 3+1)	Po 3. dawce, uzupełniającej PCV-13 i PCV-10 (schemat 2+1)
<b>Serotypy zawarte zarówno w PCV-13 jak i PCV-10</b>				
1	Brak różnicy (3 RCT)	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
4	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
5	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	<b>Przewaga PCV-13 (2 RCT)</b>	Brak różnicy (1 RCT)
6B	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
7F	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
9V	Brak różnicy (3 RCT)	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	Brak różnicy (2 RCT)	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>
14	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
18C	Brak różnicy (3 RCT)	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
19F	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
23F	Brak różnicy (3 RCT)	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	Brak różnicy (2 RCT)	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>
<b>Serotypy zawarte wyłącznie w PCV-13</b>				
3	<b>Przewaga PCV-13 (2 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>
6A	<b>Przewaga PCV-13 (3 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	Brak różnicy (2 RCT) <sup>†</sup>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>
19A	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	nd	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>

Nd - nie dotyczy, nie oceniano w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego;

<sup>†</sup> Heterogeniczność danych włączonych do metaanalizy była wysoka ( $I^2=90\%$ ). W **każdym z badań włączonym do metaanalizy wykazano, że udział dzieci z ochronnym mianem przeciwciał, mierzonym w teście OPA był istotnie statystycznie wyższy po szczepieniu uzupełniającym w schemacie 3+1 PCV-13 względem PCV-10**: RR=1,39 (95% CI: 1,22; 1,58)  $p<0,001$  w badaniu Carmona Martinez 2019 i RR=1,11 (95% CI: 1,02; 1,22)  $p=0,014$  w badaniu Prymula 2017.



**Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-10 (5 RCT; N=2 355)**

Porównanie bezpośrednio bezpieczeństwa szczepionki PCV-13 względem PCV-10 przeprowadzono na podstawie danych z 5 randomizowanych badań klinicznych: 4 badań opublikowanych w czasopiśmie recenzowanych i 1 badaniu, którego dane były dostępne na stronie rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov). Jeżeli istniała taka konieczność dane dotyczące bezpieczeństwa z badań opublikowanych w czasopiśmie recenzowanych uzupełniano o informacje opublikowane na stronie rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov).

W ramach włączonych badań randomizowanych oceniano wpływ szczepienia na częstość zdarzeń niepożądanych w okresie okołoszczepionkowym (w tym ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane ogółem) oraz zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji (zaczerwienienie, obrzęk, ból) oraz uogólnione zdarzenia niepożądane (gorączka, utrata apetytu, senność i drażliwość). W 3 badaniach dostępne były dane dotyczące uogólnionych zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem szczepionki.

Porównanie bezpośrednio bezpieczeństwa wykazało, że **szczepienie PCV-13 w porównaniu z PCV-10 wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,65; 95%CI: 0,46; 0,93; p=0,02; 4 RCT, I<sup>2</sup>=0%)** w trakcie całego okresu trwania badania. Bezwzględna różnica ryzyka dla wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych nie była istotna statystycznie pomiędzy grupami (RD=-0,02; 95% CI: -0,06; 0,01; p=0,13; 4 RCT, I<sup>2</sup>=53%).

W ciągu 31 dni po podstawowym cyklu szczepień oraz w ciągu 31 dni po otrzymaniu dawki uzupełniającej **nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-10** w każdym z analizowanych okresów.

Zgony zaraportowano w jednym z włączonych badań (Oduola 2019), zarówno w grupie stosującej PCV-13 (n=2/N=200) jak i PCV-10 (n=1/N=400). W ocenie badaczy zdarzenia nie były powiązane z podaniem szczepionki.

Metaanaliza wyników badań wykazała, że **szczepienie PCV-13 względem PCV-10 wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji oraz uogólnionych zdarzeń niepożądanych po 1. dawce**:

- **bólu w miejscu iniekcji** bez względu na stopień nasilenia oraz stopnia umiarkowanego lub ciężkiego (RR=0,82; 95%CI: 0,72; 0,94, 4 RCT, I<sup>2</sup>=0% i RR=0,51; 95%CI: 0,29; 0,91; 4 RCT, I<sup>2</sup>=0%);
- **gorączki** dowolnego stopnia nasilenia (RR=0,80; 95%CI: 0,66; 0,97; 5 RCT, I<sup>2</sup>=53%);
- **drażliwości** stopnia umiarkowanego lub ciężkiego (RR=0,57; 95%CI: 0,33; 0,98; 4 RCT, I<sup>2</sup>=0%);
- **gorączki uznanej przez badaczy za związaną z podaniem szczepionki** (RR=0,72; 95%CI: 0,58; 0,88; 3 RCT, I<sup>2</sup>=0%).

Szczepienie PCV-13 w porównaniu ze szczepieniem PCV-10 wiązało się z tendencją do rzadszego występowania utraty apetytu uznanej przez badaczy za związaną ze szczepieniem po podaniu 3. dawki (RR= 0,73; 95%CI: 0,53; 1,01; p=0,06; 2 RCT; I<sup>2</sup>=0%).

Ponadto nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką PCV-13 a PCV-10 w ryzyku wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu w tym zaczerwienienia, senności i obrzęku.

**Wyniki przeglądu badań dotyczących efektywności praktycznej PCV-13**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych: Medline, Cochrane Library i Embase do analizy efektywności praktycznej szczepionki PCV-13 uwzględniono 21 badań obserwacyjnych. Zakwalifikowane badania przeprowadzono na terenie krajów Europy (16 badań) oraz Stanów Zjednoczonych (5 badań).

Do przeglądu kwalifikowano badania, w których okres obserwacji po wprowadzeniu PCV-13 wyniósł co najmniej 4 lata a prezentowane dane dotyczyły całej populacji danego kraju lub populacji z większego obszaru. W analizie przedstawiono wyniki efektywności szczepionki PCV-13 w populacji dzieci przed ukończeniem 5. roku życia, dla której odnotowywana jest najwyższa zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową wśród populacji pediatrycznej zarówno w Polsce jak i w innych krajach.

Zasięg terytorialny 6 badań przeprowadzonych w Europie i 1 badania przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych dotyczył danych z całego kraju. Pozostałe badania dotyczyły dużych obszarów poszczególnych państw. Dane o zakażeniach pneumokokowych pochodziły w większości badań z programów nadzoru chorób zakaźnych (16 badań) a pozostałe z rejestrów szpitalnych/medycznych (4 badania).

W większości badań powszechne szczepienia PCV-13 przeprowadzono w schemacie 2+1 z wyjątkiem badań przeprowadzonych na terenie Grecji, Niemiec oraz Stanów Zjednoczonych, gdzie stosowano szczepienie w schemacie 3+1.

Sześć z zakwalifikowanych badań obserwacyjnych miało grupę kontrolną, wśród których były:

- 1 prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną przeprowadzone na terenie Wielkiej Brytanii (Ladhani 2018, III C wg AOTMiT);
- 2 retrospektywne badania kohortowe (III D) przeprowadzone na terenie Szwecji (Naucler 2017), Stanów Zjednoczonych (Greenhow 2017);
- 3 badania kliniczno-kontrolne (III E) przeprowadzone na terenie Niemiec (van der Linden 2016), Wielkiej Brytanii (Andrews 2019) i Stanów Zjednoczonych (Moore 2016).

Pozostałe badania nie miały grup kontrolnych i należały do nich: badania nadzoru aktywnego/biernego nad IChP, analizy danych rejestrów oraz niekontrolowane badania obserwacyjne.

Wiarygodność kontrolowanych badań obserwacyjnych oceniono wg skali Newcastle-Ottawa Scale. Badania kohortowe charakteryzowały się umiarkowaną i dobrą jakością i otrzymały od 6 do 8 punktów na 9 możliwych. Wszystkie z włączonych badań kliniczno-kontrolnych charakteryzowały się dobrą jakością i otrzymały po 8 punktów na 9 możliwych.

Większość badań dotyczyła efektywności szczepionki PCV-13 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej (9 badań) i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (7 badań). Ponadto w poszczególnych badaniach oceniano wpływ szczepienia na śmiertelność związaną z IChP (4 badania), zapalenie ucha środkowego (3 badania), bakteriemie/posocznicę (3 badania) oraz pozaszpitalne zapalenie płuc (3 badania).

Dodatkowo przedstawiono wyniki 7 badań obserwacyjnych, które nie kwalifikowały się do przeglądu ze względu na zbyt krótki okres obserwacji tj. < 4 lata. Niemniej jednak badania te stanowiły analizy przeprowadzone na podstawie wysokiej jakości danych zbieranych w ramach aktywnego nadzoru nad IChP lub rejestrów szpitalnych i dostarczyły dowodów dotyczących efektywności praktycznej PCV-13 w zapobieganiu nieinwazyjnym zakażeniom pneumokokowym u dzieci tj. zapaleniu ucha środkowego (badania przeprowadzone na terenie Stanów Zjednoczonych, Izraela i Wielkiej Brytanii) oraz pozaszpitalnego zapalenia płuc (badania przeprowadzone na terenie Stanów Zjednoczonych, Izraela i Szwecji).

#### Efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP

Wyniki badań obserwacyjnych potwierdzają rzeczywistą skuteczność PCV-13 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej w populacji dzieci w wieku < 5 lat. Efektywność praktyczna szczepienia PCV-13 jest szczególnie wysoka w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotypy szczepionkowe:

- Po wprowadzeniu szczepionki PCV-13 do programu szczepień zapadalność na IChP w populacji dzieci w wieku < 5 lat spadła o od 77% (95% CI: -193; 98) w Danii do 88% w Wielkiej Brytanii;

- W badaniach kliniczno-kontrolnych efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotypy szczepionkowe oszacowano na od 86,0% (75,5; 92,3) po szczepieniu co najmniej jedną dawką PCV-13 do 92,0% (81,7; 96,7) po szczepieniu pełnym cyklem 2+1.

Efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotypy 19A w populacji dzieci w wieku < 5 lat była wysoka i wyniosła od 87% w Wielkiej Brytanii do 100% w Szwecji. W badaniach kliniczno-kontrolnych efektywność szczepienia PCV-13 wobec IChP spowodowanej serotypem 19A wyniosła od 84,2% (95% CI: 51,6; 94,9) do 88% (95% CI: 25 to 99) po szczepieniu w schemacie odpowiednio 2+1 i 3+1.

Podobnie wysoką efektywność szczepienia PCV-13 wykazano w zmniejszaniu zapadalności na IChP spowodowaną serotypem 6A w badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii i Danii oraz w badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym na terenie Niemiec.

Dane dotyczące efektywności PCV-13 w zapobieganiu IChP wywołanej serotypem 3 nie są spójne i wymagają dalszych badań epidemiologicznych:

- W badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych efektywność szczepienia PCV-13 oszacowano na 80% w populacji dzieci w wieku < 5 lat zaszczepionych co najmniej jedną dawką PCV-13 (Moore 2016);
- W innych badaniach obserwacyjnych wykazano niewielki lub brak wpływu na zapadalność na IChP powodowaną serotypem 3 (Slotved 2016a, Naucler 2017, Ladhani 2017);
- Jednocześnie w badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii wykazano że PCV-13 zapewniała protekcję przeciwko IChP spowodowanej serotypem 3 w 2. roku życia na poziomie około 72,2% (95%CI: -19; 93,5), która zanika w kolejnych latach (Andrews 2019);
- Zbiorcza efektywność szczepionki PCV-13 oszacowana na podstawie metaanalizy 4 badań obserwacyjnych, zawierających informacje o skuteczności szczepionki w przypadku serotypu 3 wyniosła 63,5% (95% CI: 37,3-89,7).<sup>1</sup>

Serotyp 3 (obecny tylko w szczepionce PCV 13) jest najczęstszą przyczyną śmierci związaną z IChP w całej populacji w Polsce. Zjadliwość tego serotypu wynika ze szczególnych cech polisacharydowej otoczki. Serotyp 3 jest silnie zamknięty z grubszą kapsułką niż wiele innych serotypów chorobotwórczych i może tworzyć kolonie śluzowate. Cechy te umożliwiają na dłuższe przetrwanie serotypu 3 w nosogardzieli, płucach i krwi oraz uniknięcie efektorów układu odpornościowego. Zakażenia wywołane serotypem 3 związane są więc z cięższym przebiegiem choroby. Największe jak dotąd europejskie badanie międzynarodowe dotyczące danych z nadzoru epidemiologicznego prowadzonego w populacji około 6 mln dzieci w wieku < 5 lat w ramach sieci SpiDnet, opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego na kongresie European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), wykazało że efektywność PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotyp 3 w tej populacji wynosi 63% (95% CI: 35, 78). Powyższe dane, razem z wynikami metaanalizy wyników badań kliniczno-kontrolnych, wskazują, że PCV-13 ma pewien wpływ na redukcję zapadalności na IChP spowodowaną serotypem 3.

Odnalezione badania obserwacyjne wskazują, że po wprowadzeniu szczepionki PCV-13 w Wielkiej Brytanii wystąpiła redukcja zapadalności na IChP spowodowaną serotypem 6C, który nie jest zawarty w szczepionce. Efektywność wobec serotypu 6C potwierdzono również w badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii, według którego efektywność PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez ten serotyp jest na poziomie 94,3% w populacji dzieci w wieku < 5 lat. Wyniki te potwierdzają skuteczność krzyżową PCV-13 względem serotypu 6C, poprzez serotyp szczepionkowy 6A.

Zapadalność na IChP wywołaną przez jakikolwiek serotyp była istotnie niższa względem okresu kiedy nie stosowano szczepień przeciwko pneumokokom lub stosowano szczepionkę PCV-7. Na podstawie

danych nadzoru epidemiologicznego z 5 państw raportujących do SpiDNet, finansowanego przez ECDC wykazano, że w 4. roku od wprowadzenia masowych szczepień za pomocą PCV-13 nastąpiła redukcja zapadalności na IChP bez względu na serotyp w populacji dzieci w wieku < 5 lat o ok. 54% (95% CI: 45; 62) względem okresu gdy nie stosowano masowych szczepień przeciwko pneumokokom i o ok. 45% (95% CI: 19; 59) względem okresu gdy obowiązywały szczepienia PCV-7.

#### Efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu ZOMR

Szczepienie PCV-13 wiązało się z istotną redukcją zapadalności na pneumokokowe ZOMR, która wyniosła od 48% w populacji dzieci w wieku < 4 lata w Grecji do 82% w populacji dzieci w wieku 2-4 lata w Niemczech względem okresu gdy nie stosowano szczepień przeciwko pneumokokom. Efektywność szczepienia co najmniej jednej dawki PCV-13 w zapobieganiu ZOMR spowodowanego przez serotypy szczepionkowe w badaniu kliniczno-kontrolnym oszacowano na poziomie 73,5% (95% CI: -214; 97,8) w populacji dzieci w wieku < 5 lat.

#### Efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu śmiertelności wywołanej IChP

Równoległe z obserwowanym zmniejszeniem zapadalności na IChP w populacji dzieci odnotowywane jest zmniejszenie śmiertelności będącej wynikiem choroby inwazyjnej. Według danych z Wielkiej Brytanii w 4. roku od wprowadzenia szczepień przeciwko PCV-13 wykazano istotną 69%-ową (95% CI: 39; 84) redukcję śmiertelności związanej z IChP w populacji dzieci w wieku < 5 lat względem pierwszego sezonu gdy stosowano szczepionkę 7-walentną.

#### Efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu zapaleniu płuc i zapaleniu ucha środkowego

Efektywność praktyczna szczepienia PCV-13 w zapobieganiu częstości hospitalizacji z powodu zapalenia płuc była tym wyższa im wyższa była swoistość rozpoznania. Najwyższą efektywność szczepionki PCV-13 wykazano w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu płuc, która wyniosła 80% i 56% w populacji dzieci w wieku odpowiednio < 2 lata i 2-4 lata w badaniach przeprowadzonych na terenie Stanów Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii. Efektywność szczepionki w zapobieganiu zapaleniu płuc potwierdzonego radiologicznie wyniosła 47% w populacji dzieci w wieku < 5 lat w badaniu przeprowadzonym na terenie Izraela. Ponadto w badaniu przeprowadzonym na terenie Szwecji wykazano, że częstotliwość hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny była statystycznie istotnie niższa w populacji dzieci w wieku < 2 lata w regionach stosujących PCV-13 o 37% względem regionów stosujących PCV-10.

Efektywność praktyczna szczepienia PCV-13 w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu ostrego zapalenia ucha środkowego bez względu na przyczynę wyniosła od 18% do 22% w badaniach przeprowadzonych odpowiednio w Wielkiej Brytanii i Szwecji. Efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu zapaleniu ucha spowodowanym przez jakikolwiek serotyp *S. pneumoniae* wyniosła 77% a względem ZUS spowodowanego serotypami zawartymi w szczepionce PCV-13 była na poziomie 85% w populacji dzieci w wieku < 2 lata w Izraelu. W badaniu przeprowadzonym na terenie Zjednoczonych wykazano, że PCV-13 redukuje o 76% liczbę przypadków ZUS spowodowanych serotypem 19A w populacji pediatrycznej.

### **Dodatkowe dane dotyczące efektów populacyjnych szczepienia za pomocą PCV-13**

#### Odporność zbiorowiskowa

Najnowsze doniesienia pochodzące z badań obserwacyjnych wskazują, że szczepienie PCV-13, podobnie jak zaobserwowano w przypadku PCV-7, powoduje efekt odporności populacyjnej.

Najwyższą redukcję zapadalności na IChP spowodowaną serotypami szczepionkowymi zaobserwowano w populacji osób w wieku  $\geq$  65 lat, która wyniosła od 37% (95% CI: 22; 50) wg skumulowanych danych epidemiologicznych z 6 państw do 48% (95%CI: 0; 74) w Danii. Według danych międzynarodowego nadzoru epidemiologicznego, finansowanego przez Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (SpiDnet/I-MOVE+) w państwach, w których stosowano wyłącznie PCV-13 w immunizacji dzieci

odnotowano 37%-ową redukcję (95% CI: 22; 50) zapadalności na IChP spowodowaną przez serotypy zawarte wyłącznie w PCV-13 (a więc 3, 6A i 19A) w populacji dorosłych w wieku  $\geq 65$  lat podczas gdy w państwach stosujących PCV-10 odnotowano 50%-owy wzrost (95% CI: -8; 148). Jednocześnie zapadalność na IChP w populacji dorosłych spowodowana serotypem 19A spadała o 47% w krajach stosujących PCV-13 w porównaniu ze 174%-owym wzrostem w krajach stosujących PCV-10. W ośrodkach, w których stosowano wyłącznie PCV-13 odnotowano spadek IChP spowodowaną jakimkolwiek serotypem *S. pneumoniae* w populacji w wieku  $\geq 65$  na poziomie 14% w porównaniu z 1%-owym spadkiem w krajach gdzie stosowano PCV-10.

Odporność zbiorowiskową zaobserwowano w Polsce po wprowadzeniu w 2006 roku samorządowego programu szczepień przeciwko pneumokokom przy użyciu szczepionki PCV-7 a następnie od 2013 - szczepionki PCV-13. W Kielcach, w ciągu siedmiu lat stosowania szczepień przeciw pneumokokom, w porównaniu z okresem przedszczepionkowym, zaobserwowano redukcję zapadalności na zapalenie płuc z jakiegokolwiek przyczyny w grupach wiekowych 30-49 lat, 50-64 lata i powyżej 65 r.ż. odpowiednio o 31%, 57% i 67%.

Redukcja zapadalności na IChP wśród osób nieszczepionych wynika ze spadku nosicielstwa noso-gardłowego serotypów szczepionkowych *S. pneumoniae* u zaszczepionych dzieci. Zmniejszenie nosicielstwa noso-gardłowego zapobiega transmisji chorobotwórczych serotypów na osoby nieszczepione ograniczając rozprzestrzenianie się choroby w całej populacji. Współcześnie ponad 80% przypadków IChP jest notowanych u chorych powyżej 5 r.ż., co powoduje, że kluczowy dla wyboru szczepionki staje się potencjalny wpływ szczepień na nosicielstwo poszczególnych serotypów *S. pneumoniae*.<sup>2</sup>

#### Sytuacja epidemiologiczna w krajach, w których PCV-10 stanowi jedyny produkt w programach narodowych szczepień

Dane dotyczące epidemiologii zakażeń *S. pneumoniae* w państwach, w których w powszechnej immunizacji dzieci do ukończenia 2. roku życia stosowano szczepionkę 10-walentną na przykładzie danych z Finlandii, Holandii, Belgii, Szwecji, Austrii oraz Brazylii.

Aktualne dane epidemiologiczne z Finlandii, Holandii i Szwecji wskazują, powszechne szczepienie PCV-10 nie wpływa na zmniejszenie zapadalności na IChP spowodowanej serotypami nieszczepionkowymi, zwłaszcza serotypami 19A i 3:

- W Finlandii serotyp 19A to najczęściej występujący obok serotypu 3, patogenny serotyp *S. pneumoniae* w grupach wiekowych  $< 5$  lat i  $\geq 65$  roku życia. Udział IChP wywołanej przez serotyp 19A w całkowitej liczbie izolatów wzrósł w roku 2017 w grupie dzieci do 5 r.ż. z 3,9% do 30% (8-krotny wzrost), zaś w grupie dorosłych 65 i więcej lat z 3,3% do 12,0% (4-krotny wzrost) względem roku 2010. Serotyp 19A był najczęściej występującym obok serotypu 3, patogennym serotypem *S. pneumoniae* w obu tych grupach wiekowych. Analogicznie udział IChP wywołanej przez serotyp 3 w całkowitej liczbie izolatów wzrósł z 0,2% w roku 2010 do 0,7% w roku 2017 w grupie dzieci w wieku do 5 r.ż. (3,5-krotny wzrost) oraz z 3,6% do 9,1% w populacji w wieku  $> 65$  lat (2,5-krotny wzrost). Ponadto liczba przypadków IChP spowodowanych przez serotyp 6C w populacji dorosłych wzrosła z 1 przypadku w 2010 do 44 w roku 2017 (44-krotny wzrost);
- W populacji ogólnej częstość przypadków IChP wywołanych serotypem 19A i 3 w Holandii wzrosła istotnie statystycznie o odpowiednio 42% i 55% względem okresu gdy stosowano PCV-7. Po wprowadzeniu PCV-10 serotypy 19A i 3 stanowiły drugą i trzecią przyczynę wszystkich przypadków IChP w ogólnej populacji;
- Wg najbardziej aktualnych danych holenderskich zmiana PCV-7 na PCV-10 nie miała dodatkowego wpływu na częstość IChP w populacji osób starszych oraz śmiertelność związaną z IChP ze względu na wzrost zachorowań spowodowanych serotypami nieszczepionkowymi;

- W Belgii cztery lata po wprowadzeniu PCV-13 nastąpił spadek zachorowań na IChP u dzieci poniżej 2 r.ż., w tym zachorowań z powodu serotypu 19A. Od 2015 w poszczególnych regionach rozpoczęto zmianę z PCV-13 na PCV-10 by od 2017 roku wszystkie dzieci w Belgii otrzymywały tylko szczepionkę PCV-10. Na skutek obserwowanego wzrostu przypadków IChP w populacji dzieci w wieku < 2 lata (ze 101 w w roku 2015 do 137 w roku 2018) w tym stopniowy wzrost zachorowań spowodowany przez serotyp 19A u niemowląt w pełni zaszczepionych PCV-10 w 2019 roku w Belgii podjęto decyzję o zakupie PCV-13 do immunizacji dzieci;
- W Austrii w okresie od 2009 roku do 2017 roku częstość IChP spowodowanej serotypem 19A wzrosła o 63% w populacji dzieci w wieku < 5 lat i o 55% w populacji osób dorosłych w wieku > 50 lat. Ponadto częstość występowania IChP bez względu na serotyp *S. pneumoniae* oraz IChP powodowanej przez serotypy nieszczepionkowe z wykluczeniem serotypów 6A i 19A u osób w wieku > 50 lat była istotnie większa w okresie 2013-2017 względem okresu przed wprowadzeniem PCV-10 o odpowiednio 26% i 62%. W związku ze zmieniającą się epidemiologią zakażeń pneumokokowych w Austrii w lipcu 2019 roku ogłoszono przetarg dedykowany na zakup szczepionki PCV-13;
- W Szwecji szczepienie PCV-10 nie zmniejszyło istotnie zapadalności na IChP spowodowanej przez serotypy 1, 6A, 19A łącznie, oraz każdy z tych serotypów oddzielnie. Zapadalność na IChP spowodowaną serotypem 19A w populacji dzieci w wieku < 5 lat wzrosła o 67% (95% CI: -780; 68) względem okresu gdy stosowano wyłącznie PCV-7;
- W Brazylii odnotowano wzrost zapadalności na IChP powodowanej przez serotypy zawarte w wyłączeniu w szczepionce PCV-13 (3, 6A i 19A) o 62,8% w ogólnej populacji, przy czym wzrost ten był największy w populacji dzieci w wieku poniżej 5 r.ż.

#### Aktualna sytuacja epidemiologiczna zakażeń pneumokokowych w Polsce

Według aktualnych danych KOROUN teoretyczne pokrycie szczepionkowe dla PCV-13 w roku 2018 w grupie dzieci w wieku poniżej 2. roku życia i poniżej 5. roku życia wyniosło odpowiednio 56,7% i 65,3%. W przypadku szczepionki 10-walentnej (PCV-10) pokrycie serotypowe oszacowano na 23,3% i 33,3% u dzieci w wieku odpowiednio poniżej 2. i 5. roku życia. Trzema najczęstszymi serotypami *Streptococcus pneumoniae* odpowiedzialnymi za IChP u dzieci do 5. roku życia (jak również do 2. roku życia) w Polsce były w 2018 roku: serotyp 3, 14 i 19A.

Biorąc pod uwagę aktualną sytuację epidemiologiczną w Polsce oraz szacowane pokrycie serotypowe dla obu szczepionek wprowadzenie szczepionki o najszerszym pokryciu wobec chorobotwórczych serotypów *S. pneumoniae* może przynieść największe korzyści wynikające z zapobiegania IChP oraz chorobom nieinwazyjnym takim jak zapalenie płuc i zapalenie ucha środkowego. Ponadto, jak pokazują aktualne badania i sytuacja epidemiologiczna w państwach w których wprowadzono PCV-13, spodziewane jest zmniejszenie nosicielstwa chorobotwórczych serotypów w populacji dzieci i zmniejszenie zachorowania w populacji dzieci nieszczepionych. Wysokie pokrycie szczepionkowe PCV-13 wobec wielolekoopornych serotypów pozwoli na zmniejszenie stosowania antybiotyków co w konsekwencji doprowadzi do zmniejszenia antybiotykoodporności.

#### **Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa PCV-13 w porównaniu z PCV-7, skuteczności klinicznej PCV-7 oraz skuteczności klinicznej PCV-10**

##### **Bezpieczeństwo PCV-13 w porównaniu z PCV-7 (16 RCT, N=8811)**

Zgodnie z wytycznymi WHO, rejestracja każdej nowej szczepionki przeciwko pneumokokom oparta jest na porównaniu odpowiedzi immunologicznej (immunogenności) nowej szczepionki i szczepionki PCV-7, której skuteczność kliniczną wcześniej potwierdzono. W badaniach dotyczących immunogenności PCV-13 vs PCV-7 równolegle oceniano bezpieczeństwo szczepionek. Z uwagi na dużą liczbę dostępnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-7 (16 RCT),

włączono je do niniejszego przeglądu jako dodatkowe źródło danych o bezpieczeństwie szczepionki 13-walentnej.

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

- częściej (po 1. dawce) występowało zaczerwienienie umiarkowanego lub ciężkiego stopnia (RR=1,29; 95%CI: 1,03; 1,62),
- rzadziej (po 3. i 4. dawce) występowało stwardnienie umiarkowanego lub ciężkiego stopnia (odpowiednio RR=0,53; 95%CI: 0,03; 0,95 i RR=0,54; 95%CI: 0,36; 0,81),
- rzadziej występowało stosowanie leków przeciwbólowych/przeciwgorączkowych (po 3.dawce) w leczeniu objawów ogólnych i w miejscu podania szczepionki (RR=0,94; 95%CI: 0,89; 0,995; p=0,03).

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

### **Skuteczność kliniczna PCV-7 w porównaniu ze szczepionką niezawierającą serotypów pneumokokowych (3 RCT, N=47822)**

Zgodnie z wytycznymi WHO, rejestracja każdej nowej szczepionki przeciwko pneumokokom oparta jest na porównaniu odpowiedzi immunologicznej (immunogenności) nowej szczepionki i szczepionki PCV-7, której skuteczność kliniczną wcześniej niezabicie potwierdzono. Mając powyższe na uwadze do przeglądu włączono badania skuteczności klinicznej PCV-7, stanowiące dodatkowe dowody skuteczności klinicznej PCV-13. Do dnia 16.09.2019 zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu.

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

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

### **Skuteczność kliniczna PCV-10 w porównaniu ze szczepionką niezawierającą serotypów pneumokokowych (2 RCT PCV-10: N=71104 w tym 55248 dzieci, które otrzymały cały cykl szczepienia podstawowego; 1 RCT 11Pn-PD: N=4968)**

Z uwagi na brak badań skuteczności klinicznej PCV-13 niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego PCV-13 z PCV-10. Ze względu na brak badań skuteczności klinicznej PCV-13 i możliwość

przeprowadzenia porównania pośredniego, wyniki skuteczności klinicznej szczepionki PHiD-CV omówiono na tle wyników skuteczności klinicznej dla dostępnych danych klinicznych dla szczepionki PCV-7, które omówiono w aneksie 8.23.

Analiza wyników badań klinicznych PCV-10, w tym badania dotyczącego 11Pn-PD (szczepionki stanowiącej prototyp obecnie zarejestrowanej szczepionki Synflorix®) wykazała, że skuteczność szczepionki w porównaniu ze szczepionką kontrolną w zapobieganiu IChP spowodowanej zarówno przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* jak i bez względu na serotyp po czterodawkowym (3+1) schemacie szczepienia wyniosła 100%. Skuteczność szczepionki PCV-10 w zapobieganiu zapaleniu płuc, określona w warunkach badania klinicznego, wyniosła od 8,7% (95%CI: 3,8; 13,4; 1 RCT) w przypadku najmniej swoistego rozpoznania (podejrzanie zapalenia płuc) do 22% (95%CI: 7,7; 33,7; 1 RCT) w przypadku rozpoznania potwierdzonego zmianami w obrazie RTG zgodnie z definicją WHO. Szczepienie PCV-10 zapobiegało wystąpieniu większości punktów końcowych dotyczących zapalenia ucha środkowego m.in.: pierwszego epizodu OZUŚ spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* (54%; 95%CI: 40; 65; 2 RCT) i OZUŚ niezależnie od patogenu chorobotwórczego (10%; 95%CI: 1,6; 17,7; 1 RCT).

## Wnioski

Wyniki odnalezionych randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych wykazały, że **po szczepieniu PCV-13 stężenie i miano przeciwciał było istotnie statystycznie wyższe dla przeważającej liczby serotypów niż po zastosowaniu PCV-10**. Szczepionka PCV-13 w porównaniu z PCV-10 **indukowała istotnie statystycznie wyższe stężenie i miano przeciwciał przeciwko serotypom 3, 6A i 19A, które zawarte są wyłącznie w PCV-13**, zarówno po szczepieniu podstawowym jak i uzupełniającym w schemacie 3+1 i 2+1.

Zarówno szczepionka PCV-13 jak i PCV-10 zapewniają ochronę przed zakażeniami pneumokokowymi wywołanymi przez 10 wspólnych serotypów. **Szczepionka PCV-13 ma szerszy zakres protekcji o trzy serotypy, które nie znajdują się w PCV-10, czyli 3, 6A i 19A**. Jak wskazują dane KOROUN **odgrywają one istotną rolę w epidemiologii chorób pneumokokowych w Polsce - serotyp 3 stanowi pierwszą przyczynę inwazyjnej choroby pneumokokowej w Polsce. Serotyp 19A jest jednym z najbardziej lekoopornych serotypów**. Dane KOROUN wskazują, że przewidywane pokrycie szczepionkowe wielolekoopornych izolatów *Streptococcus pneumoniae* u dzieci do 5. r.ż. w 2018 roku dla PCV-13 wyniosło 95,0% w porównaniu z 45,0% dla PCV-10.

Zdolność szczepionek do indukowania odpowiedzi immunologicznej jest kluczowa do efektywności szczepionki w zapobieganiu inwazyjnym oraz nieinwazyjnym chorobom pneumokokowym. Do **zapobiegania nieinwazyjnym chorobom (OZUŚ, zapalenie płuc) a także redukcji nosicielstwa nosogardłowego pneumokoków wymagane są wyższe poziomy przeciwciał niż w zapobieganiu IChP**. Przeciwdziałanie chorobom nieinwazyjnym jest szczególnie istotne dla publicznego systemu zdrowia. Jak wykazano w niniejszej analizie **szczepienie PCV-13 względem PCV-10 indukuje istotnie statystycznie wyższe stężenie i miano aktywnych biologicznie przeciwciał a więc ma większy potencjalny wpływ na zmniejszanie nosicielstwa nosogardłowego i transmisję chorobotwórczych serotypów**.

Biorąc pod uwagę aktualną sytuację epidemiologiczną w Polsce oraz szacowane pokrycie serotypowe dla obu szczepionek u dzieci do 5. roku życia w Polsce, które dla PCV-13 wyniosło 65,3% względem 33,3% dla PCV-10, **wprowadzenie szczepionki o najszerszym pokryciu wobec chorobotwórczych serotypów *S. pneumoniae* może przynieść największe korzyści wynikające z zapobiegania IChP oraz chorobom nieinwazyjnym takim jak zapalenie płuc i zapalenie ucha środkowego**. Ponadto, jak pokazują aktualne badania i sytuacja epidemiologiczna w państwach w których wprowadzono PCV-13, spodziewane jest zmniejszenie nosicielstwa chorobotwórczych serotypów w populacji dzieci i zmniejszenie zachorowania w populacji dzieci nieszczepionych, zwłaszcza spowodowanych serotypami 6A i 19A.





# 1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument Analiza problemu decyzyjnego (APD).<sup>3</sup>

## 2 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych. Wnioskowane jest objęcie finansowaniem NFZ skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom 13-walentnej - PCV-13 (Prevenar 13®) w ramach szczepień obowiązkowych Programu Szczepień Ochronnych.

Szczepionka przeciw pneumokokom Prevenar-13® spełnia ustawowe kryteria odpłatności „bezpłatnie” poprzez zabezpieczenie populacji przed chorobą zakaźną o szczególnym zagrożeniu epidemicznym. Bezpłatne wydawanie leku skutkować będzie powszechnym dostępem do szczepień, co z kolei istotnie zwiększy korzyść zdrowotną dotyczącą nie tylko zaszczepionych dzieci, ale i całego społeczeństwa, które będzie beneficjentem efektu pośredniego szczepień. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony według akronimu PICO.

Tab. 5. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Nowonarodzone dzieci z populacji ogólnej w wieku od 2. miesiąca życia do 2 lat, u których cykl szczepienia rozpoczął się w pierwszym półroczu życia - populacja w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych. Dzieci przed ukończeniem 5 roku życia - w badaniach dotyczących efektywności rzeczywistej szczepienia.
Interwencja (I)	Szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, a adsorbowana PCV-13 (Prevenar 13®), podawana domięśniowo, w schemacie zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego.
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>skoniugowane szczepionki przeciw pneumokokom PCV-10 (Synflorix®) i dodatkowo PCV-7 (Prevenar®)</li> <li>placebo, zdefiniowane jako inna szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych</li> <li>brak szczepienia</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>śmiertelność</li> <li>inwazyjne zakażenia pneumokokowe (wszystkie, wg serotypu <i>S. pneumoniae</i>, spowodowane przez serotypy szczepionkowe)</li> <li>zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (wszystkie, wg serotypu <i>S. pneumoniae</i>, spowodowane przez serotypy szczepionkowe)</li> <li>zapalenie płuc (wszystkie, wg serotypu <i>S. pneumoniae</i>, spowodowane przez serotypy szczepionkowe)</li> <li>ostre zapalenie ucha środkowego (wszystkie, wg serotypu <i>S. pneumoniae</i>, spowodowane przez serotypy szczepionkowe)</li> <li>nawrotowe zapalenie ucha środkowego</li> <li>wysiękowe zapalenie ucha środkowego</li> <li>wizyty ambulatoryjne z powodu ostrego zapalenia ucha środkowego</li> <li>implantacje dreników tympanostomijnych</li> <li>działania niepożądane</li> </ul> <p>Immunogenność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek dzieci z ochronnym stężeniem (<math>\geq 0,35</math> lub <math>0,20 \mu\text{g/ml}</math>) przeciwciał wobec serotypów pneumokokowych zawartych w szczepionce</li> <li>odsetek dzieci z ochronnym mianem (<math>\geq 1:8</math>) przeciwciał aktywnych biologicznie, określonym w teście opsonofagocytozy (OPA), wobec serotypów pneumokokowych zawartych w szczepionce</li> <li>średnia geometryczna stężenia (GMC) przeciwciał wobec serotypów pneumokokowych zawartych w szczepionce</li> </ul>

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średnia geometryczna miana (GMT), oznaczonego w teście opsonofagocytozy (OPA), , wobec serotypów pneumokokowych zawartych w szczepionce</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ działania niepożądane raportowane w badaniach</li> </ul>
Typ badań (5)	Efektywność eksperymentalna i praktyczna - prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją lub bez, badania obserwacyjne

## 3 Metodyka

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

### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz oraz wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stosowania szczepionki PCV-13, PCV-10 i PCV-7 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych. Dla każdej ze szczepionek wykonano oddzielne wyszukiwania w następujących bazach danych:

- Medline (PubMed): do 16.09.2019,
- EMBASE (Embase.com): do 16.09.2019,
- Cochrane Library: do 16.09.2019.

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

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym
  - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
  - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
  - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
  - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu)), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (█), a następnie sprawdzona przez drugiego (█). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (dla PCV-13 aneks 8.1, dla PCV-10 aneks 8.3, dla PCV-7 aneks 8.2). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (█). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów (█).

## 3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli.

Do przeglądu badań wtórych włączono przeglądy systematyczne (pod warunkiem, iż miały sprecyzowane pytanie kliniczne, zdefiniowane źródła danych, strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych, podane kryteria włączenia i wykluczenia publikacji, krytyczną ocenę wyników i ich syntezę) oraz raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo szczepionki PCV-13.

Zgodnie z wytycznymi WHO, rejestracja każdej nowej szczepionki przeciwko pneumokokom oparta jest na porównaniu odpowiedzi immunologicznej (immunogenności) nowej szczepionki i szczepionki PCV-7, której skuteczność kliniczną wcześniej potwierdzono. Mając powyższe na uwadze do przeglądu włączono badania obserwacyjne dotyczące efektywności szczepienia PCV-13 po wprowadzeniu szczepionki do powszechnej immunizacji dzieci do ukończenia 2. roku życia w państwach europejskich i w Stanach Zjednoczonych, w których okres obserwacji po wprowadzeniu PCV-13 wyniósł co najmniej 4 lata. Ponadto przegląd poszerzono o analizę skuteczności klinicznej PCV-7, dostarczającą dodatkowych dowodów skuteczności klinicznej PCV-13 w zapobieganiu zakażeniom pneumokokowym powodowanym wobec 7 wspólnych serotypów. Ponadto w badaniach dotyczących immunogenności PCV-13 vs PCV-7 równolegle oceniano bezpieczeństwo szczepionek. Z uwagi na dużą liczbę dostępnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-7, włączono je do niniejszego przeglądu jako dodatkowe źródło danych o bezpieczeństwie szczepionki 13-walentnej.

Tab. 6. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci z populacji ogólnej w wieku od 2. miesiąca życia do 2 lat - populacja w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych</li> <li>• dzieci z populacji ogólnej, które nie ukończyły 5 roku życia - populacja w badaniach dotyczących efektywności praktycznej szczepienia PCV-13</li> </ul>	niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	szczepionka pneumokokowa sa charydowa skoniugowana, adsorbowana (PCV-13; Prevenar 13®), podawana domięśniowo, w schemacie 3+1 (trzy dawki podstawowe i dawka przypominająca) lub 2+1 (podstawowy cykl szczepień ograniczony do dwóch dawek + dawka przypominająca)	niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	placebo, brak szczepienia, inna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom (PCV-7, PCV-10 w tym szczepionka 11Pr-PPD*, w której wszystkie serotypy skoniugowano z białkiem nośnikowym D, pochodzącym z bezotoczkowych szczepów <i>Haemophilus influenzae</i> )	niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• śmiertelność</li> </ul>	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>inwazyjne zakażenia pneumokokowe (wszystkie, wg sero-typu <i>S. pneumoniae</i>, spowodowane przez serotypy szczepionkowe)</li> <li>zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (wszystkie, wg serotypu <i>S. pneumoniae</i>, spowodowane przez serotypy szczepionkowe)</li> <li>ostre zapalenie ucha środkowego (wszystkie, wg serotypu <i>S. pneumoniae</i>, spowodowane przez serotypy szczepionkowe); nawrotowe zapalenie ucha środkowego; wysiękowe zapalenie ucha środkowego; wizyty ambulatoryjne z powodu ostrego zapalenia ucha środkowego; implantacje dreników tympanostomijnych</li> <li>działania niepożądane</li> <li>udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i></li> <li>udział dzieci z ochronnym mianem przeciwciał aktywnych biologicznie przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i></li> <li>średnia geometryczna stężenia i miana przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i></li> </ul>	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych</li> <li>pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją lub bez, badania obserwacyjne dotyczące efektywności praktycznej z okresem obserwacji co najmniej 4 lata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opisy przypadków, serie przypadków</li> <li>artykuły przeglądowe i poglądowe</li> <li>pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją lub bez, badania obserwacyjne dotyczące efektywności praktycznej z okresem obserwacji krótszym niż 4 lata</li> </ul>
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania opublikowane w formie pełnotekstowej</li> <li>raporty z randomizowanych badań klinicznych</li> <li>niepublikowane randomizowane badania kliniczne, których wyniki zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>listy do redakcji</li> <li>doniesienia konferencyjne</li> <li>artykuły przeglądowe i poglądowe</li> <li>Badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2014 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych).</li> </ul>
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim i polskim	publikacje w innych językach niż angielski i polski

\* Skuteczność kliniczną szczepionki dziesięciowalentnej przed rejestracją potwierdzono w randomizowanym badaniu klinicznym skuteczności szczepionki jedenastowalentnej (11Pn-PD), zawierającej 10 serotypów znajdujących się obecnie w szczepionce Synflorix® oraz serotyp 3, wobec którego skuteczności nie udowodniono. W prototypowej szczepionce 11Pn-PD wszystkie serotypy koniugowane zostały z białkiem nośnikowym D, pochodzącym z bezotoczkowych szczepów *Haemophilus influenzae*. Ostatecznie serotypu 3 nie włączono do składu szczepionki Synflorix®.<sup>4</sup> Wobec powyższego skuteczność szczepionki jedenastowalentnej, stanowiącej prototyp szczepionki Synflorix®, zostanie uwzględniona w przeglądzie systematycznym.

### 3.3 Strategia ekstrakcji danych

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

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

### 3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOT-MiT 2016).

Metodykę badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR,<sup>5</sup> w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena tendencyjności publikacyjnej, konflikt interesów (Aneks 8.2). Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości (AMSTAR).<sup>5</sup>

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (Aneks 8.5) opisanej w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook)<sup>6</sup>.

Za pomocą kwestionariusza NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*, Aneks 8.6) oceniano wiarygodność badań obserwacyjnych kohortowych z grupą kontrolną lub kliniczno-kontrolnych (skala NOS)<sup>7</sup>.

Prace oceniano także pod kątem:

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



- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016<sup>8</sup> roku (Tab. 7).

**Tab. 7. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).<sup>8</sup>**

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.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

### 3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczono za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk*, RR) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, RD). W przypadku zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD) obliczano na podstawie dostępnych danych w publikacjach źródłowych.

W przypadku, gdy w jednym badaniu raportowano wyniki dla dwóch różnych dawek szczepionki lub schematów szczepienia w porównaniu z jedną grupą kontrolną, wyniki w grupach łączono zgodnie z metodyką opisaną w *Cochrane Handbook* rozdział 16, sekcja 16.5. oraz rozdział 7 sekcja 7.7.3.8.<sup>6</sup>

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa zgodnie z zaleceniami QUOROM. Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ( $I^2 > 50\%$ ), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*). Niejednorodność  $I^2 > 75\%$  świadczy o bardzo dużej heterogeniczności, wynik takiej analizy należy interpretować z zachowaniem szczególnej ostrożności. Do analizy wykorzystywano program RevMan wersja 5.3 oraz Microsoft Excel 2013.

W badaniach klinicznych szczepionek i poniższym raporcie stosowano miarę efektywności ochronnej szczepionek zwaną skutecznością szczepionki. Jest ona równa redukcji ryzyka względnego (RRR - ang. *relative risk reduction*) i można obliczyć ją ze wzoru (tzw. równania Greenwooda i Youle'a).

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

W sytuacji gdy dane z badania dotyczyły zapadalności (liczby epizodów na dziecko na rok), a nie liczby pacjentów u których wystąpiły epizody, posłużono się miarą zbliżoną do ryzyka względnego - wskaźnikiem współczynników zapadalności w grupie eksperymentalnej i kontrolnej (IRR - ang. *incidence rate ratio*), stosowanym już w polskim piśmiennictwie przez Mrukowicza i Szajewską (2002).<sup>9</sup> W tej sytuacji metaanalizę przeprowadzano stosując odpowiednią funkcję programu StatsDirect 2.6.5. Ze względu na niewielką częstość występowania większości punktów końcowych (< 1%; szczepienia dotyczyły dzieci pierwotnie zdrowych), w metaanalizie nie stosowano miar bezwzględnych.

## 4 Wyniki

### 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia w porównaniu ze szczepionką PCV-10 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 5 przeglądów systematycznych.

Zakwalifikowane badania wtórne zestawiono w aneksie 8.7, natomiast wykluczone badania wraz z przyczynami odrzucenia w aneksie 8.8.

Wśród zakwalifikowanych publikacji wtórnych znalazły się badania dotyczące wpływu szczepionek przeciw pneumokokom na zapalenie płuc (Alicino 2017<sup>10</sup>, Cohen 2017<sup>11</sup>, PRIME<sup>14</sup>, De Oliveira 2016<sup>12</sup>), inwazyjną chorobę pneumokokową (Sings 2019<sup>13</sup>, Cohen 2017, PRIME, De Oliveira 2016<sup>12</sup>), śmiertelność związaną z zakażeniem pneumokokami (De Oliviera 2016, Cohen 2017, PRIME) oraz immunogenność (Cohen 2017, PRIME De Oliveira 2016<sup>12</sup>). Ponadto w przeglądzie Cohen 2017 i PRIME przedstawiono wpływ szczepionek na nosicielstwo nosowogardłowe oraz pośredni wpływ szczepienia w populacji dorosłych.

W ramach zakwalifikowanych przeglądów poszukiwano zarówno badań klinicznych jak i badań pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej. Do 2 przeglądów zakwalifikowano jedynie badania obserwacyjne (Alicino 2017, Sings 2019), a do pozostałych włączono zarówno RCT jak i badania pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (Cohen 2017, PRIME, De Oliveira 2016).

Metaanalizę wyników przeprowadzono w dwóch przeglądach (Alicino 2017, Sings 2019). W przeglądzie PRIME wykonano meta-analizy dla niektórych punktów końcowych. W przypadku pozostałych badań wtórnych nie dokonano ilościowej syntezy wyników ze względu na dużą heterogeniczność danych, wynikającą głównie z metodologii przeprowadzonych badań, lat w których analizowano przyjmowanie PCV, stratyfikacji wiekowej oraz punktów końcowych.

Ocenę wiarygodności badań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego przeprowadzono wg skali AMSTAR (aneks 8.4.1). Wszystkie włączone przeglądy uzyskały ocenę umiarkowaną. Szczegółową ocenę jakości badań wtórnych za pomocą skali AMSTAR umieszczono w aneksie 8.4.2.

Charakterystykę zidentyfikowanych przeglądów systematycznych wraz z kluczowymi wynikami i wnioskami przedstawiono w Tab. 8.

#### *Raport Cohen 2017*

Celem raportu Cohen 2017 jest wsparcie informacyjne państw GAVI w wyborze szczepionki przeciw pneumokokom. GAVI (*Global Alliance for Vaccines and Immunization*) jest organizacją wspierającą państwa rozwijające się w dostępie do szczepień. Autorzy przeglądu Cohen 2017 podkreślili, że wykonany przegląd jest wyczerpujący (ang. *comprehensive*). Cohen i wsp. (2017) wskazują, że wybór szczepionki przeciw pneumokokom powinien być podyktowany lokalną epidemiologią zakażeń pneumokokowych z uwzględnieniem poszczególnych serotypów. Autorzy przeglądu systematycznego wskazują, że **w zakresie immunogenności**

**PCV-13 powoduje wysoką odpowiedź w odniesieniu do wszystkich serotypów szczepionkowych podczas gdy odpowiedź immunologiczna po PCV-10 względem serotypów 6A i 19A jest niższa niż po szczepieniu PCV-13.** Dla PCV-10 dowody były niewystarczające by ocenić wpływ tej szczepionki na immunogenność względem serotypu 3.

Zgodnie z wynikami przeglądu Cohen 2017 na poziom nosicielstwa nosogardłowego wpływa pokrycie szczepionkowe. W odniesieniu do nosicielstwa nosogardłowego **zaobserwowano znaczący wpływ szczepionki PCV-13 na redukcję serotypów 6A i 19A.** Nie odnaleziono badań, które wskazywałyby na redukcję nosicielstwa serotypów 6A i 19A po szczepieniu PCV-10.

W zakresie wpływu na IChP badania obserwacyjne potwierdzają **wysoką efektywność praktyczną szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotypy 6A i 19A** oraz wskazują na pewną **niejednorodność w odniesieniu do zapobiegania IChP spowodowanej przez serotyp 3.** Dane dotyczące **efektywności szczepienia PCV-10 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotyp 19A** są ograniczone i chociaż wskazują na efektywność w zmniejszaniu zapadalności na IChP spowodowanej serotypem 19A to **nie zostały one potwierdzone w badaniach kliniczno-kontrolnych.** Nie odnaleziono danych potwierdzających efektywność szczepienia PCV-10 w zapobieganiu IChP spowodowanej serotypem 3.

Dane dotyczące **wpływu PCV-13 na zapadalność na IChP w populacji dorosłych** wskazują na **spadek IChP powodowanej przez serotyp 6A oraz wpływ na zmniejszenie zapadalności powodowanej przez serotypy 19A i 3.** Dane dotyczące **PCV-10 wskazują na brak konsekwentnego wpływu na zapadalność na IChP powodowaną przez serotypy 3, 6A i 19A** w populacji nieszczepionych dorosłych. Obserwowano głównie tendencje PCV-10 do zmniejszania zapadalności na IChP spowodowane serotypem 6A podczas gdy zwiększenie zapadalności na IChP spowodowanego serotypem 3 i 19A. Ponadto zaznaczyć należy, że badania obserwacyjne włączone do opracowania wtórego Cohen 2017 dotyczą badań opublikowanych do października 2015 roku, wobec czego nie oddają w pełni aktualnego wpływu powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom na występowanie chorób pneumokokowych w populacji szczepionej i nieszczepionej. W dyskusji niniejszego przeglądu szczegółowo omówiono aktualną sytuację epidemiologiczną w państwach, gdzie stosowana jest PCV-10 (patrz rozdział 6.3.4).

#### *Przegląd systematyczny PRIME*

W październiku 2017 roku, autorzy raportu Cohen 2017 opublikowali przegląd systematyczny zatytułowany PRIME (Pneumococcal Conjugate Vaccine Review of Impact Evidence Systematic Review).<sup>14</sup> **Dowody zebrane w przeglądzie PRIME były wykorzystywane przez ekspertów WHO podczas prac grupy roboczej Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE).**<sup>15</sup> Przeglądem systematycznym objęto **14 baz danych** oraz okres czasowy od 1994 do końca 2016 roku. Ostatecznie, do analizy włączono **207 publikacji.** W opisie wyników przedstawiono główne wyniki i wnioski z raportu. Pominięto w tej części opis wyników, które były nie konkluzywne. Szczegółowe wnioski z raportu zawiera Tab. 8. Poniżej wymieniono główne wyniki raportu dla:

- immunogenności:
  - zarówno PCV-10, jak i PCV-13 indukują produkcję przeciwciał przeciwko serotypowi 19A;
  - dowody wskazują, że **PCV-13 indukuje wyższe miano przeciwciał i u większego odsetka pacjentów;**

- nie można wnioskować o klinicznym znaczeniu tych różnic tylko na podstawie poziomu przeciwciał;
- spadku nosicielstwa:
  - w sytuacji niskiego wyjściowego nosicielstwa serotypu 19A, stosowanie PCV-10 wiązało się ze statystycznie istotnym wzrostem nosicielstwa serotypu 19A w części badań oraz nieistotnym statystycznie wzrostem lub nieistotnym spadkiem nosicielstwa w innych badaniach;
  - w sytuacji wysokiego wyjściowego nosicielstwa serotypu 19A, stosowanie PCV-10 wiązało się z istotną statystycznie redukcją nosicielstwa serotypu 19A, choć efekty te mogą nie wynikać ze szczepień (mogą wynikać z naturalnych wahań okresowych);
  - badania PCV-13 wykazały bardziej konsekwentną redukcję nosicielstwa serotypu 19A u dzieci w grupach wiekowych kwalifikowanych do szczepień;
- wpływu na IChP:
  - w badaniach kliniczno-kontrolnych wykazano pewien efekt PCV-10 na IChP powodowaną serotypem 19A w grupach wiekowych, w których prowadzono szczepienia, ale nie zawsze efekt ten był istotny statystycznie;
  - badania analizujące wpływ PCV-10 na IChP powodowaną serotypem 19A na poziomie populacji były **mniej konkluzywne**;
  - podczas szczepień **PCV-10**, w kohortach wiekowych nie kwalifikujących się do szczepień obserwowano **wzrost częstości lub brak zmian** częstości występowania IChP powodowanej przez serotyp 19A;
  - skuteczność i wpływ populacyjny na IChP powodowaną przez serotyp 19A **zostały stwierdzone** zarówno **wśród szczepionych, jak i niezaszczepionych kohort**, podczas szczepień prowadzonych przy użyciu **PCV-13**.

#### *Przegląd systematyczny Sings 2019*

W przeglądzie systematycznym Sings 2019 przeprowadzono metaanalizę badań obserwacyjnych z grupą kontrolną, która wykazała, że **efektywność szczepionki PCV-13 wobec IChP spowodowanej przez serotyp 3 jest wysoka i wynosi 63,5% (95%CI: 37,3%-89,7%, metaanaliza 4 badań kliniczno-kontrolnych)**. Warty podkreślenia jest, że wyniki badań włączonych do metaanalizy charakteryzowała niska heterogeniczność ( $I^2=15,7\%$ ) a jakość włączonych badań w skali NOS była wysoka (8-9 punktów na 9 możliwych).

#### *Przegląd systematyczny Alicino 2017*

W przeglądzie systematycznym Alicino 2017 dotyczącym wpływu powszechnego szczepienia PCV-13 na **pozaszpitalne zapalenie płuc** wykazano **znaczący wpływ PCV-13 zmniejszeniu liczby hospitalizacji z powodu zapalenia płuc, szczególnie u dzieci <24 m.ż. oraz przypadków potwierdzonych radiologicznie**. Podobnie w przeglądzie Cohen 2017 na podstawie **badania kliniczno-kontrolnych wykazano istotny wpływ PCV-13 na redukcję pozaszpitalnego zapalenia płuc, które jest potwierdzone w większości odnalezionych badań obserwacyjnych**. Dowody dotyczące wpływu szczepień PCV-10 na pozaszpitalne zapalenie płuc są ograniczone (brak badań kliniczno-kontrolnych, niewielka liczba badań obserwacyjnych).

### *Przegląd systematyczny De Oliviera 2016*

W przeglądzie De Oliviera 2016 ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio obie szczepionki wykonano porównanie pośrednie. Porównanie pośrednie wykonano zestawiając wyniki badań bez metaanalizy danych. Biorąc pod uwagę dostępne dane nie stwierdzono przewagi żadnej ze szczepionek pod względem redukcji hospitalizacji u dzieci. Autorzy stwierdzili brak dostatecznej ilości danych do porównania skuteczności szczepionek pod względem liczby zgonów. Ze względu na zbyt małą ilość danych dotyczących IChP wywołanej przez serotypy 3, 6A i 19A, nie było możliwe wykazanie przewagi żadnej ze szczepionek. Autorzy przeglądu podsumowują, iż nie wykazano przewagi żadnej ze szczepionek nad drugą pod względem: redukcji zapalenia płuc, IChP oraz hospitalizacji u dzieci do 5. r.ż, a przy decyzji dotyczącej finansowania szczepionek w ramach narodowych programów szczepień, należy brać pod uwagę przede wszystkim aspekt finansowy. Należy podkreślić, że przegląd De Oliviera 2016 uwzględniał tylko badania z obszaru Ameryki Południowej.

Tab. 8. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa PCV-13 w zakresie profilaktyki zakażeń pneumokokowych w populacji dzieci do ukończenia 2. roku życia.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
<p>Alicino 2017<sup>10</sup></p> <p>Źródło finansowania: brak źródeł zewnętrznych</p>	<p><b>Cel:</b> Oszacowanie wpływu szczepionek PCV-10 i PCV-13 na zmniejszenie liczby hospitalizacji dzieci w wieku &lt;5 lat z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc po wprowadzeniu powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem):</b> PubMed, SciELO i Lilacs (do 15 grudnia 2016)</p>	<p><b>Populacja:</b> dzieci &lt;5 r.ż.</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> PCV-13 lub PCV-10 w porównaniu do PCV-7 lub braku szczepienia (porównanie dwóch okresów: przed i po wprowadzeniu szczepionki do Programu Szczepień Ochronnych)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> pozaszpitalne zapalenie płuc (potwierdzone klinicznie lub radiologicznie)</p> <p><b>Metodyka badań:</b> brak ograniczeń</p>	<p><b>Włączone badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 12 badań obserwacyjnych z czego 6 przeprowadzonych na terenie Ameryki Centralnej i Południowej, 4 na terenie Europy oraz po 1 na terenie Stanów Zjednoczonych i Izraela;</li> <li>- 6 badań dotyczących wpływu powszechnych szczepień PCV-13 z czego 3 dotyczyły okresu gdy stosowana była szczepionka PCV-7 a pozostałe 3 gdy nie obowiązywały powszechne szczepienia przeciwko pneumokokom; 1 badanie dotyczyło zarówno PCV-13 jak i PCV-10 w porównaniu z okresem gdy stosowana była szczepionka PCV-7; 4 badania dotyczyły wpływu szczepionki PCV-10 w porównaniu z okresem gdy nie stosowano szczepień przeciwko pneumokokom.</li> </ul> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <p>Metaanalizy wyników badań wykazały, że <b>szczepienie PCV-13 w populacji dzieci &lt; 2 lat wiązało się z istotnym statystycznie z mniejszeniem częstości hospitalizacji z powodu zapalenia płuc w porównaniu z okresem gdy nie obowiązywały szczepienia przeciwko pneumokokom oraz względem okresu gdy stosowano PCV-7 o odpowiednio 29% (95% CI: 28-30%; 1 badanie) i 17% (95% CI: 16-18%; 4 badania, I<sup>2</sup>=0%).</b></p> <p><b>Po wprowadzeniu PCV-10 wykazano istotną statystycznie redukcję częstości hospitalizacji wobec okresu gdy nie stosowano szczepień przeciwko pneumokokom na poziomie 16% (95% CI: 10-22; 6 badań w tym 5 wyników dotyczyło danych z różnych ośrodków opisanych w jednej publikacji, I<sup>2</sup>=65%).</b></p> <p><b>Wprowadzenie PCV-10 nie spowodowało istotnej zmiany częstości i hospitalizacji względem okresu gdy stosowano PCV-7 (1 badanie).</b></p> <p><b>Obie szczepionki PCV-13 i PCV-10 powodowały istotne z mniejszenie częstości hospitalizacji z powodu potwierdzonego radiologicznie zapalenia płuc w populacji dzieci w wieku &lt; 2 lat w porównaniu do okresu gdy nie obowiązywały szczepie-</b></p>	<p>6/11 pkt.</p> <p>Przegląd umiarkowanej jakości</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			<p>nia przeciwko pneumokokom oraz względem okresu gdy stosowano PCV-7 dla porównania ze szczepionką PCV-13. Efektywność praktyczna szczepienia każdej ze szczepionek była podobna i wyniosła około 30%.</p> <p>Metaanaliza wyników badań wykazała, że szczepionki przeciwko pneumokokom redukowały częstość hospitalizacji z powodu klinicznego zapalenia płuc w populacji dzieci w wieku od 24 do 50 m.ż.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- o <b>11%</b> (95% CI: 1-20; 4 badania, <math>I^2=78\%</math>) <b>po wprowadzeniu PCV-13</b> względem okresu gdy stosowano PCV-7;</li> <li>- o <b>7%</b> (95% CI: 7-8; 1 badanie) <b>po wprowadzeniu PCV-10</b> względem okresu gdy nie stosowano szczepień przeciwko pneumokokom.</li> </ul> <p><b>Szczepienie PCV-13 wiązało się z istotnym zniżeniem częstości hospitalizacji z powodu radiologicznie potwierdzonego zapalenia płuc w populacji dzieci w wieku od 24 do 50 m.ż. zarówno względem okresu gdy nie obowiązywały szczepienia przeciwko pneumokokom (o 26%; 95% CI: 19-23; 2 badania, <math>I^2=0\%</math>) jak i gdy stosowano PCV-7 (o 30%; 95% CI: 23-36; 2 badania, <math>I^2=0\%</math>). Redukcja częstości hospitalizacji w badaniach dotyczących wpływu PCV-10 była niższa względem badań dotyczących PCV-13 i wskazywała na redukcję na poziomie 12% (95% CI: 11-13%; 2 badania, <math>I^2=0\%</math>) względem okresu gdy nie obowiązywały szczepienia przeciwko pneumokokom.</b></p> <p>Wyniki zbiorczej metaanalizy wyników badań wskazują na skuteczność skoniugowanych szczepionek przedw pneumokokom (PCV) w zmniejszeniu liczby hospitalizacji dzieci w wieku &lt;24 miesięcy z powodu zapalenia płuc na poziomie 17% (95%CI: 11-22%, <math>I^2=99\%</math>) oraz 31% (95%CI: 26-35%, <math>I^2=63\%</math>) odpowiednio dla zapalenia potwierdzonego klinicznie i radiologicznie w odniesieniu do okresu przed wprowadzeniem szczepionek do Programu Szczepień Ochronnych.</p> <p>U dzieci w wieku od 24 do 59 m.ż. wyniki zbiorczej metaanalizy wskazały na zmniejszenie liczby hospitalizacji o 9% (95%CI: 5-14%; <math>I^2=96\%</math>) oraz 24% (95%CI: 12-33%, <math>I^2=87\%</math>) odpowiednio w przypadku zapalenia płuc zdiagnozowanego klinicznie i radiologicznie po wprowadzeniu PCV.</p>	



Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			<p><b>Wnioski autorów przeglądu systematycznego:</b></p> <p>Wyniki badania wskazują na znaczący wpływ szczepionek PCV-13 i PCV-10 w zmniejszeniu liczby hospitalizacji z powodu zapalenia płuc, szczególnie u dzieci &lt;24 m.ż. oraz przypadków zapaleń płuc potwierdzonych radiologicznie. Brak bezpośredniego porównania wpływu PCV-13 z PCV-10 oraz heterogeniczność odnalezionych badań obserwacyjnych nie pozwala na jednoznaczne ustalenie wyższości którejkolwiek szczepionki względem populacyjnego wpływu na częstość hospitalizacji z powodu zapalenia płuc w populacji dzieci.</p>	
<p>Cohen 2017<sup>11</sup></p> <p>Źródło finansowania: GAVI</p>	<p><b>Cel:</b> Wsparcie informacyjne państw GAVI w wyborze szczepionki przeciw pneumokokom. GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunization) jest organizacją wspierającą państwa rozwijające się w dostępie do szczepień</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem):</b> Embase, PubMed, Biological Abstracts (BA), Pascal Biomed, Global Health, BioAbst/Reports, Reviews, Meetings, Cochrane Library, African Index Medicus (AIM), Western Region Index Medicus (WPRIM), Index Medicus for Eastern Med. Region (IWMER), Index Medicus for South-East Asia Region (IMSEAR), Latin America and Caribbean Health Sciences Info. (LILACS), Pan-American</p>	<p><b>Populacja:</b> b. d.</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> PCV10 lub PCV-13</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> umieralność (z jakiegokolwiek powodu oraz z powodu zapalenia płuc /inwazyjnej choroby pneumokokowej), zapalenie płuc, nosicielstwo nosowo-gardłowe, inwazyjna choroba pneumokokowa, immunogenność mierzona stężeniami przeciwciał immunoglobuliny G (IgG)</p> <p><b>Metodyka badań:</b> RCT, badania nierandomizowane, badania obserwacyjne, w których współczynniki zapadalności w obrębie danych punktów końcowych porównywane są w okresie przed i po wprowadzeniu szczepionki</p>	<p><b>Włączone badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dotyczące immunogenności, w tym 44 związane z PCV-10 oraz 18 z PCV-13,</li> <li>- 40 badań związanych z nosicielstwem nosowo-gardłowym, w tym 19 dotyczących PCV-10 oraz 21 dotyczących PCV-13 (w tym odpowiednio 10 i 5 badań klinicznych)</li> <li>- 32 badania dotyczące zapalenia płuc, w tym 6 związanych z PCV-10 oraz 27 z PCV-13 (1 badanie kliniczne z PCV-10),</li> <li>- 42 badania dotyczące inwazyjnej choroby pneumokokowej,</li> <li>- 9 badań związanych z umieralnością, w tym 5 dotyczących PCV-10 i 4 PCV-13,</li> <li>- 31 oceniających pośredni wpływ szczepienia.</li> </ul> <p><b>Kluczowe wyniki:***</b> <i>immunogenność</i></p> <p>Na podstawie wyników sześciu badań dot. immunogenności, w których porównywano PCV-10 i PCV-13 wykazano, że <b>PCV-13 wykazuje wyższą immunogenność wobec serotypów, które zawarte są w obu szczepionkach (1, 5, 7F, 23F).</b> Dowiedziono także różnicy w odpowiedzi immunologicznej przed i po przyjęciu dawki uzupełniającej. <b>W przypadku PCV-13 zanotowano wyższą odpowiedź immunologiczną wobec serotypu 14 i 19F oraz w przypadku PCV-10 wobec serotypu 1, 6B i 23F przed podaniem dawki uzupełniającej. Z kolei po podaniu ostatniej dawki PCV-13 wykazała wyższą immunogenność wobec serotypów: 1, 7F, 14, 19F.</b></p>	<p>5/11 pkt.</p> <p>Przegląd umiarkowanej jakości</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
	Health Org. (PAHO), India-Med (IndMed). (1 styczeń 2010 - 9 październik 2015)		<p>Wykazano również <b>wysoką immunogenność PCV-13 względem serotypów 3, 6A i 19A zawartych tylko w tej szczepionce.</b> Według autorów opracowania odnalezione dane dotyczące immunogenności PCV-10 mogą sugerować ochronę tej szczepionki wobec serotypów 6A i/lub 19A. <b>Istnieje ograniczona liczba danych dotyczących aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał z wiązanych z ich aktywnością funkcjonalną względem reakcji krzyżowych, zarówno po przyjęciu dawek podstawowych szczepienia jak i po dawce uzupełniającej PCV-10.</b> Jednakże spośród opublikowanych dotychczas danych <b>aktywność opsonofagocytarne była znacznie niższa po przyjęciu dawki uzupełniającej PCV-10 niż po podaniu PCV-13.</b></p> <p><u>nosicielstwo nosowo-gardłowe</u></p> <p><i>Wyniki badań dotyczące PCV-13</i>  W jednym z dwóch badań klinicznych, przeprowadzonym na terenie Polski, w którym porównano stosowanie PCV-13 według schematu 2+1 z brakiem szczepienia, wykazano 91%-owy wpływ szczepionki na zmniejszenie nosicielstwa nosowo-gardłowego, z kolei w drugim badaniu dowiedzi o wpływ 33%-owy. We wszystkich krajach, w których przed stosowaniem PCV-13 przyjmowano PCV-7, odnotowywane były spadki w zakresie nosicielstwa nosowo-gardłowego (tendencja podobna jak po wprowadzeniu PCV-7). <b>Zaobserwowano również znaczący wpływ szczepionki PCV-13 na spadek nosicielstwa serotypu 6A i 19A.</b> Na podstawie jednego badania dowiedziono także, iż <b>w ciągu 5 lat po zaszczepieniu PCV-13 poziom serotypu 19A był stały i wynosił 3%, przy początkowo wysokiej kolonizacji pneumokoków w jamie nosowo-gardłowej (&gt;80%).</b></p> <p><i>Wyniki badań dotyczące PCV-10</i>  W odnalezionych badaniach klinicznych dotyczących skuteczności PCV-10 względem nosicielstwa nosowo-gardłowego, podawanej w schemacie 2+1, <b>nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w zakresie zmniejszenia częstości nosicielstwa</b></p>	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			<p><b>pneumokoków w jamie nosowo-gardłowej, co według autorów wynikać może z tego, iż pacjenci nie wykazywali wysokiego poziomu nosicielstwa pneumokoków w jamie nosowo-gardłowej na początku badania.</b></p> <p><i>Wyniki badań dotyczące PCV-10 vs. PCV-13</i></p> <p>Na podstawie jednego badania klinicznego, w którym porównywano obie szczepionki przeciw pneumokokom względem nosicielstwa nosowo-gardłowego, przyjmowane w schemacie 2+1, <b>nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między PCV-10 a PCV-13 (nosicielstwo serotypów szczepionkowych było niskie w obu badanych grupach, odpowiednio 11,6% oraz 13,5%).</b> Zgodnie z wynikami przeglądu na poziom nosicielstwa nosogardłowego wpływa pokrycie szczepionkowe. W odniesieniu do nosicielstwa nosogardłowego zaobserwowano znaczący wpływ szczepionki PCV-13 na redukcję nosicielstwa serotypów 6A i 19A. Nie odnaleziono badań, które wskazywałyby na redukcję nosicielstwa serotypów 6A i 19A po szczepieniu PCV-10</p> <p><u>zapalenie płuc</u></p> <p><i>Wyniki na podstawie RCT</i></p> <p>Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności PCV-13 w zapobieganiu zapaleniu płuc. Zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne, na podstawie którego wykazano skuteczność PCV-10 na poziomie 28% (95%CI: 6%-45%) oraz 43% (19%-61%) względem odpowiednio zapalenia płuc potwierdzonego klinicznie oraz zdiagnozowanego radiologicznie.</p> <p><i>Wyniki na podstawie badań kliniczno-kontrolnych</i></p> <p>Nie odnaleziono badań kliniczno-kontrolnych dla PCV-10. W badaniach kliniczno-kontrolnych dotyczących PCV-13 wykazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>68% redukcję zapalenia płuc wywołanego pneumokokami</b> oraz</li> <li>- <b>redukcję 20,1% do 40,6% względem zapalenia płuc potwierdzonego radiologicznie</b> (1 z 3 badań nie wykazało wyni-</li> </ul>	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			<p>ków istotnych statystycznie względem tego punktu końcowego). Jedno z badań kliniczno-kontrolnych wykazało skuteczność PCV-13 względem redukcji ciężkiego zapalenia płuc.</p> <p><i>Wyniki na podstawie badań obserwacyjnych dot. PCV-10</i>  Na podstawie dwóch badań obserwacyjnych przeprowadzonych u dzieci &lt;2 r.ż., wykazano skuteczność PCV-10 względem zapalenia płuc potwierdzonego klinicznie w odniesieniu do okresu przed wprowadzeniem szczepionek przeciw pneumokokom w zakresie od 21% do 36%.</p> <p><i>Wyniki na podstawie badań obserwacyjnych dot. PCV-13</i>  Na podstawie danych z 9 badań obserwacyjnych wykazano, że <b>po wprowadzeniu szczepień PCV-13 zapadalność klinicznie potwierdzonego zapalenia płuc u dzieci &lt;2 roku życia uległa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- redukcji od 27,3% do 68,4% w odniesieniu do okresu przed wprowadzeniem szczepień przeciwko pneumokokom,</li> <li>- redukcji do poziomu 58% oraz 8%-owymu wzrostowi w odniesieniu do okresu przyjmowania szczepionki PCV-7, przy czym wzrost odnotowany został tylko w jednym badaniu.</li> </ul> <p><b>W populacji dzieci &lt;5 roku życia po wprowadzeniu szczepień PCV-13 zapadalność na klinicznie potwierdzone zapalenie płuc :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uległa redukcji od 27,8% do 49,7% w porównaniu do okresu przed wprowadzeniem szczepień przeciwko pneumokokom,</li> <li>- uległa redukcji od ok. 7% do 60,5% i zwiększeniu do 24% w odniesieniu do okresu przyjmowania szczepionki PCV-7, przy czym wzrost obserwowano w jednym badaniu.</li> </ul> <p>Na podstawie danych z 8 badań obserwacyjnych po wprowadzeniu szczepienia PCV-13 odnotowano <b>zmniejszenie zapadalności radiologicznie potwierdzonego zapalenia płuc:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- od 34% do 66,2% u dzieci &lt;2 r.ż. w odniesieniu do okresu przed wprowadzeniem szczepionek przeciw pneumokokom,</li> </ul>	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			<p>- od 30% do 85% u dzieci &lt;2 r.ż. w odniesieniu do okresu przyjmowania szczepionki PCV-7,</p> <p>- do 53% u dzieci &lt;5 lat, w odniesieniu do okresu przed wprowadzeniem szczepionek przeciw pneumokokom.</p> <p>- od 36% do 40% u dzieci &lt;5 lat, w odniesieniu do okresu przyjmowania szczepionki PCV-7.</p> <p>W jednym badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu szczepień PCV-13 wykazano wzrost zapadalności zapalenia płuc potwierdzonego radiologicznie o 15% w populacji dzieci w wieku &lt; 5 lat względem okresu gdy nie stosowano szczepień przeciwko pneumokokom.</p> <p>W jednym badaniu po wprowadzeniu PCV-13 wykazano zmniejszenie częstości pneumokokowego zapalenia płuc u dzieci &lt;5 lat, na poziomie 72,1% w odniesieniu do okresu przed wprowadzeniem szczepionek przeciw pneumokokom.</p> <p><u>Inwazyjna choroba pneumokokowa:</u></p> <p><i>Wyniki na podstawie RCT</i></p> <p>Nie odnaleziono badań, które bezpośrednio porównywałyby skuteczność szczepionek PCV-10 i PCV-13 oraz ich schematów szczepienia (2+1 vs 3+0) względem inwazyjnej choroby pneumokokowej.</p> <p>Wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego wskazują na skuteczność PCV-10 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotypy szczepionkowe na poziomie 92% (95%CI: 58-100%).</p> <p><i>Wyniki z badań obserwacyjnych dotyczących PCV-13</i></p> <p>W krajach, w których zastąpiono PCV-7 szczepionką PCV-13 zanotowano zmniejszenie zapadalności na IChP z 57% do 100% w ciągu pierwszych czterech lat. Z kolei w krajach, w których wprowadzono szczepionkę PCV-10 ryzyko zachorowania na IChP zmniejszyło się od 47% do 87%, w ciągu pierwszych 3 lat.</p> <p><b>Badania obserwacyjne potwierdzają wysoką efektywność praktyczną szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotypy 6A i 19A oraz są niejednoznaczne w</b></p>	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			<p><b>odniesieniu do zapobiegania IChP spowodowanej przez serotyp 3.</b></p> <p>Wyniki <b>badania kliniczno-kontrolnych</b> wskazują na <b>istotną statystycznie</b> efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- serotypem 19A na poziomie 74% po ≥ 1 dawce oraz od 67% do 94% po ≥ 2 dawkach (3 badania),</li> <li>- serotypem 6A na poziomie 98% (1 badanie).</li> </ul> <p><b>Wg danych z jednego badania nie wykazano istotnej statystycznie efektywności szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej serotypem 3.</b></p> <p>Po wprowadzeniu PCV-13 do masowych programów szczepień wykazano <b>istotne statystycznie z mniejszenie zapaadalności na IChP spowodowanej:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- serotypem 19A w zakresie od 69% do 91% (cztery badania),</li> <li>- serotypem 6A w zakresie od 85% do 100% względem okresu gdy stosowana była PCV-7 (trzy badania).</li> </ul> <p>W badaniu przeprowadzonym w Danii nie wykazano redukcji zapaadalności na IChP względem okresu przed wprowadzeniem szczepień przedwko pneumokokom.</p> <p>Dane z badań obserwacyjnych dotyczących wpływu wprowadzenia powszechnych szczepień PCV-13 na zapaadalność na IChP spowodowaną przez serotyp 3 są niejednoznaczne i wskazują na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>brak zmian w zapaadalności</b> (trzy badania),</li> <li>- <b>istotne z mniejszenie zapaadalności od 68% do 85%</b> (dwa badania).</li> </ul> <p><i>Wyniki badań obserwacyjnych dotyczących PCV-10</i></p> <p><b>Dane dotyczące efektywności szczepienia PCV-10 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotypy 3, 6A i 19A są ograniczone i wskazują na:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 36% i 62%-ową redukcję IChP spowodowaną przez serotyp 19A w okresie 2-4 lat od wprowadzenia szczepień względem okresu gdy stosowana była PCV-7,</li> </ul>	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			<p>- <b>93%-ową i 100%-ową redukcję w IChP spowodowanej przez odpowiednio serotyp 19A i 6A 5 lat po wprowadzeniu PCV-10 w Finlandii,</b></p> <p>- <b>brak istotnej statystycznie różnicy w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotyp 19A po co najmniej jednej dawce PCV-10 w dwóch badaniach kliniczno-kontrolnych,</b></p> <p>- <b>nieistotną statystycznie redukcję zapadalności na IChP spowodowaną serotypami 3 i 6A o odpowiednio 8% i 15%, ocenioną w jednym badaniu.</b></p> <p><u>Śmiertelność z powodu zakażenia pneumokokami:</u> Istnieje ograniczona liczba badań oceniających wpływ wprowadzenia szczepionek przeciw pneumokokom na poziom śmiertelności, z wyjątkiem tych pochodzących z krajów o niskiej umieralności dzieci i niemowląt. Wyniki badań dotyczące śmiertelności obejmowały przypadki zgonów z jakiegokolwiek przyczyny, z powodu zachorowania na IChP oraz w wyniku zapalenia płuc. Zanotowano zmianę wskaźnika umieralności z jakiegokolwiek przyczyny, z powodu zachorowania na IChP oraz zapalenie płuc z 6% do 56% po wprowadzeniu szczepień przeciwko pneumokokom. Nie podstawie odnalezionych danych autorzy przeglądu nie odnotowali różnic pomiędzy szczepionkami w zakresie wpływu na śmiertelność z powodu zakażenia pneumokokami.</p> <p><u>Efekt pośredni szczepienia przeciw pneumokokom:</u> Zarejestrowano względne zmniejszenie ryzyka nosicielstwa nosowo-gardłowego w zakresie od 35% do 100% w populacji osób w różnym wieku. W odniesieniu do okresu, w którym przyjmowano PCV-7 lub przed wprowadzeniem szczepionek przeciw pneumokokom wskaźnik zapadalności na zapalenie płuc zdiagnozowany klinicznie zmalał w zakresie od 2% do 40% w okresie przyjmowania odpowiednio PCV-10/PCV-13. Po wprowadzeniu szczepionek PCV-10 czy PCV-13 wskaźnik zapadalności na IChP zwykle był mniejszy, jednakże wyższy efekt obserwowany był dla PCV-13.</p>	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			<p>Na podstawie odnalezionych badań wykazano, że <b> powszechne szczepienie PCV-13 w populacji nieszczepionych dorosłych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- redukuje zapadalność na IChP spowodowaną przez serotyp 6A,</li> <li>- powoduje spadek zapadalności na IChP powodowaną przez serotyp 19A w części państw, ale nie we wszystkich,</li> <li>- powoduje spadek IChP powodowanej przez serotyp 3 u niezaszczepionych dorosłych w Wielkiej Brytanii, czego nie notowano w innych państwach.</li> </ul> <p><b>Dane dotyczące wpływu pośredniego PCV-10 wskazują na brak konsekwentnego wpływu na zapadalność na IChP powodowaną przez serotypy 3, 6A i 19A w populacji nieszczepionych dorosłych.</b></p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu systematycznego:</b></p> <p>Badania oceniające skuteczność obu szczepionek wykazały ich wysoką efektywność w zakresie zapobiegania IChP, tylko jedno z badań klinicznych przedstawiło 92% skuteczność PCV-10 podawanej według schematu 2+1.</p> <p>Według autorów opracowania na podstawie odnalezionych dowodów nie odnotowano różnicy pomiędzy dwoma produktami szczepionkowymi względem zapobiegania zachorowaniu na IChP.</p> <p>Niemniej jednak autorzy przeglądu systematycznego wskazują, że <b>decydenci podejmujący wybór szczepionki przeciw pneumokokom powinni zastosować podejście uwzględniające przede wszystkim lokalną epidemiologię zakażeń pneumokokami z uwzględnieniem poszczególnych serotypów</b>, przez co również efektywność szczepionki w danym regionie geograficznym oraz kwestie finansowe związane z jej wprowadzeniem.</p>	
PRIME Źródło finansowania: Bill & Melinda Gates Foundation, Gavi	<b>Cel:</b> dowody zebrane w przeglądzie PRIME były wykorzystywane przez ekspertów WHO podczas prac grupy roboczej Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE)	<b>Populacja:</b> szczepiona (dzieci) i nieszczepiona <b>Porównane interwencje:</b> PCV10 lub PCV-13 <b>Punkty końcowe:</b> umieralność (z jakiegokolwiek powodu oraz z powodu zapalenia płuc)	<b>Uwzględniono 207 rekordów.</b> Wyniki raportu dla: - immunogenności (64 ramion badań dla PCV-10 i 56 ramion badań dla PCV-13): -zarówno PCV-10, jak i PCV-13 indukują produkcję przeciwciał przeciwko serotypowi 6A i 19A;	6/11



Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
	<p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): 14 baz (EMBASE, PubMed, Biological Abstracts (BA), Pascal Biomed, Global Health, BioAbst/Reports, Reviews, Meetings, Cochrane Library, African Index Medicus (AIM), Western Region Index Medicus (WPRIM), Index Medicus for Eastern Med. Region (IWMER), Index Medicus for South-East Asia Region (IMSEAR), Latin America and Caribbean Health Sciences Info (LILACS), Pan-American Health Org. (PAHO), and, IndiaMed (IndMed)) (1 styczeń 2010 - 31 grudnia 2016)</p>	<p>/inwazyjnej choroby pneumokokowej), zapalenie płuc, nosicielstwo nosowo-gardłowe, inwazyjna choroba pneumokokowa, immunogenność mierzona stężeniami przeciwciał immunoglobuliny G (IgG)</p> <p><b>Metodyka badań:</b> RCT, badania nierandomizowane, badania obserwacyjne, w których współczynniki zapadalności w obrębie danych punktów końcowych porównywane są w okresie przed i po wprowadzeniu szczepionki</p>	<p>- dowody wskazują, że <b>PCV-13 indukuje wyższe miano przeciwciał i u większego odsetka pacjentów w tym dla serotypu 3;</b></p> <p>- nie można wnioskować o klinicznym znaczeniu tych różnic tylko na podstawie poziomu przeciwciał;</p> <p>- brak danych o indukowaniu przedwciał przeciwko serotypowi 3 przez PCV-10;</p> <p>- spadku nosicielstwa (19 ramion badań dla PCV-10 i 14 ramion badań dla PCV-13):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w sytuacji niskiego wyjściowego nosicielstwa serotypu 19A, stosowanie PCV-10 wiązało się ze statystycznie istotnym wzrostem nosicielstwa serotypu 19A w części badań oraz nieistotnym statystycznie wzrostem lub nieistotnym spadkiem nosicielstwa w innych badaniach;</li> <li>- w sytuacji wysokiego wyjściowego nosicielstwa serotypu 19A, stosowanie PCV-10 wiązało się z istotną statystycznie redukcją nosicielstwa serotypu 19A, choć efekty te mogą nie wynikać ze szczepień (mogą wynikać z naturalnych wahań okresowych);</li> <li>- badania PCV-13 wykazały bardziej konsekwentną redukcję nosicielstwa serotypu 19A u dzieci w grupach wiekowych kwalifikowanych do szczepień;</li> <li>- badania dotyczące spadku nosicielstwa serotypu 3 dla obu szczepionek nie są konkluzywne, tj. niektóre pokazują spadek a inne wzrost nosicielstwa tego serotypu;</li> <li>- spadek nosicielstwa dla serotypu 6A był obserwowany w badaniach PCV-10 i PC-13, w badaniu bezpośrednio porównującym szczepionki spadek był większy dla PCV-13 choć bez istotności statystycznej, ponadto spadek był wyraźniejszy w krajach, które wprowadziły do powszechnych szczepień PCV-13;</li> <li>- badania wskazują, że być może PCV-13 ma większy wpływ na ograniczenie nosicielstwa serotypu 6C, podczas gdy po szczepionce PCV-10 obserwowano wzrost</li> </ul>	

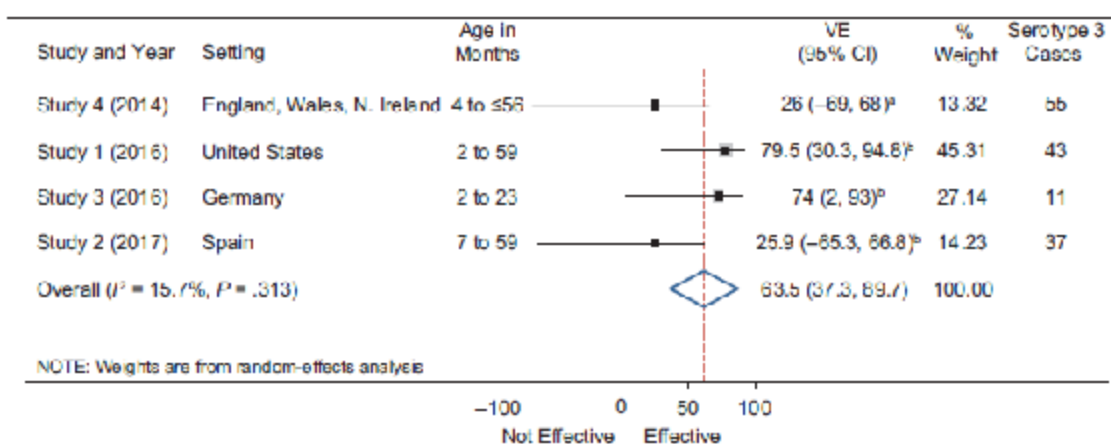
Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			<p>nosiicielstwa tego serotypu w badaniach PCV-10 (jedno badanie z istotną statystycznie różnicą);</p> <p>-wpływu na IChP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-PCV-13 jest skuteczna względem serotypu 19A, podczas gdy w badaniach kliniczno-kontrolnych wykazano pewien efekt PCV-10 na IChP powodowaną serotypem 19A w grupach wiekowych, w których prowadzono szczepienia, ale nie zawsze efekt ten był istotny statystycznie;</li> <li>-wyniki badań dla serotypu 3 w grupach wiekowych, w których prowadzono szczepienia według autorów przeglądu są niewystarczające by porównać PCV-10 i PCV13</li> <li>-brak danych o skuteczności PCV-10 względem serotypu 6A, dane z badań PCV-13 są trudne w interpretacji z uwagi na małą częstość występowania IChP spowodowanego serotypem 6A w grupach szczepionych;</li> <li>-dane dotyczące skuteczności PCV-10 względem IChP spowodowanego serotypem 6C są ograniczone, większość badań PCV-13 wskazuje na znaczący pozytywny wpływ (istotnie statystycznie lub bez istotności statystycznej) na zapadalność na IChP spowodowaną serotypem 6C w grupach szczepionych;</li> <li>-badania analizujące wpływ PCV-10 na IChP powodowaną serotypem 19A na poziomie populacji były <b>mniej konkluzywne</b>;</li> <li>-podczas szczepień <b>PCV-10</b>, w kohortach wiekowych nie kwalifikujących się do szczepień obserwowano <b>wzrost częstości lub brak z mian</b> częstości występowania IChP powodowanej przez serotyp 19A;</li> <li>-skuteczność i wpływ populacyjny na IChP powodowaną przez serotyp 19A <b>zostały stwierdzone</b> zarówno <b>wśród szczepionych, jak i niezaszczepionych kohort</b>, podczas szczepień prowadzonych przy użyciu <b>PCV-13</b>;</li> <li>-PCV-10 nie wpływa na IChP powodowaną serotypem 3 na poziomie populacji, podczas gdy wpływ PCV-13 nie</li> </ul>	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			<p>jest jednoznaczny (niektóre badania wskazują na pozytywny wpływ szczepień PCV-13);</p> <p>PCV-10 nie wpływa na IChP powodowaną serotypem 6A na poziomie populacji, podczas gdy PCV-13 zmniejsza ryzyko IChP w populacji niezaszczepionej;</p> <p>-wpływu na zapalenia płuc (9 ramion badania dla PCV-10 i 27 ramion badań dla PCV-13):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak badań mogących wskazywać na przewagę którejś ze szczepionek w grupie zaszczepionej i niezaszczepionej</li> <li>- autorzy raportu podkreślają znaczną heterogeniczność badań dotyczących zapalenia płuc, w tym definicji punktów końcowych</li> </ul> <p>-wpływ na śmiertelność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dane z badań nie pozwoliły na wiarygodne porównanie szczepionek</li> </ul>	
<p>De Oliviera 2016<sup>12</sup></p> <p>Źródło finansowania: Pan American Health Organization i Sabin Vaccine Institute</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena wpływu skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom na profilaktykę IChP i zapalenia płuc w populacji &lt;5. r.ż. w obszarze Ameryki Południowej</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem):</b> MEDLINE, Web of Science, LILACS, SCOPUS, CENTRAL, rejestry badań klinicznych (2009-styczeń 2016)</p>	<p><b>Populacja:</b> dzieci w wieku do 5 r.ż.</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> PCV13 i PCV10</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> hospitalizacja z powodu zapalenia płuc, zapalenie płuc ocenione radiologicznie z konsolidacją, zgon z powodu zapalenia płuc, pneumokokowe ZOWR, pnemokokowe ZOWR wywołane serotypami szczepionkowymi, zgon z powodu pneumokokowego ZOWR</p> <p><b>Metodyka badań:</b> kohortowe i kliniczno-kontrolne badania obserwacyjne przeprowadzone prospektywnie lub w sposób retrospektywny, badania obserwacyjne, w których współczynniki zapadalności w</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono 22 badania z obszaru Ameryki Południowej.</p> <p>Skuteczność PCV-10 względem IChP ogółem wynosiła od 34,7 do 61% (3 badania). W jednym z badań z Brazylii stwierdzono zwiększenie zapadalności na IChP w grupie 2-59. m.ż. wytłumaczono to zwiększeniem zapadalności na serotypy obecne w PCV-13 a nieobecne w PCV-10 po wprowadzeniu do powszechnych szczepień szczepionki PCV-10. Skuteczność PCV-13 względem IChP ogółem wynosiła 57-66% (2 badania).</p> <p>Skuteczność względem IChP spowodowanym serotypem szczepionkowym wyniosła 83,8% dla PCV-10 (1 badanie) i 75% dla PCV-13 (1 badanie). W jednym badaniu PCV-13 stwierdzona skuteczność nie była istotna statystycznie. W badaniu tym po wprowadzeniu szczepień nie obserwowano zmniejszenia zapadalności na IChP spowodowany serotypem 19A.</p> <p>Skuteczność PCV-10 względem ZOWR wywołanym jakimkolwiek serotypem wynosiła od 13,3% do 62,8% (4 badania). Skuteczność PCV-10 względem ZOWR wywołanym serotypem szczepionkowym wynosiła 77-87,7% (2 badania), natomiast skuteczność</p>	8/11

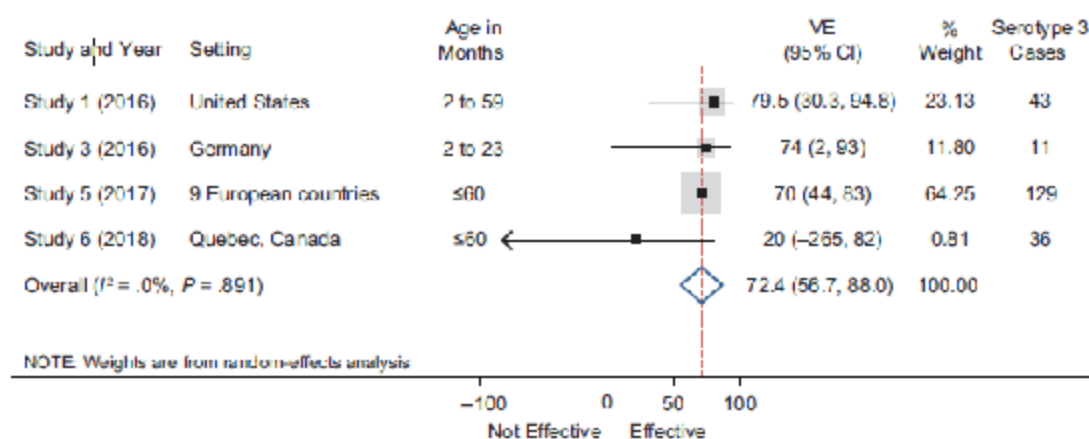
Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
		<p>obrębie danych punktów końcowych porównywane są w okresie przed i po wprowadzeniu szczepionki, randomizowane badania kliniczne</p>	<p>względem zgonu z powodu ZOMR wywołanego jakimkolwiek serotypem od 55,4 do 77,3% (2 badania). Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność PCV-13 względem ZOMR.</p> <p>W badaniach PCV-10 skuteczność względem zapalenia z hospitalizacją wynosiła od 7,4% do 49,3% (4 badania). Skuteczność PCV-13 względem zapalenia płuc z hospitalizacją wyniosła 28,06% w grupie &lt;1. r.ż. i 30,34% w grupie 2 latków (1 badanie). Po odrzuceniu przez autorów przeglądu badań o niskiej wiarygodności skuteczność szczepionek względem zapalenia płuc potwierdzonego radiologicznie z konsolidacją wynosiła 11,9-25,3% w badaniach dla PCV-10 i 8,8-37,8% w badaniach dla PCV-13. Skuteczność PCV-10 względem zapalenia płuc zakończonego zgonem wyniosła 35% do 71,5% (2 badania), a w jednym badaniu stwierdzono brak istotnie statystycznej skuteczności szczepionki PCV-10. Nie oceniono zgonów z powodu zapalenia płuc w żadnym z włączonych badań PCV-13.</p> <p>Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio obie szczepionki wykonano porównanie pośrednie. Wnioski z przeglądu opisano poniżej.</p> <p>Biorąc pod uwagę dostępne dane nie stwierdzono przewagi żadnej ze szczepionek pod względem redukcji hospitalizacji u dzieci. Autorzy stwierdzili brak dostatecznej ilości danych do porównania skuteczności szczepionek pod względem liczby zgonów. Ze względu na zbyt małą ilość danych dotyczących IChP wywołanej przez serotypy 3, 6A i 19A, nie było możliwe wykazanie przewagi żadnej ze szczepionek.</p> <p>Autorzy przeglądu podsumowują, iż nie wykazano przewagi żadnej ze szczepionek nad drugą pod względem: redukcji zapalenia płuc, IChP oraz hospitalizacji u dzieci do 5. r.ż, a przy decyzji dotyczącej finansowania szczepionek w ramach narodowych programów szczepień, należy brać pod uwagę przede wszystkim aspekt finansowy</p>	
<p>Sings 2019<sup>18</sup></p> <p>Źródło finansowania: Pfizer, Inc.</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena bezpośredniego wpływu szczepionki PCV-13 względem serotypu 3 w inwazyjnej chorobie pneumokokowej (IChP) u niemowląt i dzieci &lt;5 r.ż.</p>	<p><b>Populacja:</b> niemowlęta i dzieci &lt;5 r.ż.</p> <p><b>Interwencja:</b> PCV-13</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 6 badań, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 badania kliniczno-kontrolne opublikowane w formie pełnotekstowej oraz 2 badania w formie abstraktów konferencyjnych</li> </ul> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p>	<p>7/11 pkt.</p> <p>Przegląd umiarkowanej jakości</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
	<p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem):</b> PubMed, Embase, Cochrane Library (styczeń 1940-kwiecień 2017)</p>	<p><b>Punkty końcowe:</b> inwazyjna choroba pneumokokowa wywołana przez serotyp 3</p> <p><b>Metodyka badań:</b> kohortowe i kliniczno-kontrolne badania obserwacyjne przeprowadzone prospektywnie lub w sposób retrospektywny, randomizowane badania kliniczne</p>	<p><b>Włączone badania kliniczno-kontrolne</b> charakteryzowały się <b>wysoką jakością w skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS)</b>, z czego jedno z nich otrzymało maksymalną liczbę punktów a pozostałe trzy otrzymały 8 na 9 możliwych punktów.</p> <p>Metaanaliza wyników opublikowanych w artykułach z czasopism recenzowanych, wskazuje na <b>wysoką i istotną statystycznie efektywność szczepionki PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotyp 3</b> na poziomie <b>63,5% (95%CI: 37,3%-89,7%; 4 badania; I<sup>2</sup>=15,7%)</b>. Metaanalizę wyników badań przedstawiono poniżej na Ryc. 1.</p> <p>Analiza wrażliwości uwzględniająca wyniki z badań w formie abstraktów konferencyjnych nie zmieniła wnioskowania głównej analizy i <b>wykazała efektywność szczepienia na poziomie 72,4% (95%CI: 56,7%-88,0%; 4 badania; I<sup>2</sup>=0%; porównaj Ryc. 2 poniżej)</b>.</p> <p><b>Wnioski:</b> Metaanaliza wyników badań obserwacyjnych wskazuje iż <b>PCV-13 skutecznie chroni przed IChP wywołaną serotypem 3 u dzieci w wieku &lt; 5 lat.</b></p>	
<p>*** kluczowe wyniki opisano w odniesieniu do szczepień przeprowadzonych wg schematu szczepienia 2+1</p>				

Ryc. 1. Metaanaliza wyników badań dotyczących efektywności praktycznej PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej serotypem 3 na podstawie wyników opublikowane w artykułach z czasopism recenzowanych (Sings 2019<sup>13</sup>).



Ryc. 2. Metaanaliza dotycząca efektywności praktycznej PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej serotypem 3 uwzględniająca wyniki opublikowane w artykułach z czasopism recenzowanych oraz wyniki z badań opublikowanych w formie abstraktów konferencyjnych (Sings 2019<sup>13</sup>).



## 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań szczepionki PCV-13 oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (■■■■■■).

### **Wyniki przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa PCV-13**

W wyniku systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano randomizowanych, kontrolowanych badań dotyczących skuteczności klinicznej PCV-13 w porównaniu z komparatorami, spełniających predefiniowane kryteria. Wszystkie odnalezione badania kliniczne dotyczyły immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki PCV-13 w porównaniu z PCV-10 lub PCV-7.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 w porównaniu z PCV-10 włączono:

- 4 randomizowane, kontrolowane badania kliniczne dotyczące immunogenności i bezpieczeństwa opisane w 6 publikacjach w czasopiśmie recenzowanym (Carmona Martinez 2019<sup>16</sup>, Odutola 2017<sup>17</sup>, Odutola 2019<sup>18</sup>, Prymula 2017<sup>19</sup>, Temple 2019,<sup>20</sup> Temple 2018<sup>60</sup>);
- 1 randomizowane, kontrolowane badanie, którego wyniki opublikowano wyłącznie na stronie rejestrów badań klinicznych clinicaltrials.gov (NCT01641133<sup>21</sup>);
- 1 nierandomizowane, kontrolowane badanie kliniczne dotyczące immunogenności (Wijmenga-Monsuur 2015<sup>22</sup>).

Ponadto w wyniku systematycznego wyszukiwania w medycznych bazach danych odnaleziono i zakwalifikowano 21 badań dotyczących efektywności praktycznej szczepienia PCV-13, opisanych w 23 publikacjach w czasopiśmie recenzowanym.<sup>71-95</sup>

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych dla szczepionki PCV-13 przedstawiono na Ryc. 3.

Listę publikacji dotyczących randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 w porównaniu z PCV-10 przedstawiono w aneksie 8.9, natomiast listę publikacji wykluczonych, wraz z przyczynami odrzucenia w aneksie 8.10. Listę publikacji dotyczących badań efektywności praktycznej PCV-13, włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 8.11, natomiast publikacji wraz z przyczynami odrzucenia w aneksie 8.12.

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

Ponadto do analizy włączono:

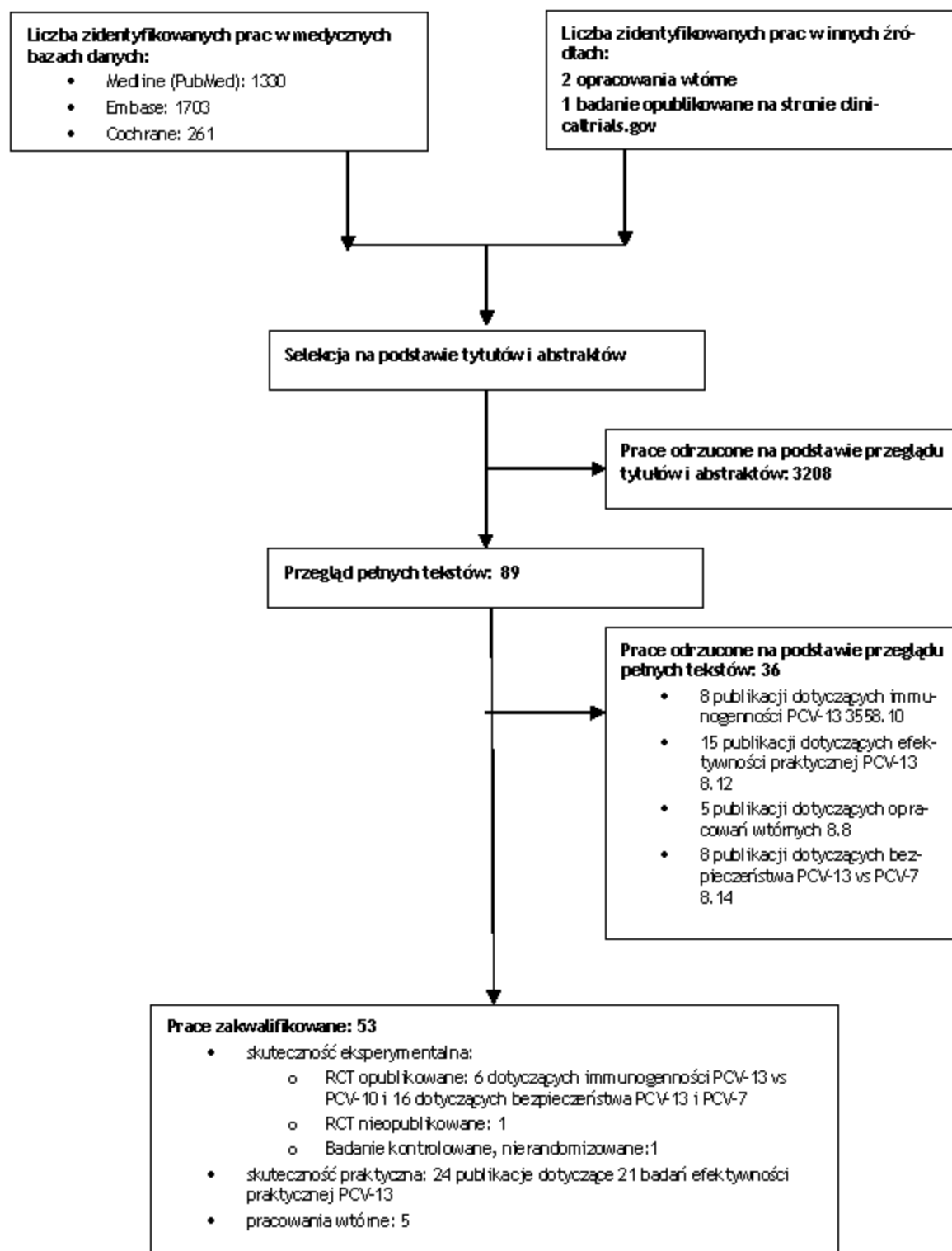
- 16 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych dotyczących porównania bezpieczeństwa PCV-13 z PCV-7, opublikowanych w czasopiśmie recenzowanym;  
23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38

- 3 randomizowane, kontrolowane badania dotyczące skuteczności klinicznej PCV-7 w porównaniu z brakiem szczepienia przeciwko pneumokokom opisane w 8 artykułach z czasopism recenzowanych dotyczących kluczowych dla rejestracji szczepionki badań klinicznych III fazy: NCKP<sup>39,40,41,42</sup>, FinOM<sup>43,44</sup> i O'Brien 2003<sup>45,46</sup> oraz 3 raportach FDA zawierających uzupełnienie danych z badań klinicznych III fazy;<sup>47,48,49</sup>
- 3 randomizowane, kontrolowane badania dotyczące skuteczności klinicznej PCV-10 w porównaniu z brakiem szczepienia przeciwko pneumokokom opublikowanych w 9 czasopismach recenzowanych i 2 raportach z badań klinicznych producenta szczepionki: COMPAS,<sup>50,51</sup> POET,<sup>52,53</sup> FiniIP.<sup>54,55,56,57,58,197,59</sup>

Szczegółowe wyniki przeglądu systematycznego bezpieczeństwa PCV-13 w porównaniu z PCV-7, skuteczności klinicznej PCV-7 w porównaniu z brakiem szczepienia przeciwko pneumokokom i skuteczności klinicznej PCV-10 w porównaniu z brakiem szczepienia przeciwko pneumokokom przedstawiono odpowiednio w aneksie 8.20, 8.21 i 8.22.



Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA).



## 4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

### 4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

#### 4.2.1.1.1 Randomizowane kontrolowane badania kliniczne

*Randomizowane badania dotyczące immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 w porównaniu z PCV-10*

Do przeglądu włączono 5 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, których metodykę przedstawiono w Tab. 9 i Tab. 10. Większość badań przeprowadzono z zaślepieniem wobec obserwatora (Prymula 2017, Odotola 2019, NCT01641133) a jedno badanie bez zaślepienia (Temple 2019). W badaniu Carmona Martinez 2019 zastosowano podwójne zaślepienie wyłącznie w grupach otrzymujących eksperymentalne szczepionki i PCV-10 a w grupie stosującej PCV-13 zaślepienie personelu medycznego poza badaczami. Do wszystkich badań włączono dzieci w wieku 2 mies.

Dwa badania przeprowadzono na terenie Europy, w tym w Polsce (Carmona Martinez 2019, Prymula 2017), pozostałe w Meksyku, Wietnamie i Gambii. Liczba zrandomizowanych dzieci wahała się od ok 460 w badaniu NCT01641133 do ok. 1200 w badaniach Temple 2019 i Odotola 2019. We wszystkich badaniach oceniono immunogenność szczepionek przeciwko pneumokokom, przy czym badania różniły się między sobą pod względem zastosowanych schematów szczepień i szczepionek podawanych równocześnie z immunizacją PCV-13 lub PCV-10 (Tab. 9). We wszystkich włączonych badaniach pierwszą dawkę szczepionek podano niemowlętom w 2. m.ż. W zależności od badania i grupy kolejne dawki podawano co miesiąc lub co dwa miesiące. Dawkę uzupełniającą podawano w 2. roku życia w badaniach Carmona Martinez 2019 i Prymula 2017 oraz przed ukończeniem 1. roku życia w badaniach Temple 2019 i Odotola 2019.

W ramach niniejszej analizy **przedstawiono porównanie immunogenności szczepionek stosowanych w takich samych schematach szczepień w obu grupach tj. 2+1 lub 3+1**. Dane dotyczące porównania immunogenności między niesymetrycznymi schematami szczepień tj. po trzech dawkach cyklu podstawowego PCV-13 vs po dwóch dawkach cyklu podstawowego PCV-10 oraz porównania po dwóch dawkach cyklu podstawowego PCV-13 vs po trzech dawkach cyklu podstawowego PCV-10 nie stanowiły przedmiotu niniejszej analizy i przedstawiono je informacyjnie w aneksie (8.11, 8.16, 8.17). **W zakresie analizy bezpieczeństwa przedstawiono wszystkie dostępne dane, porównując bezpieczeństwo szczepionki PCV-13 z PCV-7 po każdej dawce.**

We wszystkich włączonych badaniach wyniki dotyczące immunogenności dotyczyły populacji *per-protocol*, które obejmowały wszystkich uczestników badania z dostępnymi wynikami testów immunogenności. Jedynie dla badania Temple 2019 dostępne były dodatkowo wyniki analizy immunogenności w populacji ITT. Bezpieczeństwo szczepionek oceniano w populacji dzieci, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki (TCV, ang. *Total Vaccinated Cohort*).

Do analizy włączono grupy, w których stosowano wyłącznie PCV-13 lub PCV-10. Wobec powyższego łączna liczba pacjentów włączonych do przeglądu systematycznego immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 w porównaniu z PCV-10 wyniosła 2 355 (Tab. 11). Z przeglądu wykluczono łącznie 1 866 dzieci, u których stosowano szczepionki eksperymentalne przeciwko pneumokokom w badaniach Carmona Martinez 2019 (N=480), Prymula 2017 (N=288) i

Odotola 2019 (N=600) oraz mieszany cykl szczepienia podstawowego PCV-13/PCV-10 w badaniu NCT01641133 (N=99). Z badania Temple 2019 wykluczono grupę zaszczepioną PCV-10 w 2. i 6. m.ż., dla której dostępne były wyniki wyłącznie po pierwszej dawce (N=202) oraz grupę, u której nie stosowano szczepienia przeciwko pneumokokom w 1. roku życia (N=197), ze względu na brak oceny immunogenności.

#### **4.2.1.1.2 Badania bez randomizacji dotyczące immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10**

Do przeglądu zakwalifikowano jedno kontrolowane badanie bez randomizacji NTR3069 (IIC wg AOTMiT), sponsorowanym przez Ministerstwo Zdrowia Holandii (Tab. 9). Celem badania była ocena immunogenności oraz jakości odpowiedzi immunologicznej u niemowląt na szczepienie za pomocą PCV-13 lub PCV-10 w schemacie 3+1. W badaniu nie przeprowadzono randomizacji do poszczególnych grup. Dzieci urodzone w sierpniu 2011 roku zapraszano do badania do grupy stosującej PCV-13 a dzieci urodzone między wrześniem a listopadem 2011 do grupy PCV-10. Dzieci w grupie PCV-10 otrzymały szczepienie w trakcie regularnych wizyt w placówce medycznej zgodnie z harmonogramem przewidzianym w holenderskim narodowym programie immunizacji. Dzieci włączone do grupy PCV-13 otrzymały szczepienie w trakcie wizyt domowych prowadzonych przez medyczny zespół badawczy, zgodnie z harmonogramem NIP. W obu grupach podawano równolegle szczepionkę wysokoskojarzoną DTaP-IPV-Hib-HepB. Szczepienie PCV-13 i PCV-10 otrzymało po 66 niemowląt.

Tab. 9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 w porównaniu z PCV-10.

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Interwencja Schemat dawkowania (N)	Komparator Schemat dawkowania (N)	Szczepionki podawane równolegle	Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania ‡	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
<b>Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne</b>								
Carmona /Martinez 2019 <sup>16</sup>	Czechy (13), Niemcy (17), Polska (7), Hiszpania (6)	zdrowe niemowlęta urodzone po 36 tyg. ciąży (951)	2 grupy, otrzymujące szczepionki w 2., 3., 4. i 12-15 m.ż. (3+1):  - 11vPCV-10 (240) - 12vPCV-10 (240)	2 grupy otrzymujące szczepionki w 2., 3., 4. i 12-15 m.ż. (3+1):  - PCV-10 (230) - PCV-13 (241)	DTPa-HBV-IPV/Hib), w Hiszpani dodatkowo MenC-TT	w grupie PCV-10: 1,7% po szczepieniu podstawowym i 0,9% po szczepieniu uzupełniającym  w grupie PCV-13: 2,5% po szczepieniu podstawowym i 0,4% po szczepieniu uzupełniającym	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1:1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby w grupach PCV-10 i zaślepione wyłącznie dla personelu medycznego poza badaczami w grupie PCV-13	II A
Prymula 2017 <sup>19</sup>	Czechy (10), Niemcy (5), Polska (6), Szwecja (3)	zdrowe niemowlęta urodzone po 36 tyg. ciąży (576)	2 grupy, otrzymujące szczepionki w 2., 3., 4. i 12-15 m.ż. (3+1):  - PCV-10/dPly/PhD-10 w (146) - PCV-10/dPly/PhD-30 (142)	2 grupy, otrzymujące szczepionki w 2., 3., 4. i 12-15 m.ż. (3+1):  - PCV-10 (145) - PCV-13 (142)**	DTPa-HBV-IPV/Hib	w grupie PCV-10: 3,4% po szczepieniu podstawowym  w grupie PCV-13: 1,4% po szczepieniu podstawowym	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1:1:1), zaślepione wobec obserwatora	II A

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Interwencja Schemat dawkowania (N)	Komparator Schemat dawkowania (N)	Szczepionki podawane równoległe	Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania‡	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
Odutola 2017 <sup>17</sup> Odutola 2019 <sup>18</sup>	Gambia (1)	zdrowe niemowlęta (1200)	4 grupy, otrzymujące szczepionki w 2., 3. i 4 m.ż., bez dawki uzupełniającej (3+0):  - PCV-10 / dPly / PhtD-10 (200) - PCV-10 / dPly / PhtD-30 (200) - PCV-10 (200) - PCV-13 (200)	2 grupy, otrzymujące szczepionki w 2. i 4. m.ż. i szczepienie uzupełniające w 9 m.ż. (2+1):  - PCV-10 / dPly / PhtD-30 (200) - PCV-10 (200)	DTPw-HBV/Hib, OPV, przeciwko żółtej febrze, odrze	w grupie PCV-10 3+0: 3%,  w grupie PCV-13: 5%  w grupie PCV-10 2+1: 3%	jednoośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1:1:1:1) zaślepienie wobec obserwatora	II A
Temple 2019 <sup>20</sup> Temple 2018 <sup>60</sup>	Wietnam (1)	zdrowe niemowlęta urodzone po 36 tyg. ciąży (1201)	4 grupy otrzymujące PCV-10 w schematach:  - 3+1: 2., 3., 4. i 9,5 m.ż. (152) - 3+0: 2., 3., 4. m.ż. (149) - 2+1: 2., 4. i 9,5 m.ż. (250) - 2+0: 2. i 6. m.ż. (202)	2 grupy:  - PCV-13 w schemacie 2+1: 2., 4. i 9,5 m.ż. (251) - brak szczepienia podstawowego przeciwko pneumokokom w 1. roku życia, PCV-10 w 18. i 25 m.ż. (197)	DTaP-IPV-Hib-HepB, przeciwko odrze i różyczce	5% włączonych pacjentów do badania nie otrzymało dawki uzupełniającej, 8% włączonych do badania wypadło z obserwacji przed ukończeniem 18 m.ż.	jednoośrodkowe, otwarte badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 3:3:5:4:5:4)	II A

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Interwencja Schemat dawkowania (N)	Komparator Schemat dawkowania (N)	Szczepionki podawane równoległe	Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania‡	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
NCT01641133 <sup>21</sup>	Meksyk (3)	zdrowe niemowlęta (457) <sup>†</sup>	2 grupy, otrzymujące szczepionki w schemacie 2+1:  - PCV-10 w 2. m.ż., PCV-13 w 4. m.ż., szczepienie uzupełniające PCV-10 w 12.-15 m.ż. (99) - PCV-13 w 2. i 4. m.ż., szczepienie uzupełniające PCV-10 w 12.-15. m.ż. (98)	PCV-10 w 2., 4. i 12.-15. m.ż. (97)	bd	w grupie otrzymujących PCV-10 i PCV-13 w szczepieniu podstawowym: 9%  w grupie otrzymujących PCV-13 w szczepieniu podstawowym: 8%  w grupie otrzymujących PCV-10 w szczepieniu podstawowym: 10%	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1:1), zaślepienie wobec obserwatora	II A
<b>Badania kliniczne z grupą kontrolą bez randomizacji</b>								
NTR3069 (Wijmenga-Monsuur 2015 <sup>22</sup> )	Holandia (1)	zdrowe niemowlęta	PCV-13 w 2., 3., 4. i 11. m.ż. (66)	PCV-10 w 2., 3., 4. i 11. m.ż. (66)	DTPa-HBV-IPV/Hib	W grupie otrzymujących PCV-13 po szczepieniu uzupełniającym: 1,5%  W grupie otrzymujących PCV-10: 0%	jednoośrodkowe badanie kliniczne bez randomizacji	II C

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Interwencja Schemat dawkowania (N)	Komparator Schemat dawkowania (N)	Szczepionki podawane równolegle	Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania‡	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
<p>‡ dotyczy grup, które zakwalifikowano do przeglądu systematycznego</p> <p>* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 7)</p> <p>** jeden pacjent został włączony do badania, ale nie otrzymał żadnej dawki szczepionki</p> <p>† suma liczby pacjentów przydzielonych do poszczególnych grup nie odpowiada liczbie pacjentów włączonych do badania. Spośród włączonych pacjentów 5 nie otrzymało badanych szczepionek. Ponadto przed randomizacją wykluczono z badania 157 pacjentów z jednego z ośrodków z powodu niewystarczającej liczby personelu medycznego biorącego udział w badaniu i 1 pacjenta z innego ośrodka z powodu nieważnego formularza świadomej zgody.</p> <p>11vPCV-10 - eksperymentalna 11-walentna szczepionka przeciwko pneumokokom zawierająca 10 serotypów jak w szczepionce PCV-10 oraz serotyp 19A skoniugowany z CRM97</p> <p>12vPCV-10 - eksperymentalna 12-walentna szczepionka przeciwko pneumokokom zawierająca 10 serotypów jak w szczepionce PCV-10 oraz serotypy 19A i 6A skoniugowane z CRM97</p> <p>BCG - szczepionka przeciwko gruźlicy</p> <p>DTPa-HBV-IPV/Hib - skojarzona szczepionkami przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi (aceluralna), polio, <i>H. influenzae</i> typu B, zapaleniu wątroby typu B</p> <p>DTPw-HBV/Hib - skojarzona szczepionkami przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi (pełnokomórkowa), <i>H. influenzae</i> typu B, zapaleniu wątroby typu B</p> <p>HepB - szczepionka przeciwko zapaleniu wątroby typu B</p> <p>MenC-TT - szczepionka przeciwko meningokokom grupy C sprzężona z toksoidem tężcowym</p> <p>OPV - doustna szczepionka przeciwko polio</p> <p>PCV-10/dPly/PhtD-10 - eksperymentalna 10-walentna szczepionka przeciwko pneumokokom zawierająca 10 serotypów jak w szczepionce PCV-10 oraz 10 µg toksoidu pneumolizyny i białka triady histydynowej</p> <p>PCV-10/dPly/PhtD-30 - eksperymentalna 10-walentna szczepionka przeciwko pneumokokom zawierająca 10 serotypów jak w szczepionce PCV-10 oraz 30 µg toksoidu pneumolizyny i białka triady histydynowej</p> <p>PPSV-23 - 23-walentna szczepionka polisacharydowa przeciwko pneumokokom</p>								

Tab. 10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 w porównaniu z PCV-10 - ciąg dalszy.

Badanie	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności i próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
<b>Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne</b>					
Carmona /Martinez 2019	opisane	tak	<i>non-inferiority*</i>	per-protocol	GlaxoSmithKline Biologicals SA
NCT01641133	bd	bd	brak	per-protocol	GlaxoSmithKline Biologicals SA
Odutola 2017 Odutola 2019	opisane	tak	<i>superiority†</i>	per-protocol	GlaxoSmithKline Biologicals SA
Prymula 2017	opisane	tak	<i>non-inferiority**</i>	per-protocol	GlaxoSmithKline Biologicals SA
Temple 2019	opisane	tak	<i>non-inferiority††</i>	per-protocol intention-to-treat	National Health and Medical Research Council of Australia, Bill and Melinda Gates Foundation, GlaxoSmithKline Biologicals SA
<b>Badania kliniczne z grupą kontrolną bez randomizacji</b>					
NTR3069	opisane	tak	brak	per-protocol	National Institute of Health and the Environment
<p>* dotyczy porównania immunogenności szczepionek eksperymentalnych (11vPCV-10 i 12vPCV-10) z PCV-10 oraz z PCV-13  ** dotyczy porównania immunogenności szczepionek eksperymentalnych (PCV-10/ dPly/ PhtD-30 i PCV-10/ dPly/ PhtD-10) z PCV-10 oraz z PCV-13  † dotyczy porównania szczepionek eksperymentalnych (PCV-10/ dPly/ PhtD-30 i PCV-10/ dPly/ PhtD-10) podanych w schemacie 3+0  †† dotyczy porównania szczepienia PCV-13 stosowanej w schemacie 2+1 z PCV-10 stosowanej w schemacie 3+1</p>					



**Tab. 11. Podsumowanie głównych celów randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 w porównaniu z PCV-10 oraz grupy z poszczególnych badań, które włączono do przeglądu.**

Badanie	Cel badania	Grupy włączone do przeglądu systematycznego immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-10 (N)
Carmona Martínez 2019	Porównanie immunogenności i bezpieczeństwa eksperymentalnych szczepionek przeciwko pneumokokom z PCV-10 i PCV-13, stosowanych w schemacie 3+1.	Szczepienie w 2., 3., 4. i 12-15 m.ż. (3+1): - PCV-10 (230) - PCV-13 (241)
Prymula 2017	Porównanie bezpieczeństwa i immunogenności eksperymentalnych szczepionek przeciwko pneumokokom z PCV-10 i PCV-13, stosowanych w schemacie 3+1.	Szczepienie w 2., 3., 4. i 12-15 m.ż. (3+1): - PCV-10 (145) - PCV-13 (142)
Odutola 2019	Porównanie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionek eksperymentalnych przeciwko pneumokokom, PCV-10 i PCV-13 stosowanych w schemacie 3+0 ze szczepionką eksperymentalną przeciwko pneumokokom i PCV-10 w schemacie 2+1.	Szczepienie w 2., 3. i 4 m.ż., bez dawki uzupełniającej (3+0): - PCV-10 (200) - PCV-13 (200)  Szczepienie w 2. i 4. m.ż. i szczepienie uzupełniające w 9 m.ż. (2+1): - PCV-10 (200)
Temple 2019	Porównanie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki PCV-10 stosowanej w schemacie 2+1 i 3+1 ze szczepionką PCV-13 stosowaną w schemacie 2+1.	Cała populacja włączona do badania (1201) tj. szczepienie : - PCV-10: 2., 3., 4. i 9,5 m.ż. (2+1, 152); 2., 3., 4. m.ż. (3+0, 149), 2., 4. i 9,5 m.ż. (2+1, 250) - PCV-13: 2., 4. i 9,5 m.ż. (2+1, 251)
NCT01641133	Porównanie bezpieczeństwa i immunogenności mieszanych schematów szczepień przeciwko pneumokokom z zastosowaniem PCV-10/PCV-13 w jednym cyklu ze szczepieniem zrealizowanym wyłącznie za pomocą PCV-10.	- PCV-13 w 2. i 4. m.ż. (98) - PCV-10 w 2., 4. (97)
SUMA		PCV-13: 932 zrandomizowanych dzieci PCV-10: 1423 zrandomizowanych dzieci <b><u>Łącznie: 2 355</u></b>

## 4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

### 4.2.1.2.1 Randomizowane kontrolowane badania kliniczne

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie przedstawione zostały w Tab. 12 i Tab. 13. Badania Carmona Martínez 2019, Odutola 2019 i Prymula 2017 charakteryzowały się najniższym ryzykiem błędu, natomiast badanie Temple 2019 i NCT01641133 uzyskały niższe oceny wiarygodności. Żadne z badań włączonych do analizy nie charakteryzowało się wysokim ryzykiem błędu systematycznego.

**Tab. 12. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych, dotyczących immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 w porównaniu z PCV-10 włączonych do analizy.**

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie
Carmona Martinez 2019	Pacjenci byli randomizowani poprzez scentralizowany interaktywny system internetowy (IWRS) w stosunku 1:1:1:1.	Zastosowano randomizację z wykorzystaniem IWRS, co umożliwiło prawidłowe ukrycie kodu alokacji.	Badanie podwójnie zaślepienie w grupach stosujących szczepionki PCV-10. W grupie PCV-13 badanie było zaślepienie wyłącznie dla personelu medycznego. Ze względu na inny wygląd szczepionki PCV-13 badacze byli świadomi jaką szczepionkę podano.	Badanie podwójnie zaślepienie w grupach stosujących szczepionki PCV-10 i odślepienie wyłącznie dla badaczy w grupie PCV-13.	Dla każdej z grup w publikacji źródłowej przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.
NCT01641133	Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1:1. Brak danych o metodzie randomizacji.	Bd	W okresie szczepienia podstawowego badanie prowadzono z zaślepieniem obserwatora w okresie szczepienia uzupełniającego jako badanie otwarte.	W okresie szczepienia podstawowego szczepieni i osoby odpowiedzialne za ocenę dowolnego punktu końcowego nie były świadome jaka szczepionka została podana.	Dla każdej z grup w publikacji źródłowej przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie
Odutola 2017 Odutola 2019	Pacjenci byli randomizowani poprzez scentralizowany interaktywny system internetowy (ISBIR) w stosunku 1:1:1:1:1	Zastosowano randomizację z wykorzystaniem IWRS, co umożliwiło prawidłowe ukrycie kodu alokacji.	Badanie przeprowadzono z zaślepieniem obserwatora (opiekunów dzieci, personelu zaangażowanego w gromadzenie, przetwarzanie i analizę danych). Ze względu na różnice w wyglądzie szczepionek ich przygotowanie i podanie przeprowadził upoważniony personel medyczny, który nie uczestniczył w żadnym innym etapie badania.	Osoby otrzymujące szczepionkę, oceniające punkty końcowe badania oraz personel laboratoryjny nie byli świadomi podanej szczepionki.	Dla każdej z grup w publikacji źródłowej przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.
Prymula 2017	Pacjenci byli randomizowani poprzez scentralizowany interaktywny system internetowy (IWRS) w stosunku 1:1:1:1.	Zastosowano randomizację z wykorzystaniem IWRS, co umożliwiło prawidłowe ukrycie kodu alokacji.	Ze względu na inny wygląd szczepionki PCV-13 badacze byli świadomi jaką szczepionkę podano. Osoby otrzymujące szczepionkę, oceniające punkty końcowe oraz personel laboratoryjny nie byli świadomi podanej szczepionki. Upoważniony personel medyczny, który nie odgrywa innej roli w badaniu, przygotowywał i podawał szczepionki.	Osoby otrzymujące szczepionkę, oceniające punkty końcowe badania oraz personel laboratoryjny nie byli świadomi podanej szczepionki. Upoważniony personel medyczny, który nie odgrywa innej roli w badaniu, przygotowywał i podawał szczepionki.	Dla każdej z grup w publikacji źródłowej przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie
Temple 2019	Pacjenci byli randomizowani poprzez wygenerowaną komputerowo listę liczb losowych w stosunku 3:3:5:4:5:4)	Przypisanie do grupy umieszczano w zapieczętowanej kopercie, którym nadano kolejne numery. Otwarcie koperty nastąpiło po podpisaniu świadomej zgody i spełnieniu kryteriów włączenia.	Ze względu na różny harmonogram podawania szczepionek w poszczególnych grupach badanie nie było zaślepienie wobec personelu medycznego i uczestników badania.	Personel laboratoryjny był zaślepiony. Próbkę laboratoryjną oznaczono numerem identyfikacyjnym, który uniemożliwiał identyfikację grupy badanej.	Dla każdej z grup w publikacji źródłowej przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły.	Badanie miało dwa główne cele. W publikacji opisano wyniki dotyczącego jednego z nich, dotyczącego immunogenności. Publikacja pozostałych wyników jest przewidziana w przyszłości.

Tab. 13. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędów systematycznych wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie
Carmona Martinez 2019	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
NCT01641133	nieznane	nieznane	niskie	niskie	nieznane	niskie
Odutola 2019	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Prymula 2017	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Temple 2019	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie

#### 4.2.1.2.2 Kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji

Ocenie poddano 1 odnalezione badanie NTR3069 (IIC wg klasyfikacji AOTM), przeprowadzone na terenie Holandii. Badanie charakteryzowało się dobrą jakością i otrzymało 8 punktów na 9 możliwych (Tab. 15). Obniżenie punktacji w badaniu wynikało z doboru pacjentów do grupy kontrolnej, których zapraszano z większego obszaru niż do grupy interwencji (Tab. 14).

**Tab. 14. Jakość badania klinicznego bez randomizacji NTR3069 zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale.**

Pytanie	Badanie NTR3069	
Dobór pacjentów 1	A *	Tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (odwołanie do dokumentacji medycznej, badanie w celu kwalifikacji do szczepienia).
Dobór pacjentów 2	A *	Tak, do badania włączono wszystkie kwalifikujące się przypadki w zdefiniowanym czasie i regionie Holandii.
Dobór pacjentów 3	B	Ze względu na większe utrudnienie rekrutacji do grupy stosującej PCV-10 obszar, z którego pochodzili z dzieci był większy w porównaniu z obszarem, z którego pochodzili dzieci przypisywane do grupy PCV-13.
Dobór pacjentów 4	A *	Dzieci w wieku 4-6 mies., które otrzymały DTaP-IPV-Hib- HepB i PCV-10 zgodnie ze holenderskim programem szczepień (3+1).
Czynniki zakłócające 1	A **	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem stanu zdrowia, czynników środowiskowych, karmienia piersią.
Ekspozycja 1	A *	Wiarygodna dokumentacja.
Ekspozycja 2	A *	Tak.
Ekspozycja 3	A *	Tak.

**Tab. 15. Podsumowanie oceny jakości badania klinicznego bez randomizacji NTR3069 zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale.**

Badanie	Dobór pacjentów	Czynniki zakłócające	Ekspozycja
NTR3069	**	*	*****

#### 4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

##### 4.2.1.3.1 Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne

*Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne dotyczące immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10.*

Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach włączonych do przeglądu zestawiono w Tab. 16. Kryteria te były zbliżone we wszystkich badaniach. Kwalifikowano niemowlęta w dobrym ogólnym stanie zdrowia, bez chorób przewlekłych bez niedoborów immunologicznych, reakcji nadwrażliwości/ alergii na jakikolwiek składnik szczepionek oraz bez stwierdzonych zaburzeń neurologicznych lub napadów drgawkowych w wywiadzie.

**Tab. 16. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.**

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Badania włączone do przeglądu immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-10</b>		
<b>Carmona Martinez 2019</b>	niemowlęta w wieku od 6. do 12. tygodnia życia (42-90 dni) w momencie podania pierwszej dawki szczepionki; dobry stan zdrowia dziecka potwierdzony w wywiadzie i badaniem lekarskim; dzieci urodzone po co najmniej 36 tygodniach ciąży.	dzieci wymagające intensywnej opieki medycznej; otrzymanie dawki/dawek szczepionek ocenianych w badaniu w trakcie 30 dni poprzedzających włączenie do badania lub planowanie ich przyjęcia w czasie badania; długotrwałe przyjmowanie leków immunosupresyjnych lub innych leków wpływających na system odpornościowy; potwierdzone lub podejrzewane zaburzenia odporności lub stan obniżonej odporności, na podstawie wywiadu lub badania fizykalnego; skłonności do występowania zaburzeń odporności w rodzinie; duże wady wrodzone lub poważne choroby przewlekłe, włączając zespół Kawasaki; jakiegokolwiek zaburzenia neurologiczne lub napady drgawkowe w wywiadzie.
<b>Prymula 2017</b>	niemowlęta w wieku od 6. do 14. tygodnia życia (42-90 dni) w momencie podania pierwszej dawki szczepionki; dobry stan zdrowia dziecka potwierdzony w wywiadzie i badaniem lekarskim; dzieci urodzone po co najmniej 36 tygodniach ciąży.	dzieci wymagające intensywnej opieki medycznej; otrzymanie dawki/dawek szczepionek ocenianych w badaniu w trakcie 30 dni poprzedzających włączenie do badania lub planowanie ich przyjęcia w czasie badania; długotrwałe przyjmowanie leków immunosupresyjnych lub innych leków wpływających na system odpornościowy; potwierdzone lub podejrzewane zaburzenia odporności lub stan obniżonej odporności, na podstawie wywiadu lub badania fizykalnego; podanie lub planowane podanie szczepionki nie przewidzianej w protokole badania na 30 dni przed i 30 dni po podaniu badanej szczepionki, z wyjątkiem szczepionki przeciwko grypie; skłonności do występowania zaburzeń odporności w rodzinie; nadwrażliwość na jakąkolwiek wcześniej podaną szczepionkę w wywiadzie; ostra choroba i/lub gorączka w momencie włączenia do badania; duże wady wrodzone lub poważne choroby przewlekłe; stosowanie od narodzin immunoglobulin i/lub produktów krwiopochodnych lub planowane podane w czasie podstawowego cyklu szczepienia i 3 mies. przed i 1 mies. po cyklu uzupełniającym; jakiegokolwiek zaburzenia neurologiczne lub napady drgawkowe w wywiadzie.
<b>Odutola 2017 Odutola 2019</b>	wiek od 8 do 10 tyg. w momencie otrzymania pierwszej dawki; dobry stan zdrowia potwierdzony na podstawie wywiadu	stosowanie jakiegokolwiek badanego lub niezarejestrowanego produktu (leku lub szczepionki) innego niż badane szczepionki w ciągu 30 dni poprzedzających otrzymanie pierwszej dawki lub planowanie ich stosowania w czasie trwania badania;

	<p>lekarskiego i badania klinicznego przed przystąpieniem do badania.</p>	<p>przewlekłe stosowanie (&gt; 14 dni) leków immunosupresyjnych lub innych leków wpływających na odpowiedź immunologiczną w ciągu 6 mies. przed otrzymaniem pierwszej dawki szczepionki; występowanie wszelkich schorzeń, które stanowią przeciwwskazanie do rutynowej immunizacji; planowane podanie lub podanie szczepionki nieprzewidziane protokołem badania 30 dni przed lub 30 dni po każdej planowanej dawce w badaniu; poprzednie szczepienie przeciwko <i>S. pneumoniae</i>; niedobory odporności; niedożywienie; reakcje nadwrażliwości na szczepionkę lub jej składniki w wywiadzie; zaburzenia neurologiczne lub drgawki w wywiadzie; ostra choroba lub gorączka w momencie włączenia do badania (<math>\geq 37,5</math> °C); podanie immunoglobulin lub jakichkolwiek produktów krwiopochodnych w ciągu 3 mies. poprzedzających otrzymanie pierwszej dawki lub planowane podanie w okresie badania.</p>
<b>Tepmle 2019</b>	<p>zdrowe niemowlęta urodzone po <math>\geq 36</math> tyg. ciąży; wiek pomiędzy 2 mies. a 2 mies. i 2 tyg.; zamieszkanie na obszarze objętym badaniem przez kolejne 22 mies.</p>	<p>alergia na jakiegokolwiek składnik szczepionki lub reakcja anafilaktyczna w przeszłości po jakiegokolwiek szczepionce; zaburzenia odporności; zakażenie wirusem HIV u matki; trombocytopenia lub zaburzenia krzepnięcia krwi; stosowanie leczenia immunosupresyjnego; stosowanie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych lub planowane ich stosowania w czasie trwania badania; ciężka wada wrodzona wymagająca stałej opieki medycznej; przewlekła lub postępująca choroba w wywiadzie; zaburzenia napadowe; ICHP, inwazyjna choroba meningokokowa, choroba powodowana przez <i>H. influenzae</i> typu b, tężec, odra, krztusiec lub błonica w wywiadzie; otrzymanie jakiegokolwiek szczepionek przewidzianych w 2 miesiącu życia wg narodowego programu szczepień lub planowane podanie szczepionki pięciowalentnej DTwP-HepB-Hib (Quinvaxem).</p>
<b>NCT01641133</b>	<p>zdrowe niemowlęta urodzone po <math>\geq 36</math> tyg. ciąży; wiek 6-12 tygodni w momencie podania pierwszej dawki cyklu podstawowego.</p>	<p>stosowanie jakiegokolwiek badanego lub niezarejestrowanego produktu (leku lub szczepionki) innego niż badane szczepionki w ciągu 30 dni poprzedzających otrzymanie pierwszej dawki lub planowanie ich stosowania w czasie trwania badania; długotrwałe przyjmowanie leków immunosupresyjnych lub innych leków wpływających na system odpornościowy od czasu narodzin; potwierdzone lub podejrzewane zaburzenia odporności lub stan obniżonej odporności, na podstawie wywiadu lub badania fizykalnego; nadwrażliwość na jakąkolwiek wcześniej podaną szczepionkę w wywiadzie; poważne wady wrodzone lub ciężka przewlekła choroba; napady padaczkowe lub postępująca choroba neurologiczna; stosowanie immunoglobulin i/lub produktów krwiopochodnych od urodzenia lub planowane ich stosowanie podczas badania; ostra choroba lub gorączka w momencie włączenia;</p>



		wcześniejsze lub planowane szczepienie podczas badania dowolną szczepionką przedwko pneumokokom.
--	--	--

#### 4.2.1.3.2 Kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji

Tab. 17. Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci do badania klinicznego bez randomizacji NTR3069, dotyczącego porównania PCV-13 z PCV-10.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
NTR3069	zdrowe niemowlęta, spełniające kryteria kwalifikacji do szczepienia; dzieci przypisane do grupy stosującej PCV-13: wiek 2 mies. ( $\pm$ 2 tyg.), które nie otrzymały żadnej szczepionki w ramach holenderskiego narodowego planu immunizacji; dzieci przypisane do grupy PCV-10: wiek 4-6 mies., które rozpoczęły czterodawkowe (3+1) szczepienie podstawowe DTaP-IPV-Hib-HepB i PCV-10 zgodnie z holenderskim narodowym planem immunizacji.	dzieci przypisane do grupy stosującej PCV-13: wcześniejsze szczepienie PCV-7 lub PCV-10; dzieci przypisane do grupy PCV-10: wcześniejsze szczepienie PCV-7 lub PCV-13;  ponadto dla obu grup: szczepienie według harmonogramu innego niż 3+1; poważna choroba wymagająca opieki medycznej, która może zakłócać wyniki badania; znana lub przewidywana alergia/nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionek; zaburzenia odporności; przyjmowanie produktów osocza w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania; krowawienia; dzieci urodzone w <37 tyg. ciąży.

### 4.2.1.4 Opis populacji

#### 4.2.1.4.1 Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne

*Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne dotyczące immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10.*

Badania włączone do porównania immunogenności PCV-13 z PCV-10 różniły się między sobą pod względem rasy włączonych do badania dzieci Tab. 18. Badanie Carmona Martinez 2019 i Prymula 2017 dotyczyło dzieci rasy białej. W pozostałych badaniach nie podano szczegółowej charakterystyki włączonych niemowląt. Niemniej jednak lokalizacja, w której przeprowadzono poszczególne badania może z dużym prawdopodobieństwem wskazywać, że dotyczą one rasy czarnej (Oduola 2019), rasy azjatyckiej (Temple 2019) oraz dzieci pochodzących z państwa latynoamerykańskiego (NCT01641133). Pod względem pozostałych czynników nie wykazano istotnych różnic pomiędzy populacjami z poszczególnych badań.

Tab. 18. Porównanie charakterystyki pacjentów z randomizowanych, kontrolowanych badań włączonych do oceny immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10.

Badanie	Grupa	N	płeć męska n (%)	Średni wiek w mo- mencie podania 1. dawki; mies. (SD)	Średnia masa w momencie włą- czenia, kg (SD)	Rasa			
						Biała %	Azjatycka %	Czarna %	Inna %
Carmona Mar- tinez 2019	PCV-13 (szcze- pienie podsta- wowe)	241	120 (49,8)	8.6 (1.54)*	-	235 (97.5)	-	-	-
	PCV-10 (szcze- pienie podsta- wowe)	230	117 (50,9)	8.7 (1.62)*	-	235 (97.5)	-	-	-
	PCV-13 (szcze- pienie uzupeł- niające)	234	118 (50,4)	12.3 (0.63)*	-	228 (97.4)	-	-	-
	PCV-10 (szcze- pienie uzupeł- niające)	222	115 (51,8)	12.4 (0.61)*	-	220 (99.1)	-	-	-
Prymula 2017	PCV-13 (szcze- pienie podsta- wowe)	142	76 (53.5)	10.2 (2.6)*	-	141 (99.3)	-	-	-
	PCV-10 (szcze- pienie podsta- wowe)	145	75 (51.7)	10.1 (2.6)*	-	144 (99.3)	-	-	-
	PCV-13 (szcze- pienie uzupeł- niające)	140	75 (54,0)	12,3 (0,6)*	-	139 (99,0)	-	-	-

Badanie	Grupa	N	płeć męska n (%)	Średni wiek w mo- mencie podania 1. dawki; mies. (SD)	Średnia masa w momencie włą- czenia, kg (SD)	Rasa			
						Biała %	Azjatycka %	Czarna %	Inna %
	PCV-10 (szcze- pienie uzupeł- niające)	140	74 (53,0)	12,3 (0,6)*	-	140 (100)	-	-	-
Odutola 2017 Odutola 2019	PCV-13 (3+0)	200	97 (48)	8,5 (0,7)*	5,2 (0,6)	-	-	-	-
	PCV-10 (3+0)	200	97 (48)	8,4 (0,6)*	5,2 (0,6)	-	-	-	-
	PCV-10 (2+1)	200	103 (52)	8,5 (0,7)*	5,2 (0,6)	-	-	-	-
Temple 2019	PCV-10 (3+1)	152	86 (57)	-	3,234 (0,42)**	-	-	-	-
	PCV-10 (3+0)	149	76 (51)	-	3,212 (0,35)**	-	-	-	-
	PCV-10 (2+1)	250	115 (46)	-	3,234 (0,41)**	-	-	-	-
	PCV-13 (2+1)	251	124 (49)	-	3,199 (0,36)**	-	-	-	-
NCT01641133	PCV-13	98	45 (46)	7,4 (1,6)*	-	-	-	-	-
	PCV-10	97	42 (43)	7,4 (1,3)*	-	-	-	-	-
* tyg. (SD) ** masa urodzeniowa † grupy, które otrzymały szczepienie podstawowe odpowiednio PCV-13 i PCV-10 bez dawki przypominającej PPSV-23									

#### 4.2.1.4.2 Kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji

Charakterystykę niemowląt włączonych do kontrolowanego badania klinicznego bez randomizacji NTR3069 zestawiono w Tab. 19. Niemowlęta włączone do obu grup nie różniły się pod względem wyjściowej charakterystyki.

**Tab. 19. Porównanie charakterystyki pacjentów z kontrolowanego badania bez randomizacji, NTR3069, dotyczącego porównania immunogenności PCV-13 z PCV-10.**

Parametr	PCV-13	PCV-10
N	66	66
płeć męska, n (%)	41 (62)	33 (50)
Średnia masa urodzeniowa, kg (SD)	3,578 (0,458)	3,636 (0,471)
Wiek ciążowy, tyg. (SD)	39,6 (1,3)	39,8 (1,2)
Wiek w momencie otrzymania 1. dawki, mies. (SD)	1,9 (0,12)	2,0 (0,17)
Odsetek dzieci z rodzeństwem w wieku < 5 lat, %	40,9	50

## 4.2.1.5 Opis punktów końcowych

### 4.2.1.5.1 Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne

*Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne dotyczące immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10.*

Według wytycznych WHO rejestracja każdej nowej szczepionki przeciwko pneumokokom oparta jest na porównaniu odpowiedzi immunologicznej (immunogenności) nowej szczepionki i szczepionki PCV-7, której skuteczność kliniczną wcześniej potwierdzono.<sup>61,62</sup>

Minimalne stężenie ochronne przeciwciał, uznane za chroniące przed IChP, określono na podstawie zbiorczej analizy danych z badań klinicznych skuteczności PCV-7 i eksperymentalnej 9-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV-9). Zgodnie z wytycznymi WHO, za minimalne stężenie ochronne przeciwciał uznano stężenie swoistych przeciwciał w surowicy  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  dla poszczególnych typów serologicznych mierzone standardową metodą ELISA (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*), opracowaną przez WHO.<sup>61,63</sup> Stężenie przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym w osoczu oznaczane metodą ELISA III generacji o większej czułości (tj. 22F-ELISA)  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  zostało uznane jako równorzędne ze stężeniem ochronnym  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  oznaczonym w standardowym teście ELISA.<sup>64</sup> Minimalne stężenie ochronne przeciwciał skorelowane jest z skutecznością kliniczną szczepionki przeciwko IChP.<sup>61,65,108</sup>

Według WHO do pełnej oceny immunogenności poszczepiennej szczepionek przeciwko pneumokokom poza oznaczeniami ilościowymi rekomendowane są oznaczenia jakościowe. Rekomendowanym przez WHO testem jakościowej oceny przeciwciał przeciwko poszczególnym serotypom pneumokokowym jest test opsonofagocytozy (OPA, ang. *opsonophagocytic assay*), pozwalający na określenie aktywności przeciwciał i ich zdolności do opsonizacji i stymulowania fagocytozy czyli indukowania mechanizmów immunologicznych, stanowiących główny mechanizm ochronny przed zakażeniem *S. pneumoniae*. Za ochronny poziom, świadczący o wytworzeniu przez układ immunologiczny funkcjonalnych przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym, przyjęto miano aktywności opsonofagocytoznej  $\geq 1:8$ .<sup>64,66</sup> Stężenie przeciwciał oznaczone w teście immunoenzymatycznym ELISA  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  koresponduje z ochronnym mianem przeciwciał  $\geq 1:8$  mierzonym w teście OPA.<sup>108</sup>

W Tab. 20 zestawiono punkty końcowe oceniane w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10. Immunogenność szczepionek oceniano na podstawie odsetka niemowląt, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym, zawartym w poszczególnych szczepionkach. Stężenie ochronne przeciwciał w osoczu zdefiniowano jako  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  w badaniach Carmona Martinez 2019, Prymula 2017 i Odutola 2019 oraz  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  w badaniu Temple 2019, mierzone za pomocą odpowiednich testów ELISA. We wszystkich badaniach, poza NCT01641133, oceniano odsetek dzieci, u których stwierdzono funkcjonalne przeciwciała przeciwko serotypom szczepionkowym testem OPA. Ponadto we wszystkich badaniach oceniano średnią geometryczną stężenia (GMC, ang. *geometric mean concentrations*) lub miano (GMT, ang. *geometric mean titer*) w teście OPA przeciwciał w surowicy.

Według zaleceń WHO dotyczącej oceny immunogenności szczepionek zalecane jest porównanie odpowiedzi immunologicznej 4 tyg. po przyjęciu ostatniej dawki cyklu podstawowego oraz 4 tyg. po dawce przypominającej.<sup>61,63,108</sup> Mając powyższe na uwadze w niniejszej analizie przeprowadzono porównanie PCV-13 z PCV-10 wyników dotyczących immunogenności

miesiąc po cyklu podstawowym (dwudawkowym lub trzydawkowym) oraz miesiąc po dawce przypominającej. Z tego powodu z analizy wykluczono dane dotyczące immunogenności z badania Odutola 2019 po dawce uzupełniającej, którą oceniono w:

- 9 m.ż. niemowląt co odpowiadało ocenie immunogenności 3 mies. po podaniu dawki ostatniej dawki w grupach szczepionych wg schematu 3+0 i przed podaniem dawki uzupełniającej grupie szczepionej wg schematu 2+1 oraz
- w 12 m.ż. co odpowiadało ocenie immunogenności 8 mies. po podaniu dawki ostatniej dawki w grupach szczepionych wg schematu 3+0 oraz 3 mies. po szczepieniu uzupełniającym w grupie szczepionej wg schematu 2+1.

W pozostałych badaniach były dostępne wyniki dotyczące oceny immunogenności 1 mies. po szczepieniu podstawowym oraz 1 mies. po szczepieniu uzupełniającym.

Ograniczenie wyboru oceny immunogenności do jednego punktu czasowego w niniejszej analizie (tj. 1 miesiąc po szczepieniu podstawowym lub uzupełniającym) jest więc poparta zaleceniami WHO a tym samym upraszcza i ułatwia interpretację wyników na tle różnych schematów szczepień.

**Tab. 20. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.**

Kod badania	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
<b>Carmona Martinez 2019</b>	odsetek dzieci ze stężeniem ochronnym (tj. $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwciał przeciwko stereotypom pneumokokowym; średnia geometryczna stężenie przeciwciał przeciwko stereotypom pneumokokowym (G/MC);	średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko pneumokokom (G/MT); odsetek dzieci z mianem opsonofagocytarnym $\geq 1:8$ ; bezpieczeństwo oraz miejscowe i ogólne odczyny po podaniu szczepionki
<b>Prymula 2017</b>	pojawienie się reakcji gorączkowych (gorączka $> 40 \text{ }^\circ\text{C}$ ) przyczynowo związanych ze szczepieniem podstawowym	średnia geometryczna stężenie przeciwciał przeciwko stereotypom pneumokokowym (G/MC); odsetek dzieci ze stężeniem ochronnym przeciwciał przeciwko stereotypom pneumokokowym tj. $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko pneumokokom (G/MT); odsetek dzieci z mianem opsonofagocytarnym $\geq 1:8$ ; bezpieczeństwo oraz miejscowe i ogólne odczyny po podaniu szczepionki
<b>Odutola 2019</b>	nosicielstwo nosogardłowe seryotypów <i>S. pneumoniae</i> innych niż zawarte w PCV-10 w zależności od schematu szczepienia*	średnia geometryczna stężenie przeciwciał przeciwko stereotypom pneumokokowym (G/MC); odsetek dzieci ze stężeniem ochronnym przeciwciał przeciwko stereotypom pneumokokowym tj. $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ; średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko pneumokokom (G/MT)

		odsetek dzieci z mianem opsonofagocytarym $\geq 1:8$ ; zdarzenia niepożądane dotyczące reakcji miejscowych i ogólnych po każdej dawce szczepionki; poważne zdarzenia niepożądane.
<b>Tępnle 2019</b>	odsetek dzieci ze stężeniem ochronnym (tj. $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwciał przeciwko stereotypom pneumokokowym	średnia geometryczna stężenie przeciwciał przeciwko stereotypom pneumokokowym (GMC); średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko pneumokokom (GMT); odsetek dzieci z mianem opsonofagocytarym $\geq 1:8$ ; odpowiedź komórek B pamięci immunologicznej przeciwko serotypom 1, 5, 6B, 14, 18C, 19A i 23F.
<b>NCT01641133</b>	zdarzenia niepożądane (ogólnoustrojowej i miejscowe) 3. stopnia nasilenia po szczepieniu podstawowym	odczyny w miejscu podania szczepionki jakiegokolwiek i 3. stopnia nasilenia; reakcje ogólne jakiegokolwiek i 3. stopnia nasilenia; stężenie przeciwciał przeciwko średnia geometryczna stężenie przeciwciał przeciwko stereotypom pneumokokowym (GMC); średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko pneumokokom (GMT).
<p>GMC, ang. <i>Geometric Mean Concentrations</i> - średnia geometryczna stężenia  GMT, ang. <i>Geometric Mean Titer</i> - średnia geometryczna miana  * wpływ szczepienia na nasidielstwo noszardłowe serotypów pneumokokowych nie stanowiło przedmiotu niniejszej analizy.</p>		

#### 4.2.1.5.2 Kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji

W badaniu NTR3069 przeprowadzono zarówno oznaczenia ilościowe jak i jakościowe odpowiedzi immunologicznej na szczepienie (Tab. 21). Oznaczenia ilościowe dotyczyły średniego stężenia przeciwciał i odsetka dzieci ze stężeniem ochronnym przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym ( $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  oraz  $> 1,0 \mu\text{g/ml}$ ). Oznaczenia jakościowe wytworzonych przeciwciał dotyczyły oceny opsonofagocytarnej aktywności przeciwciał w teście OPA wyrażoną jako średnie geometryczne miana (GMT).

**Tab. 21. Punkty końcowe w kontrolowanym badaniu klinicznym bez randomizacji, włączonym do przeglądu systematycznego immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 z PCV-10.**

Kod badania	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
<b>NTR3069</b>	-średnia geometryczna stężenie przeciwciał przeciwko stereotypom pneumokokowym (GMC); -odsetek dzieci ze stężeniem ochronnym (tj. $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ oraz $> 1,0$ )	-średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał przeciwko pneumokokom (GMT).

	µg/ml) przeciwdział przeciwko stereotypom pneumokokowym.	
<b>MAI, ang. <i>mean avidity index</i> - średni wskaźnik zachłanności</b>		

### 4.3 Heterogeniczność badań

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy należy określić stopień i przyczyny niejednorodności wyników badań (AOTMiT 2016). Ocenę heterogeniczności przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Cochrane Handbook).

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności:

- heterogeniczność metodologiczna, wynikająca z projektu badania,
- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych,
- heterogeniczność statystyczna - zmienność w wynikach leczenia, wynikająca z heterogeniczności metodologicznej lub klinicznej.

Ze względu na występowanie heterogeniczności opracowano metodę ilościowego szacowania niespójności pomiędzy badaniami. Przydatną statystyką oceny heterogeniczności jest statystyka  $I^2$ :

$$I^2 = \frac{Q - df}{Q} \times 100\%$$

gdzie: Q - statystyka chi-kwadrat, df - liczba stopni swobody.

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration*, proggi dotyczące interpretacji wartości  $I^2$  mogą być mylące, gdyż znaczenie zmienności zależy od kilku czynników. Interpretacja wyników  $I^2$  jest następująca:

- od 0% do 40%: może nie mieć znaczenia,
- od 30% do 60%: może reprezentować umiarkowaną różnorodność,
- od 50% do 90%: może reprezentować znaczącą różnorodność,
- od 75% do 100%: znacząca heterogeniczność.

W niniejszej analizie klinicznej przyjęto próg  $I^2=50\%$ . Jeżeli wartość  $I^2$  była większa niż 50% metaanalizę wyników wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych.

Wszystkie badania włączone do porównania immunogenności PCV-13 z PCV-10 dotyczyły zdrowych dzieci, które w 1. roku życia poddano immunizacji wg standardowego dla danego państwa programu szczepień. Liczebność populacji w poszczególnych badaniach była

#### **Badania dotyczące immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 w porównaniu z PCV-10**

Wszystkie badania włączone do porównania immunogenności PCV-13 z PCV-10 dotyczyły zdrowych dzieci, którym pierwszą dawkę szczepienia przeciwko pneumokokom podano w 2. m.ż. Liczebność populacji w poszczególnych badaniach była zróżnicowana i wahała się od 460 do 1200. Badania różniły się między sobą pod względem pochodzenia dzieci: około 760 dzieci



szczepionych PCV-13 lub PCV-10 pochodziło z Europy, natomiast 1200, 600 i 200 z państw odpowiednio Afryki, Azji i Środkowej Ameryki.

W poszczególnych badaniach oceniano różne schematy szczepień przeciwko pneumokokom tj. czterodawkowe schematy w tym z jedną dawką uzupełniającą (3+1) trzydawkowe bez dawki uzupełniającej (3+0) i trzydawkowe schematy w tym z jedną dawką uzupełniającą (2+1). W ramach niniejszej analizy przedstawiono porównanie immunogenności PCV-13 względem PCV-10 wyłącznie dla porównań symetrycznych tzn. dwudawkowych schematów podstawowych w obu grupach, trzydawkowych szczepień podstawowych w obu grupach, po dawce uzupełniającej w schemacie 3+1 w obu grupach oraz po dawce uzupełniającej w schemacie 2+1 w obu grupach. Dane dotyczące porównania immunogenności między niesymetrycznymi schematami szczepień tj. po trzech dawkach cyklu podstawowego PCV-13 vs po dwóch dawkach cyklu podstawowego PCV-10 oraz porównania po dwóch dawkach cyklu podstawowego PCV-13 vs po trzech dawkach cyklu podstawowego PCV-10 nie stanowiły przedmiotu niniejszej analizy i przedstawiono je informacyjnie w aneksie.

W badaniu Oduola 2019 ocenę po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 2+1 wykonano po 3 mies. od podania szczepionki a w pozostałych badaniach - miesiąc po. Tym samym z metaanaliz wykluczono wyniki badania Oduola 2019 dotyczące immunogenności po dawce uzupełniającej.

Ponadto badania różniły się czasem, w którym podawano dawkę uzupełniającą, tj. w 2. roku życia w badaniach Carmona Martinez 2019 i Prymula 2019 oraz w 9,5 m.ż. w badaniach Oduola i Temple 2019. W poszczególnych badaniach podawano nieco inne szczepionki towarzyszące, co wynikało z lokalnych programów immunizacji dzieci w wieku do ukończenia 1. roku życia.

We wszystkich badaniach oceniano parametry dotyczące bezpieczeństwa stosowanych szczepionek z rozróżnieniem na miejscowe i ogólne reakcje po szczepieniu. Wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych metaanalizowano oddzielnie dla każdej dawki szczepionki.

## 4.4 Analiza skuteczności

### 4.4.1 Skuteczność PCV-13 porównaniu z PCV-10

W toku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących porównania skuteczności klinicznej pomiędzy PCV-13 a PCV-10 w ogólnej populacji dzieci, szczepionych w 1. roku życia. Do analizy włączono natomiast 5 randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 względem PCV-10 oraz jedno nierandomizowane, kontrolowane badanie kliniczne.

#### 4.4.1.1 Immunogenność PCV-13 w porównaniu z PCV-10 w randomizowanych badaniach klinicznych

##### 4.4.1.1.1 Stężenie przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym po szczepieniu podstawowym

Geometryczną średnią stężenia (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym zawartym w badanych szczepionkach oceniano miesiąc po podstawowym cyklu szczepień w ramach trzydawkowego cyklu podstawowego w grupie PCV-13 i PCV-10 (Carmona Martinez

2019, Odutola 2019 i Prymula 2017), oraz dwudawkowego cyklu podstawowego w grupie PCV-13 i PCV-10 (NCT01641133, Temple 2019).

Dodatkowo w aneksie 8.11 przedstawiono dane dotyczące porównania wartości GMC po różnej liczbie dawek w poszczególnych grupach tj.:

- po trzech dawkach cyklu podstawowego PCV-13 vs po dwóch dawkach cyklu podstawowego PCV-10 (Odutola 2019);
- po dwóch dawkach cyklu podstawowego PCV-13 vs po trzech dawkach cyklu podstawowego PCV-10 (Temple 2019).

### **Trzydawkowe szczepienie podstawowe PCV-13 vs PCV-10**

Wyniki badań i metaanaliz dotyczących wartości GMC przeciwciał wobec serotypów szczepionkowych miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym PCV-13 w porównaniu z PCV-10 zestawiono w Tab. 22, a graficznie przedstawiono je na Ryc. 4. Szczepienie podstawowe PCV-13 w porównaniu ze szczepieniem PCV-10 wiązało się z istotnie większą wartością GMC przeciwciał wobec 6 z 10 serotypów zawartych w obu szczepionkach tj.:

- serotypu 1 (MD=1,12 (95% CI: 0,49; 1,75)  $p<0,001$ ; 3 RCT;  $I^2=82\%$ );
- serotypu 4 (MD=1,35 (95% CI: 0,53; 2,17)  $p<0,001$ ; 3 RCT;  $I^2=86\%$ );
- serotypu 5 (MD=0,66 (95% CI: 0,35; 0,98)  $p<0,001$ ; 3 RCT;  $I^2<50\%$ );
- serotypu 7F (MD=0,94 (95% CI: 0,65; 1,22)  $p<0,001$ ; 3 RCT;  $I^2<50\%$ );
- serotypu 9V (MD=0,73 (95% CI: 0,50; 0,96)  $p<0,001$ ; 3 RCT;  $I^2<50\%$ );
- serotypu 23F (MD=1,07 (95% CI: 0,63; 1,52)  $p<0,001$ ; 3 RCT;  $I^2=75\%$ ).

Wyniki badań dotyczących wartości GMC przeciwciał wobec serotypów 1, 4 i 23F charakteryzowały się znaczącą heterogenicznością ( $I^2\geq 75\%$ ). Zaznaczyć należy, że wartości GMC przeciwciał wobec serotypów 1, 4 i 23F były istotnie większe w grupach stosujących PCV-13 względem grup PCV-10 we wszystkich badaniach włączonych do metaanaliz dla tych serotypów.

Ponadto metaanalizy wyników badań wykazały, że szczepienie PCV-13 w porównaniu ze szczepieniem PCV-10 wiązało się z istotnie większą wartością GMC przeciwciał wobec serotypów zawartych wyłącznie w PCV-13 tj.:

- serotypu 3 (MD=3,45 (95% CI: 1,44; 5,46)  $p<0,001$ ; 2 RCT;  $I^2=98\%$ );
- serotypu 6A (MD=2,23 (95% CI: 1,67; 2,79)  $p<0,001$ ; 3 RCT;  $I^2=86\%$ );
- serotypu 19A (MD=3,27 (95% CI: 2,21; 4,32)  $p<0,001$ ; 3 RCT;  $I^2=92\%$ );

Wyniki badań dotyczących wartości GMC przeciwciał wobec serotypów 3, 6A i 19A charakteryzowały się znaczącą heterogenicznością ( $I^2\geq 75\%$ ). Wartości GMC przeciwciał wobec ww. serotypów były istotnie większe w grupach stosujących PCV-13 względem grup PCV-10 w poszczególnych badaniach włączonych do metaanaliz.

Trzydawkowe szczepienie podstawowe wiązało się z istotnie mniejszą wartością GMC przeciwciał w grupie stosujących PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-10 wobec 1 z 10 wspólnych serotypów dla obu szczepionek tj. serotypu 19F (MD=-1,67 (95% CI: -3,22; -0,13)  $p=0,030$ ; 3 RCT;  $I^2=85\%$ ). Wynik metaanalizy wartości GMC przeciwciał wobec serotypu 19F charakteryzował się znaczącą heterogenicznością i tylko w jednym z trzech metaanalizowanych badań

wykazano istotną przewagę PCV-10 względem PCV-13. W pozostałych badaniach, nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami w zakresie wartości GMC przeciwciał wobec serotypu 19F.

Metaanaliza wyników badań dotyczących wartości GMC przeciwciał wobec serotypu 18C wykazała brak istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami (MD=-2,53 (-5,28; 0,21) p=0,07; 3 RCT) jednak wynik charakteryzował się znaczącą heterogenicznością ( $I^2 \geq 75\%$ ). W jednym z trzech badań włączonych do metaanalizy wykazano istotnie mniejszą wartość GMC przeciwciał wobec serotypu 18C w grupie PCV-13 względem grupy PCV-10, natomiast w pozostałych dwóch badaniach nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami.

### **Dwudawkowe szczepienie podstawowe PCV-13 vs PCV-10**

Wyniki badań i metaanaliz dotyczących wartości GMC przeciwciał wobec serotypów szczepionkowych miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym PCV-13 w porównaniu z PCV-10 zestawiono w Tab. 23, a graficznie przedstawiono je na Ryc. 5. Szczepienie podstawowe PCV-13 w porównaniu ze szczepieniem PCV-10 wiązało się z istotnie większą wartością GMC przeciwciał wobec 3 z 10 wspólnych serotypów zawartych w obu szczepionkach tj.:

- serotypu 5 (MD=1,00 (95% CI: 0,78; 1,22) p<0,001; 2 RCT;  $I^2 < 50\%$ );
- serotypu 7F (MD=1,29 (95% CI: 0,98; 1,59) p<0,001; 2 RCT;  $I^2 < 50\%$ );
- serotypu 23F (MD=0,25 (95% CI: 0,08; 0,43) p=0,005; 2 RCT;  $I^2 < 50\%$ )

oraz trzech serotypów zawartych wyłącznie w PCV-13, tj. :

- serotypu 3 (MD=1,92 (95% CI: 0,96; 2,88) p<0,001; 2 RCT;  $I^2 = 97\%$ );
- serotypu 6A (MD=2,31 (95% CI: 0,84; 3,77) p=0,002; 2 RCT;  $I^2 = 89\%$ );
- serotypu 19A (MD=2,73 (95% CI: 1,69; 3,77) p<0,001; 2 RCT;  $I^2 = 86\%$ ).

Wyniki metaanaliz badań dotyczące wartości GMC przeciwciał wobec serotypów 3, 6A i 19A charakteryzowały się znaczącą heterogenicznością ( $I^2 \geq 75\%$ ). Wyniki poszczególnych badań włączonych do każdej z metaanaliz były spójne i wskazywały na istotną statystycznie przewagę szczepionki PCV-13 względem szczepionki PCV-10 pod względem wartości GMC przeciwciał wobec ww. serotypów.

Miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym wartości GMC przeciwciał w grupie stosującej PCV-13 były istotnie niższe względem grupy stosującej PCV-10 względem 1 z 10 serotypów wspólnych dla obu szczepionek tj. serotypu 6B (MD=-0,37 (95% CI: -0,48; -0,26) p<0,001; 2 RCT;  $I^2 = 76\%$ ). Wynik metaanalizy charakteryzował się znaczącą heterogenicznością ( $I^2 \geq 75\%$ ), jednak wyniki poszczególnych badań były spójne i wskazywały na przewagę PCV-10 względem PCV-13 w wartości GMC przeciwciał wobec serotypu 18C.

Metaanalizy wyników wartości GMC przeciwciał wobec pozostałych serotypów wskazywały na brak istotnej różnicy pomiędzy szczepionką PCV-13 a PCV-10 jednak heterogeniczność wyników metaanaliz była znacząca ( $I^2 > 75\%$ ) dla serotypów 1, 4, 9V i 18C. W badaniu Temple 2019 wykazano istotną statystycznie przewagę szczepionki PCV-13 względem PCV-10 pod względem wartości GMC przeciwciał wobec każdego z ww. serotypów natomiast w badaniu NCT01641133 wyłącznie wobec serotypu 4 a wobec serotypów 1, 9V i 18C nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami.

Tab. 22. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym.

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Badanie	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value	Metaanaliza MD (95% CI), p-value
		GMC [ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ] (95% CI)	SD*	N	GMC [ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ] (95% CI)	SD*	N		
1	Carmona Martinez 2019	2,18 (1,97; 2,42)	1,69	218	1,37 (1,21; 1,54)	1,22	210	0,81 (0,53; 1,09) p<0,001	<b>1,12 (0,49; 1,75)</b> p<0,001 ( <i>random effect model</i> , I <sup>2</sup> =82%)
	Odutola 2019	5,51 (4,92; 6,17)	4,43	193	3,38 (2,98; 3,83)	3,01	193	2,13 (1,37; 2,89) p<0,001	
	Prymula 2017	2,2 (1,86; 2,60)	2,17	132	1,49 (1,28; 1,74)	1,36	134	0,71 (0,27; 1,15) p=0,002	
3†	Odutola 2019	4,52 (4,15; 4,92)	2,72	192	0,05 (0,04; 0,06)	0,07	186	4,47 (4,08; 4,86) p<0,001	<b>3,45 (1,44; 5,46)</b> p<0,001 ( <i>random effect model</i> , I <sup>2</sup> =98%)
	Prymula 2017	2,47 (2,08; 2,93)	2,49	132	0,05 (0,05; 0,06)	0,03	132	2,42 (1,99; 2,85) p<0,001	
4	Carmona Martinez 2019	2,83 (2,60; 3,09)	1,85	218	1,68 (1,47; 1,93)	1,7	210	1,15 (0,81; 1,49) p<0,001	<b>1,35 (0,53; 2,17)</b> p<0,001 ( <i>random effect model</i> , I <sup>2</sup> =86%)
	Odutola 2019	6,25 (5,63; 6,93)	4,6	192	3,75 (3,29; 4,28)	3,53	195	2,50 (1,68; 3,32) p<0,001	
	Prymula 2017	2,43 (2,05; 2,88)	2,43	132	1,82 (1,55; 2,14)	1,74	133	0,61 (0,10; 1,12) p=0,02	
5	Carmona Martinez 2019	2,81 (2,52; 3,13)	2,3	218	2,19 (1,97; 2,44)	1,73	209	0,62 (0,23; 1,01) p=0,002	<b>0,66 (0,35; 0,98)</b> p<0,001 ( <i>fixed effect model</i> , I <sup>2</sup> <50%)
	Odutola 2019	7,02 (6,14; 8,02)	6,61	190	5,3 (4,66; 6,02)	4,74	187	1,72 (0,56; 2,88) p=0,004	
	Prymula 2017	2,77 (2,27; 3,38)	3,25	132	2,31 (2,00; 2,67)	1,98	134	0,46 (-0,19; 1,11) p=0,165	
6A†	Carmona Martinez 2019	2,05 (1,81; 2,32)	1,92	218	0,12 (0,10; 0,14)	0,15	208	1,93 (1,67; 2,19) p<0,001	<b>2,23 (1,67; 2,79)</b> p<0,001 ( <i>random effect model</i> , I <sup>2</sup> =86%)
	Odutola 2019	3,01 (2,60; 3,48)	3,09	190	0,13 (0,11; 0,15)	0,14	187	2,88 (2,44; 3,32) p<0,001	
	Prymula 2017	2,05 (1,69; 2,50)	2,37	132	0,11 (0,09; 0,14)	0,15	133	1,94 (1,53; 2,35) p<0,001	

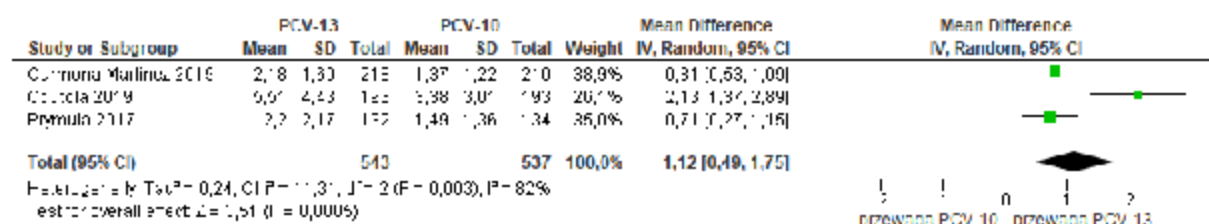
Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Badanie	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value	Metaanaliza MD (95% CI), p-value
		GMC [ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ] (95% CI)	SD*	N	GMC [ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ] (95% CI)	SD*	N		
6B	Carmona Martinez 2019	0,49 (0,42; 0,58)	0,6	218	0,48 (0,40; 0,58)	0,67	210	0,01 (-0,11; 0,13) p=0,871	<b>0,05 (-0,04; 0,14) p=0,25</b> (fixed effect model, I <sup>2</sup> <50%)
	Odutola 2019	1,35 (1,11; 1,65)	1,9	191	1 (0,80; 1,25)	1,59	192	0,35 (0,00; 0,70) p=0,052	
	Prymula 2017	0,46 (0,37; 0,57)	0,59	132	0,4 (0,32; 0,51)	0,56	133	0,06 (-0,08; 0,20) p=0,395	
7F	Carmona Martinez 2019	3,16 (2,91; 3,43)	1,96	219	2,2 (1,97; 2,47)	1,85	210	0,96 (0,60; 1,32) p<0,001	<b>0,94 (0,65; 1,22)</b> p<0,001 (fixed effect model, I <sup>2</sup> <50%)
	Odutola 2019	5,53 (4,96; 6,17)	4,31	195	4,29 (3,77; 4,88)	3,95	195	1,24 (0,42; 2,06) p=0,003	
	Prymula 2017	2,94 (2,51; 3,46)	2,78	132	2,2 (1,92; 2,50)	1,71	134	0,74 (0,18; 1,30) p=0,01	
9V	Carmona Martinez 2019	2,27 (2,05; 2,51)	1,73	218	1,42 (1,27; 1,59)	1,18	210	0,85 (0,57; 1,13) p<0,001	<b>0,73 (0,50; 0,96)</b> p<0,001 (fixed effect model, I <sup>2</sup> <50%)
	Odutola 2019	4,02 (3,45; 4,69)	4,41	194	3,26 (2,82; 3,78)	3,43	196	0,76 (-0,02; 1,54) p=0,058	
	Prymula 2017	2,33 (1,96; 2,76)	2,34	132	1,99 (1,72; 2,30)	1,73	137	0,34 (-0,15; 0,83) p=0,179	
14	Carmona Martinez 2019	4,2 (3,68; 4,80)	4,22	218	4,21 (3,72; 4,77)	3,88	210	-0,01 (-0,78; 0,76) p=0,98	<b>0,20 (-0,33; 0,73) p=0,46</b> (fixed effect model, I <sup>2</sup> <50%)
	Odutola 2019	4,66 (3,93; 5,52)	5,65	194	4,15 (3,52; 4,89)	4,84	192	0,51 (-0,54; 1,56) p=0,341	
	Prymula 2017	4,18 (3,41; 5,13)	5,04	132	3,91 (3,41; 4,48)	3,17	135	0,27 (-0,74; 1,28) p=0,602	
18C	Carmona Martinez 2019	3,17 (2,87; 3,51)	2,42	219	2,56 (2,19; 2,98)	2,92	210	0,61 (0,10; 1,12) p=0,019	<b>-2,53 (-5,28; 0,21) p=0,07</b> (random effect model, I <sup>2</sup> =97%)
	Odutola 2019	5,78 (5,03; 6,64)	5,71	193	15,66 (13,52; 18,14)	16,2	189	-9,88 (-12,33; -7,43) p<0,001	
	Prymula 2017	2,56 (2,14; 3,07)	2,73	132	2,45 (2,04; 2,95)	2,7	135	0,11 (-0,54; 0,76) p=0,741	
19A†	Carmona Martinez 2019	2,67 (2,39; 3,00)	2,3	219	0,18 (0,15; 0,22)	0,26	209	2,49 (2,18; 2,80) p<0,001	<b>3,27 (2,21; 4,32)</b> p<0,001 (random

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Badanie	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value	Metaanaliza MD (95% CI), p-value
		GMC [ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ] (95% CI)	SD*	N	GMC [ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ] (95% CI)	SD*	N		
	Odutola 2019	5,27 (4,41; 6,30)	6,66	191	0,23 (0,19; 0,27)	0,28	182	5,04 (4,09; 5,99) p<0,001	<i>effect model</i> , I <sup>2</sup> =92%)
	Prymula 2017	2,77 (2,34; 3,28)	2,76	132	0,16 (0,13; 0,20)	0,21	134	2,61 (2,14; 3,08) p<0,001	
19F	Carmona Martinez 2019	3,07 (2,83; 3,34)	1,92	218	3,68 (3,15; 4,30)	4,25	210	-0,61 (-1,24; 0,02) p=0,058	<b>-1,67 (-3,22; -0,13) p=0,030</b> <i>(random effect model, I<sup>2</sup>=85%)</i>
	Odutola 2019	5,99 (5,40; 6,64)	4,39	193	10,04 (8,54; 11,80)	11,55	193	-4,05 (-5,79; -2,31) p<0,001	
	Prymula 2017	3,5 (2,94; 4,18)	3,63	132	4,51 (3,79; 5,36)	4,65	135	-1,01 (-2,01; -0,01) p=0,049	
23F	Carmona Martinez 2019	1,59 (1,38; 1,84)	1,73	218	0,72 (0,61; 0,86)	0,92	210	0,87 (0,61; 1,13) p<0,001	<b>1,07 (0,63; 1,52) p&lt;0,001</b> <i>(random effect model, I<sup>2</sup>=75%)</i>
	Odutola 2019	2,92 (2,47; 3,44)	3,43	192	1,22 (0,99; 1,51)	1,82	189	1,70 (1,15; 2,25) p<0,001	
	Prymula 2017	1,48 (1,17; 1,88)	2,08	132	0,67 (0,54; 0,82)	0,83	135	0,81 (0,43; 1,19) p<0,001	

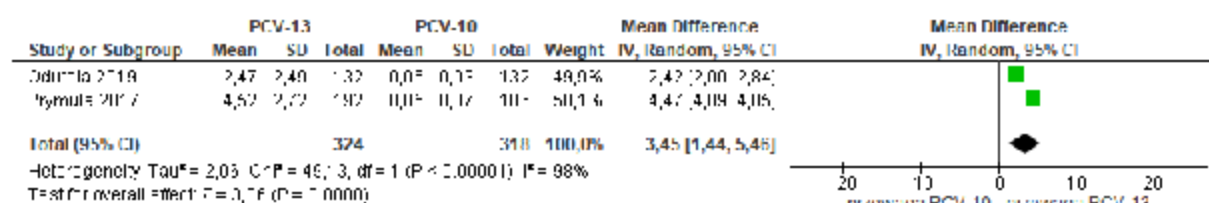
\* oszacowanie własne na podstawie danych z publikacji źródłowych dla poszczególnych badań  
† serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13

Ryc. 4. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* (średnia różnica, MD).

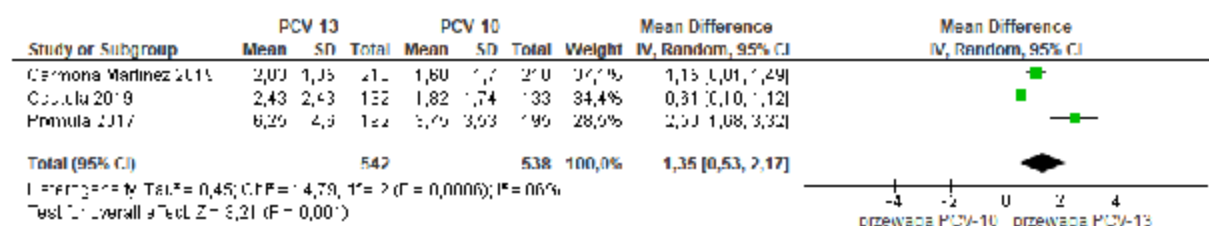
#### Serotyp 1



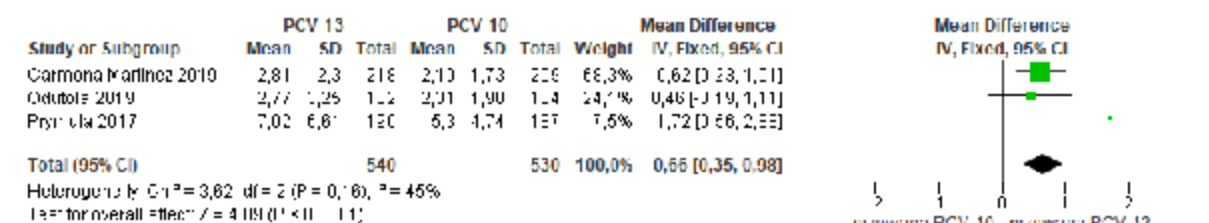
#### Serotyp 3



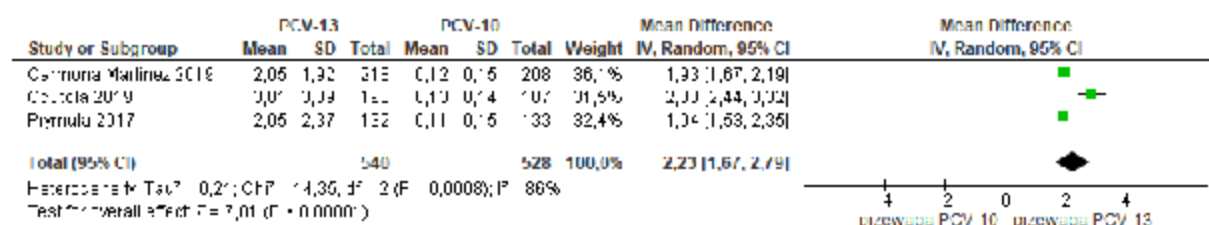
#### Serotyp 4



#### Serotyp 5

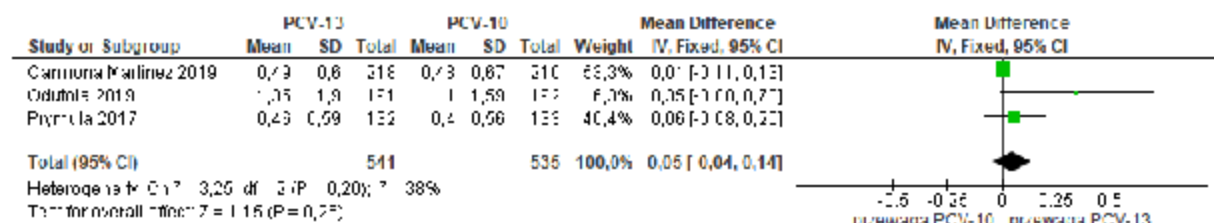


#### Serotyp 6A

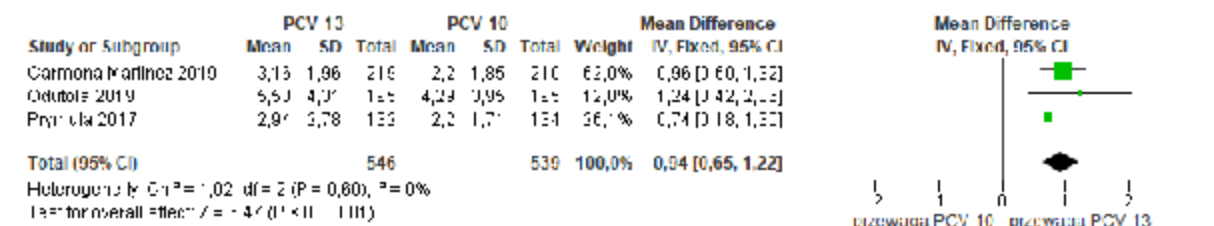


**Cd. Ryc. 4 Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* (średnia różnica, MD).**

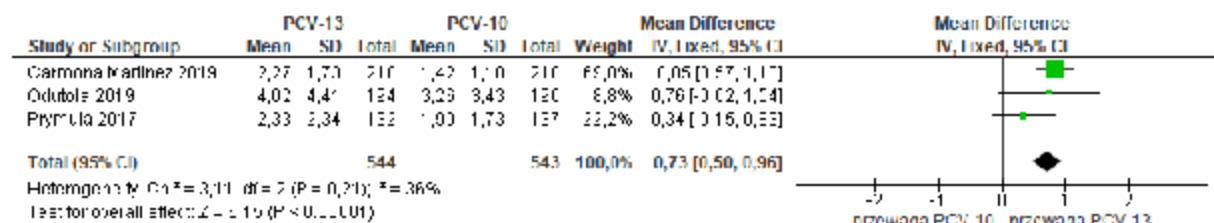
**Serotyp 6B**



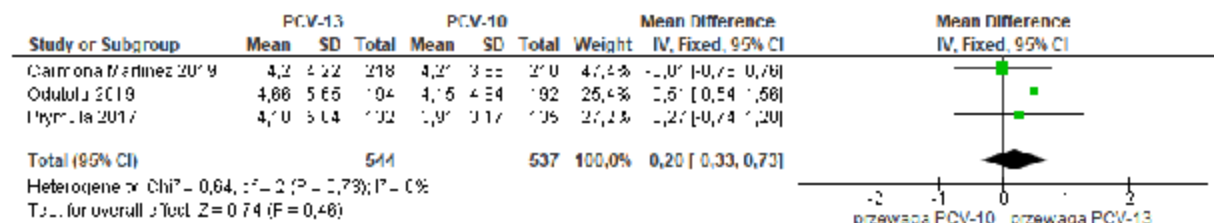
**Serotyp 7F**



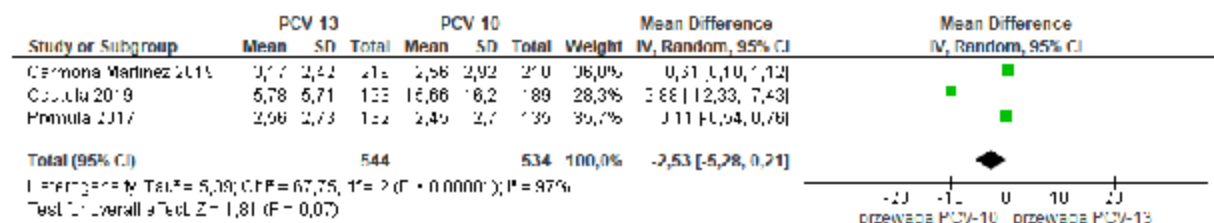
**Serotyp 9V**



**Serotyp 14**



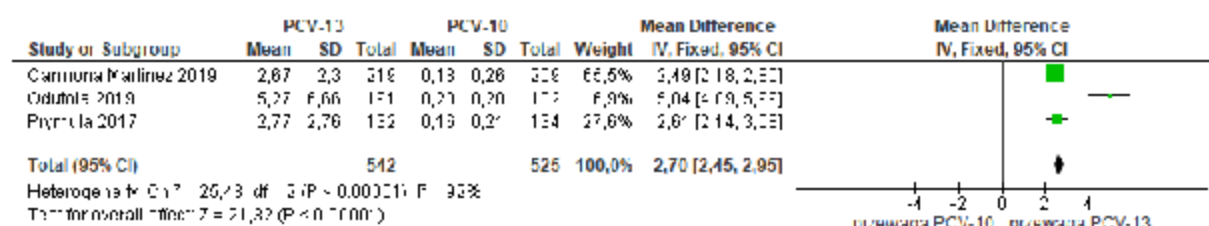
**Serotyp 18C**



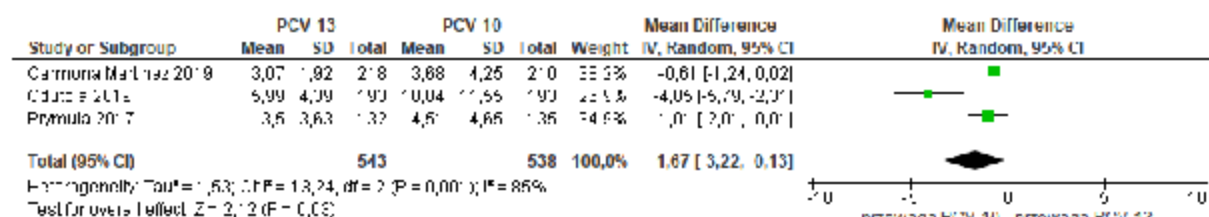


**Cd. Ryc. 4. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* (średnia różnica, MD).**

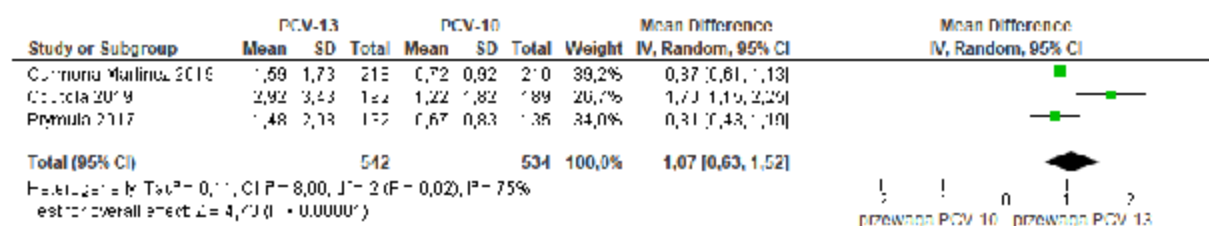
**Serotyp 19A**



**Serotyp 19F**



**Serotyp 23F**



Tab. 23. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym.

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Badanie	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value	Metaanaliza MD (95% CI), p-value
		GMC [ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ] (95% CI)	SD*	N	GMC [ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ] (95% CI)	SD*	N		
1	NCTD1641133	3,44 (3,44; 4,65)	2,85	85	2,74 (2,32; 3,24)	2,18	86	0,70 (-0,06; 1,46) p=0,073	<b>1,69 (-0,21; 3,59) p=0,08</b> ( <i>random effect model</i> , I <sup>2</sup> =94%)
	Temple 2019	4,86 (4,38; 5,39)	3,96	236	2,22 (1,98; 2,48)	1,98	240	2,64 (2,08; 3,20) p<0,001	
3*	NCTD1641133	2,48 (2,21; 2,78)	1,34	85	0,06 (0,05; 0,08)	0,07	85	2,42 (2,13; 2,71) p<0,001	<b>1,92 (0,96; 2,88)</b> p<0,001 ( <i>random effect model</i> , I <sup>2</sup> =97%)
	Temple 2019	1,54 (1,41; 1,68)	1,06	236	0,1 (0,09; 0,11)	0,08	240	1,44 (1,30; 1,58) p<0,001	
4	NCTD1641133	2,74 (2,34; 3,21)	2,05	85	3,54 (3,12; 4,02)	2,13	86	-0,80 (-1,43; -0,17) p=0,013	<b>0,40 (-1,94; 2,73) p=0,74</b> ( <i>random effect model</i> , I <sup>2</sup> =97%)
	Temple 2019	4,79 (4,39; 5,23)	3,29	236	3,21 (2,88; 3,58)	2,77	240	1,58 (1,03; 2,13) p<0,001	
5	NCTD1641133	4,89 (4,11; 5,8)	3,97	85	4,55 (3,95; 5,24)	3,05	86	0,34 (-0,72; 1,40) p=0,532	<b>1,00 (0,78; 1,22)</b> p<0,001 ( <i>fixed effect model</i> , I <sup>2</sup> =50%)
	Temple 2019	2,2 (2,01; 2,41)	1,57	236	1,17 (1,07; 1,27)	0,79	240	1,03 (0,81; 1,25) p<0,001	
6A*	NCTD1641133	3,35 (2,53; 4,42)	4,45	85	0,22 (0,16; 0,29)	0,3	84	3,13 (2,18; 4,08) p<0,001	<b>2,31 (0,84; 3,77)</b> p=0,002 ( <i>random effect model</i> , I <sup>2</sup> =89%)
	Temple 2019	1,94 (1,70; 2,22)	2,04	236	0,31 (0,28; 0,35)	0,28	240	1,63 (1,37; 1,89) p<0,001	
6B	NCTD1641133	0,38 (0,29; 0,51)	0,52	85	0,96 (0,78; 1,18)	0,95	86	-0,58 (-0,81; -0,35) p<0,001	<b>-0,37 (-0,48; -0,26) p&lt;0,001</b> ( <i>random effect model</i> , I <sup>2</sup> =76%)
	Temple 2019	0,49 (0,43; 0,55)	0,47	236	0,8 (0,70; 0,92)	0,87	240	-0,31 (-0,44; -0,18) p<0,001	
7F	NCTD1641133	4,83 (4,32; 5,4)	2,54	85	3,36 (2,96; 3,81)	2,01	86	1,47 (0,78; 2,16) p<0,001	<b>1,29 (0,98; 1,59)</b> p<0,001 ( <i>fixed effect model</i> , I <sup>2</sup> =50%)
	Temple 2019	3,31 (3,03; 3,60)	2,23	236	2,07 (1,89; 2,26)	1,46	240	1,24 (0,90; 1,58) p<0,001	

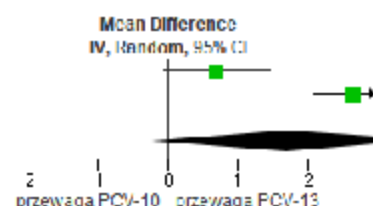
Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Badanie	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value	Metaanaliza MD (95% CI), p-value
		GMC [ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ] (95% CI)	SD*	N	GMC [ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ] (95% CI)	SD*	N		
9V	NCTD1641133	2,96 (2,49; 3,51)	2,4	85	2,67 (2,28; 3,13)	2,0	85	0,29 (-0,37; 0,95) p=0,393	<b>0,98 (-0,31; 2,27) p=0,14</b> <i>(random effect model, I<sup>2</sup>=91%)</i>
	Temple 2019	3,24 (2,91; 3,62)	2,78	236	1,63 (1,47; 1,81)	1,34	240	1,61 (1,22; 2,00) p<0,001	
14	NCTD1641133	4,99 (3,89; 6,42)	5,95	85	4,74 (3,87; 5,81)	4,59	86	0,25 (-1,34; 1,84) p=0,759	<b>1,11 (-0,52; 2,73) p=0,18</b> <i>(random effect model, I<sup>2</sup>=55%)</i>
	Temple 2019	7,83 (6,68; 9,18)	9,8	236	5,92 (5,17; 6,78)	6,36	240	1,91 (0,42; 3,40) p=0,012	
18C	NCTD1641133	3,24 (2,62; 4)	3,25	85	3,3 (2,54; 4,28)	4,12	86	-0,06 (-1,17; 1,05) p=0,916	<b>0,70 (-0,56; 1,97) p=0,28</b> <i>(random effect model, I<sup>2</sup>=79%)</i>
	Temple 2019	3,12 (2,82; 3,45)	2,47	236	1,87 (1,65; 2,12)	1,86	240	1,25 (0,86; 1,64) p<0,001	
19A†	NCTD1641133	2,43 (1,91; 3,1)	2,8	85	0,24 (0,18; 0,32)	0,33	86	2,19 (1,59; 2,79) p<0,001	<b>2,73 (1,69; 3,77) p&lt;0,001</b> <i>(random effect model, I<sup>2</sup>=86%)</i>
	Temple 2019	3,8 (3,33; 4,33)	3,92	236	0,55 (0,49; 0,61)	0,47	240	3,25 (2,75; 3,75) p<0,001	
19F	NCTD1641133	4,17 (3,69; 4,72)	2,42	85	4,62 (3,76; 5,69)	4,57	86	-0,45 (-1,54; 0,64) p=0,421	<b>-1,10 (-2,57; 0,37) p=0,14</b> <i>(random effect model, I<sup>2</sup>=59%)</i>
	Temple 2019	7,6 (6,72; 8,59)	7,33	236	9,56 (8,40; 10,88)	9,8	240	-1,96 (-3,51; -0,41) p=0,014	
23F	NCTD1641133	1,74 (1,28; 2,37)	2,56	85	1,43 (1,11; 1,85)	1,75	86	0,31 (-0,35; 0,97) p=0,358	<b>0,25 (0,08; 0,43) p=0,005</b> <i>(fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</i>
	Temple 2019	1,14 (1,01; 1,29)	1,1	236	0,89 (0,78; 1,02)	0,95	240	0,25 (0,07; 0,43) p=0,008	

\* oszacowanie własne na podstawie danych z publikacji źródłowych dla poszczególnych badań  
† serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13

Ryc. 5. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* (średnia różnica, MD).

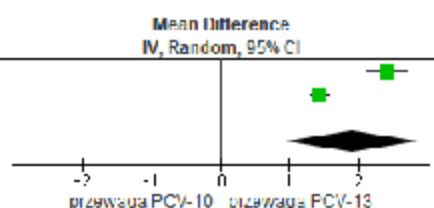
### Serotyp 1

Study or Subgroup	PCV-13			PCV-10			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
NCT01641133	3,44	2,85	85	2,74	2,13	82	49,1%	0,70 [-0,06, 1,46]
Temple 2009	4,06	3,96	236	2,27	1,47	247	50,9%	1,79 [1,00, 2,50]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>321</b>			<b>326</b>	<b>100,0%</b>	<b>1,59 [-0,21, 3,50]</b>
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 1,73; I <sup>2</sup> = 16,1%; df = 1 (P = 0,0001); P = 34%								
Test for overall effect: Z = 1,74 (P = 0,08)								



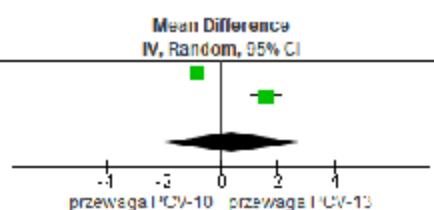
### Serotyp 3

Study or Subgroup	PCV-13			PCV-10			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
NCT01641133	2,40	1,14	85	0,01	0,17	82	49,1%	2,42 [2,01, 2,71]
Temple 2009	1,94	1,06	236	0,1	0,2	247	50,9%	1,44 [1,30, 1,58]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>321</b>			<b>326</b>	<b>100,0%</b>	<b>1,92 [0,96, 2,88]</b>
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0,47; I <sup>2</sup> = 36,98%; df = 1 (P < 0,00001); P = 97%								
Test for overall effect: Z = 11,12 (P < 0,00001)								



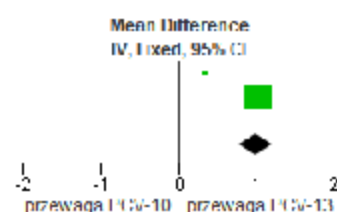
### Serotyp 4

Study or Subgroup	PCV-13			PCV-10			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
NCT01641133	2,77	2,05	85	3,54	2,13	82	49,8%	-0,80 [-1,43, -0,17]
Temple 2009	4,70	3,20	236	3,21	2,77	247	50,2%	1,58 [1,03, 2,13]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>321</b>			<b>326</b>	<b>100,0%</b>	<b>0,40 [-1,94, 2,73]</b>
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 2,74; I <sup>2</sup> = 31,46%; df = 1 (P < 0,00001); P = 97%								
Test for overall effect: Z = 0,33 (P = 0,74)								



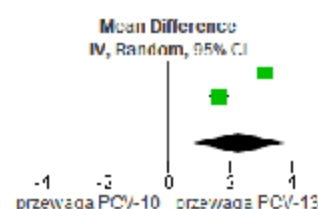
### Serotyp 5

Study or Subgroup	PCV-13			PCV-10			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
NCT01641133	4,89	3,27	85	4,55	3,05	86	4,3%	0,31 [-0,72, 1,10]
Temple 2009	2,2	1,57	236	1,17	0,72	240	25,7%	1,03 [0,81, 1,25]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>321</b>			<b>326</b>	<b>100,0%</b>	<b>1,00 [0,78, 1,22]</b>
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 1,56; df = 1 (P = 0,21); I <sup>2</sup> = 36%								
Test for overall effect: Z = 8,25 (P = 0,00001)								



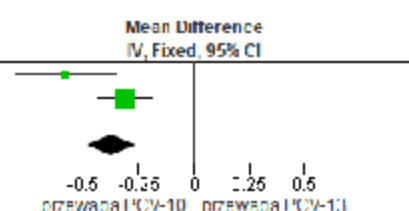
### Serotyp 6A

Study or Subgroup	PCV-13			PCV-10			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
NCT01641133	3,35	4,45	85	0,23	0,3	84	15,2%	3,13 [2,18, 4,08]
Temple 2009	1,94	2,04	236	0,31	0,23	247	54,8%	1,63 [1,37, 1,89]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>321</b>			<b>324</b>	<b>100,0%</b>	<b>2,31 [0,84, 3,77]</b>
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 1,03; I <sup>2</sup> = 39,3%; df = 1 (P = 0,003); P = 83%								
Test for overall effect: Z = 3,25 (P = 0,002)								



### Serotyp 6B

Study or Subgroup	PCV-13			PCV-10			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
NCT01641133	1,30	0,52	85	0,96	0,95	86	23,0%	-0,50 [-0,61, -0,39]
Temple 2009	1,49	0,47	236	0,1	0,17	240	27,0%	-0,27 [-0,44, -0,1]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>321</b>			<b>326</b>	<b>100,0%</b>	<b>-0,37 [-0,48, -0,26]</b>
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 4,10; df = 1 (P = 0,04); I <sup>2</sup> = 73%								
Test for overall effect: Z = 8,63 (P < 0,00001)								

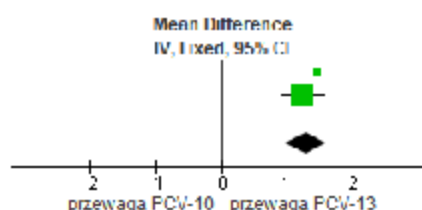


**Cd. Ryc. 5. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* (średnia różnica, MD).**

### Serotyp 7F

Study or Subgroup	PCV-13			PCV-10			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
NCT01641133	4,83	2,54	85	3,36	2,01	86	19,8%	1,47 [0,78, 2,16]
Temple 2019	3,31	2,23	236	2,07	1,42	240	80,4%	1,24 [0,90, 1,58]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>321</b>			<b>326</b>	<b>100,0%</b>	<b>1,29 [0,98, 1,59]</b>

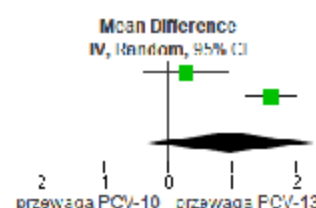
Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 0,36, df = 1 (P = 0,56); I<sup>2</sup> = 0%  
Test for overall effect: Z = 8,28 (P < 0,0001)



### Serotyp 9V

Study or Subgroup	PCV-13			PCV-10			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
NCT01641133	2,96	2,4	85	2,67	2	85	47,0%	0,29 [-0,37, 0,06]
Temple 2019	3,24	2,01	236	2,6	1,14	240	52,9%	1,87 [-0,72, 2,01]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>321</b>			<b>326</b>	<b>100,0%</b>	<b>0,98 [-0,31, 2,27]</b>

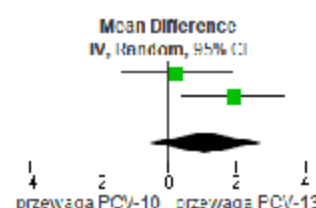
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0,73; Chi<sup>2</sup> = 11,27, df = 1 (P = 0,0008); I<sup>2</sup> = 81%  
Test for overall effect: Z = 1,48 (P = 0,14)



### Serotyp 14

Study or Subgroup	PCV-13			PCV-10			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
NCT01641133	4,90	6,95	85	4,74	4,52	85	48,4%	0,25 [-1,34, 1,84]
Temple 2019	7,03	9,0	236	5,92	6,12	240	51,6%	1,87 [-0,42, 2,40]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>321</b>			<b>326</b>	<b>100,0%</b>	<b>1,11 [-0,52, 2,73]</b>

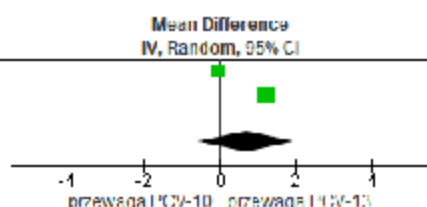
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0,73; Chi<sup>2</sup> = 3,23, df = 1 (P = 0,14); I<sup>2</sup> = 55%  
Test for overall effect: Z = 1,33 (P = 0,18)



### Serotyp 18C

Study or Subgroup	PCV-13			PCV-10			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
NCT01641133	3,27	3,25	85	3,3	4,12	85	41,8%	-0,06 [-1,7, 1,05]
Temple 2019	3,2	2,47	236	1,87	1,32	240	58,2%	1,25 [0,86, 1,64]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>321</b>			<b>326</b>	<b>100,0%</b>	<b>0,70 [-0,58, 1,97]</b>

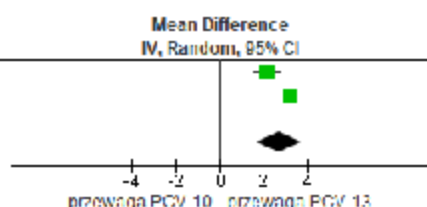
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0,63; Chi<sup>2</sup> = 4,74, df = 1 (P = 0,03); I<sup>2</sup> = 79%  
Test for overall effect: Z = 1,33 (P = 0,18)



### Serotyp 19A

Study or Subgroup	PCV-13			PCV-10			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
NCT01641133	2,43	2,8	85	0,24	0,32	85	48,8%	2,19 [-1,59, 2,79]
Temple 2019	3,8	3,82	236	0,55	0,17	240	51,2%	3,25 [2,75, 3,75]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>321</b>			<b>326</b>	<b>100,0%</b>	<b>2,73 [1,68, 3,77]</b>

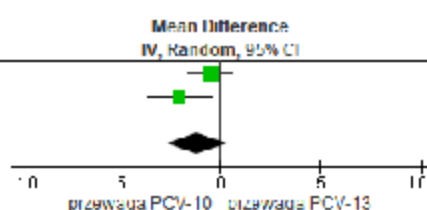
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0,41; Chi<sup>2</sup> = 7,04, df = 1 (P = 0,008); I<sup>2</sup> = 81%  
Test for overall effect: Z = 5,10 (P < 0,0001)



### Serotyp 19F

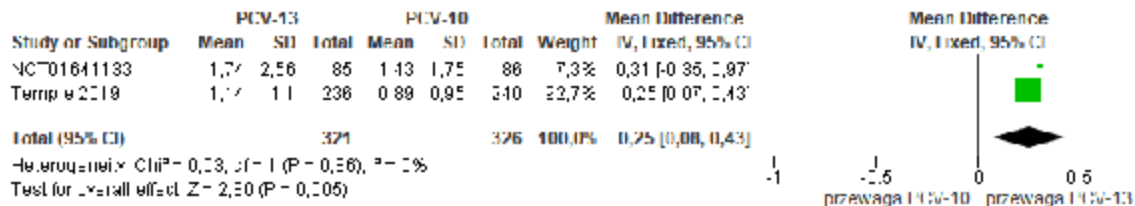
Study or Subgroup	PCV-13			PCV-10			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
NCT01641133	4,7	2,42	85	4,62	4,52	85	56,9%	-0,45 [-1,54, 0,64]
Temple 2019	7,6	7,03	236	9,5	9,1	240	43,0%	-1,96 [-3,51, -0,41]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>321</b>			<b>326</b>	<b>100,0%</b>	<b>-1,10 [-2,57, 0,37]</b>

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0,67; Chi<sup>2</sup> = 2,43, df = 1 (P = 0,12); I<sup>2</sup> = 50%  
Test for overall effect: Z = 1,47 (P = 0,14)



**Cd. Ryc. 5. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* (średnia różnica, MD).**

#### Serotyp 23F



#### 4.4.1.1.2 Stężenie po szczepieniu uzupełniającym

Geometryczną średnią stężenia (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym zawartym w badanych szczepionkach oceniano miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie 3+1 w grupie PCV-13 i PCV-10 (Carmona Martinez 2019, Prymula 2017) oraz po dawce uzupełniającej w schemacie 2+1 w grupie PCV-13 i PCV-10 (Temple 2019).

#### **Szczepienie uzupełniające w schemacie 3+1 PCV-13 vs PCV-10**

Wyniki badań i metaanaliz dotyczących wartości GMC przeciwciał wobec serotypów szczepionkowych miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1 PCV-13 w porównaniu z PCV-10 zestawiono w Tab. 24, a graficznie przedstawiono je na Ryc. 6.

Szczepienie PCV-13 w porównaniu ze szczepieniem PCV-10 wiązało się z istotnie większą wartością GMC przeciwciał wobec 7 z 10 wspólnych serotypów dla obu szczepionek tj.:

- serotypu 1 (MD=1,51 (95% CI: 1,15; 1,87) p<0,001; 2 RCT; I<sup>2</sup><50%);
- serotypu 5 (MD=3,92 (95% CI: 3,24; 4,60) p<0,001; 2 RCT; I<sup>2</sup><50%);
- serotypu 6B (MD=1,06 (95% CI: 0,64; 1,49) p<0,001; 2 RCT; I<sup>2</sup><50%);
- serotypu 7F (MD=2,27 (95% CI: 1,68; 2,86) p<0,001; 2 RCT; I<sup>2</sup><50%);
- serotypu 9V (MD=1,95 (95% CI: 1,33; 2,56) p<0,001; 2 RCT; I<sup>2</sup><50%);
- serotypu 14 (MD=4,45 (95% CI: 3,32; 5,58) p<0,001; 2 RCT; I<sup>2</sup><50%);
- serotypu 23F (MD=3,47 (95% CI: 2,72; 4,21) p<0,001; 2 RCT; I<sup>2</sup><50%)

oraz istotnie mniejszą wobec 2 z 10 wspólnych serotypów tj.:

- serotypu 18C (MD=-1,68 (95% CI: -2,56; -0,80) p<0,001; 2 RCT; I<sup>2</sup><50%);
- serotypu 19F (MD=-1,38 (95% CI: -2,29; -0,47) p=0,003; 2 RCT; I<sup>2</sup><50%).

Ponadto szczepienie uzupełniające w schemacie 3+1 za pomocą PCV-13 względem szczepienia PCV-10 wiązało się z istotnie większą wartością GMC przeciwciał wobec wszystkich trzech serotypów zawartych wyłącznie w szczepionce PCV-13 tj.:

- serotypu 3 (MD=1,77 (95% CI: 1,50; 2,04) p<0,001; 1 RCT);
- serotypu 6A (MD=7,65 (95% CI: 6,07; 9,23) p<0,001; 2 RCT; I<sup>2</sup>=74%);
- serotypu 19A (MD=6,10 (95% CI: 5,34; 6,87) p<0,001; 2 RCT; I<sup>2</sup><50%).

Metaanaliza wyników badań wykazała brak istotnej różnicy pomiędzy szczepionką PCV-13 a szczepionką PCV-10 względem wartości GMC przeciwciał wobec serotypu 4, wspólnego dla obu szczepionek.

#### **Szczepienie uzupełniające w schemacie 2+1 PCV-13 vs PCV-10**

W Tab. 25. zestawiono wyniki badania Temple 2019 dotyczące wartości GMC przeciwciał wobec serotypów szczepionkowych miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie 2+1. Szczepienie PCV-13 w porównaniu ze szczepieniem PCV-10 wiązało się z istotnie większą wartością GMC przeciwciał wobec 7 z 10 wspólnych serotypów dla obu szczepionek tj.:

- serotypu 1 (MD=3,22 (95% CI: 2,26; 4,18)  $p<0,001$ );
- serotypu 5 (MD=2,00 (95% CI: 1,65; 2,35)  $p<0,001$ );
- serotypu 6B (MD=3,34 (95% CI: 1,71; 4,97)  $p<0,001$ );
- serotypu 7F (MD=2,11 (95% CI: 1,59; 2,63)  $p<0,001$ );
- serotypu 9V (MD=1,89 (95% CI: 1,28; 2,50)  $p<0,001$ );
- serotypu 14 (MD=3,61 (95% CI: 1,38; 5,84)  $p=0,002$ );
- serotypu 23F (MD=2,57 (95% CI: 1,69; 3,45)  $p<0,001$ )

oraz istotnie mniejszą wobec 2 z 10 wspólnych serotypów tj.:

- serotypu 18C (MD=-0,85 (95% CI: -1,53; -0,17)  $p=0,015$ );
- serotypu 19F (MD=-4,48 (95% CI: -6,70; -2,26)  $p<0,001$ ).

Jednocześnie w badaniu Temple 2019 wykazano brak istotnej różnicy pomiędzy szczepionką PCV-13 a szczepionką PCV-10 względem wartości GMC przeciwciał wobec serotypu 4, wspólnego dla obu szczepionek.

Tab. 24. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1.

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Badanie	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value	Metaanaliza MD (95% CI), p-value
		GMC [ $\mu\text{g/ml}$ ] (95% CI)	SD*	N	GMC [ $\mu\text{g/ml}$ ] (95% CI)	SD*	N		
1	Carmona Martinez 2019	3,84 (3,50; 4,22)	2,66	209	2,25 (2,01; 2,53)	1,88	201	1,59 (1,15; 2,03) p<0,001	<b>1,51 (1,15; 1,87)</b> p<0,001 ( <i>fixed effect model</i> , I <sup>2</sup> <50%)
	Prymula 2017	3,78 (3,34; 4,28)	2,7	127	2,41 (2,06; 2,82)	2,22	131	1,37 (0,77; 1,97) p<0,001	
3*	Prymula 2017	1,83 (1,58; 2,12)	1,55	127	0,06 (0,05; 0,07)	0,06	131	<b>1,77 (1,50; 2,04)</b> p<0,001	Nd
4	Carmona Martinez 2019	3,86 (3,43; 4,35)	3,39	209	4,06 (3,7; 4,45)	2,57	202	-0,20 (-0,78; 0,38) p=0,500	<b>-0,00 (-0,48; 0,47)</b> p=0,980 ( <i>fixed effect model</i> , I <sup>2</sup> <50%)
	Prymula 2017	4,36 (3,77; 5,05)	3,68	127	3,98 (3,51; 4,52)	2,95	131	0,38 (-0,44; 1,20) p=0,362	
5	Carmona Martinez 2019	6,84 (6,12; 7,66)	5,68	209	3,05 (2,75; 3,38)	2,28	202	3,79 (2,96; 4,62) p<0,001	<b>3,92 (3,24; 4,60)</b> p<0,001 ( <i>fixed effect model</i> , I <sup>2</sup> <50%)
	Prymula 2017	7,52 (6,52; 8,68)	6,21	127	3,33 (2,87; 3,87)	2,92	131	4,19 (3,00; 5,38) p<0,001	
6A†	Carmona Martinez 2019	9,31 (8,41; 10,3)	6,97	209	0,91 (0,76; 1,09)	1,19	200	8,40 (7,44; 9,36) p<0,001	<b>7,65 (6,07; 9,23)</b> p<0,001 ( <i>random effect model</i> , I <sup>2</sup> =74%)
	Prymula 2017	7,77 (6,60; 9,14)	7,3	127	0,99 (0,78; 1,26)	1,4	131	6,78 (5,49; 8,07) p<0,001	
6B	Carmona Martinez 2019	3,8 (3,34; 4,33)	3,65	209	2,53 (2,24; 2,86)	2,25	203	1,27 (0,69; 1,85) p<0,001	<b>1,06 (0,64; 1,49)</b> p<0,001 ( <i>fixed effect model</i> , I <sup>2</sup> <50%)
	Prymula 2017	3,11 (2,65; 3,64)	2,85	127	2,28 (1,94; 2,68)	2,16	131	0,83 (0,21; 1,45) p=0,009	
7F	Carmona Martinez 2019	6,34 (5,80; 6,95)	4,24	209	4,31 (3,91; 4,75)	3,04	201	2,03 (1,32; 2,74) p<0,001	<b>2,27 (1,68; 2,86)</b> p<0,001 ( <i>fixed effect model</i> , I <sup>2</sup> <50%)
	Prymula 2017	7,68 (6,84; 8,61)	5,09	127	4,87 (4,32; 5,50)	3,45	131	2,81 (1,75; 3,87) p<0,001	
9V	Carmona Martinez 2019	5,83 (5,26; 6,46)	4,43	209	3,68 (3,32; 4,09)	2,79	202	2,15 (1,44; 2,86) p<0,001	<b>1,95 (1,33; 2,56)</b> p<0,001 ( <i>fixed</i>

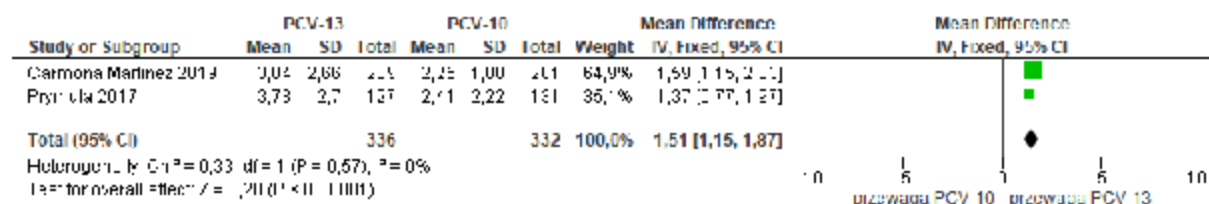


Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Badanie	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value	Metaanaliza MD (95% CI), p-value
		GMC [ $\mu\text{g/ml}$ ] (95% CI)	SD*	N	GMC [ $\mu\text{g/ml}$ ] (95% CI)	SD*	N		
	Prymula 2017	6,57 (5,67; 7,60)	5,55	127	5,2 (4,52; 5,97)	4,23	131	1,37 (0,16; 2,58) p=0,027	<i>effect model</i> , $I^2<50\%$
14	Carmona Martinez 2019	10,05 (8,97; 11,25)	8,41	209	5,75 (5,07; 6,51)	5,21	201	4,30 (2,95; 5,65) p<0,001	4,45 (3,32; 5,58) p<0,001 ( <i>fixed effect model</i> , $I^2<50\%$ )
	Prymula 2017	11,43 (9,81; 13,30)	10,03	127	6,63 (5,59; 7,86)	6,63	131	4,80 (2,72; 6,88) p<0,001	
18C	Carmona Martinez 2019	6,01 (5,45; 6,63)	4,35	209	8 (7,06; 9,06)	7,23	201	-1,99 (-3,15; -0,83) p=0,001	-1,68 (-2,56; -0,80) p<0,001 ( <i>fixed effect model</i> , $I^2<50\%$ )
	Prymula 2017	6,4 (5,50; 7,45)	5,61	127	7,65 (6,76; 8,67)	5,58	131	-1,25 (-2,61; 0,11) p=0,074	
19A†	Carmona Martinez 2019	7,06 (6,25; 7,98)	6,38	209	1,11 (0,91; 1,35)	1,59	201	5,95 (5,06; 6,84) p<0,001	6,10 (5,34; 6,87) p<0,001 ( <i>fixed effect model</i> , $I^2<50\%$ )
	Prymula 2017	7,77 (6,43; 9,39)	8,51	127	1,23 (0,99; 1,52)	1,55	131	6,54 (5,04; 8,04) p<0,001	
19F	Carmona Martinez 2019	6,4 (5,77; 7,11)	4,94	209	8,22 (7,40; 9,13)	6,29	203	-1,82 (-2,91; -0,73) p=0,001	-1,38 (-2,29; -0,47) p=0,003 ( <i>fixed effect model</i> , $I^2<50\%$ )
	Prymula 2017	7,43 (6,35; 8,69)	6,73	127	7,84 (6,78; 9,06)	6,66	131	-0,41 (-2,04; 1,22) p=0,623	
23F	Carmona Martinez 2019	6,49 (5,69; 7,39)	6,27	209	2,98 (2,65; 3,35)	2,53	201	3,51 (2,59; 4,43) p<0,001	3,47 (2,72; 4,21) p<0,001 ( <i>fixed effect model</i> , $I^2<50\%$ )
	Prymula 2017	7,1 (6,05; 8,35)	6,61	127	3,72 (3,21; 4,31)	3,21	131	3,38 (2,11; 4,65) p<0,001	

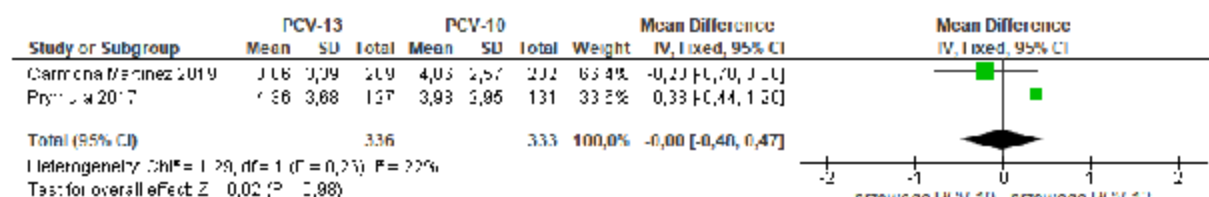
\* oszacowanie własne na podstawie danych z publikacji źródłowych dla poszczególnych badań  
† serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13  
nd - nie dotyczy

Ryc. 6. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* (średnia różnica, MD).

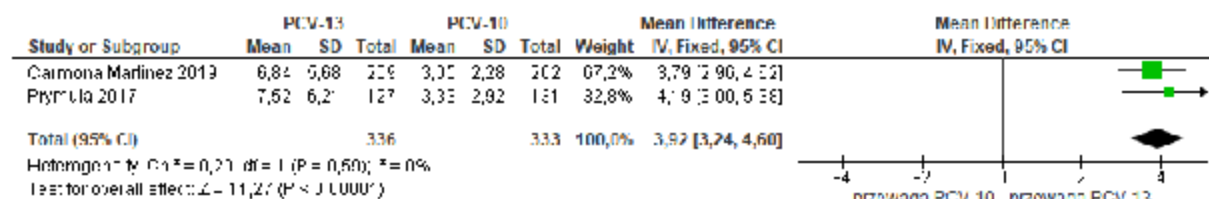
**Serotyp 1**



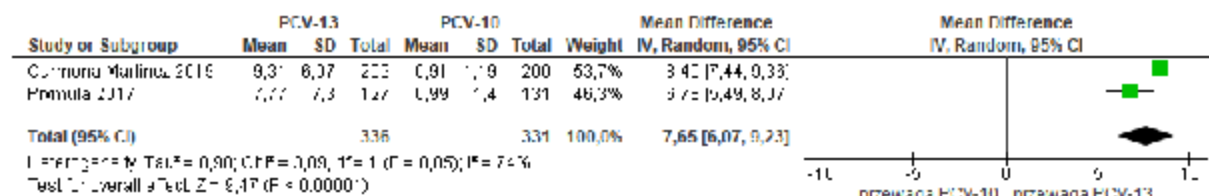
**Serotyp 4**



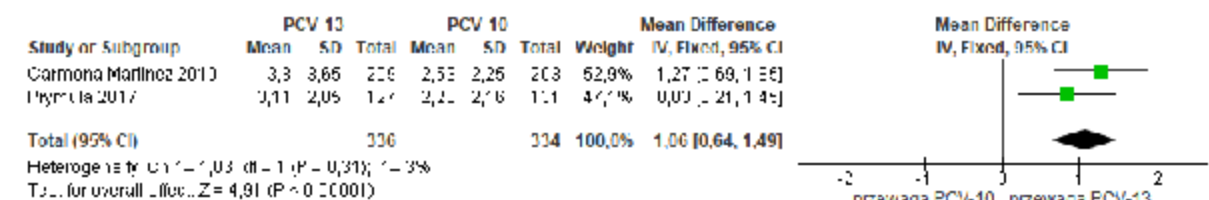
**Serotyp 5**



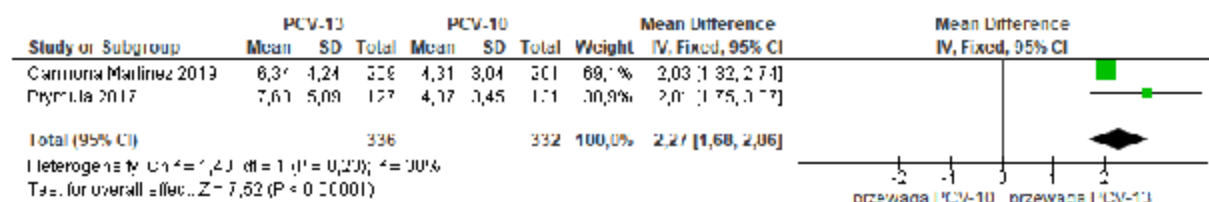
**Serotyp 6A**



**Serotyp 6B**

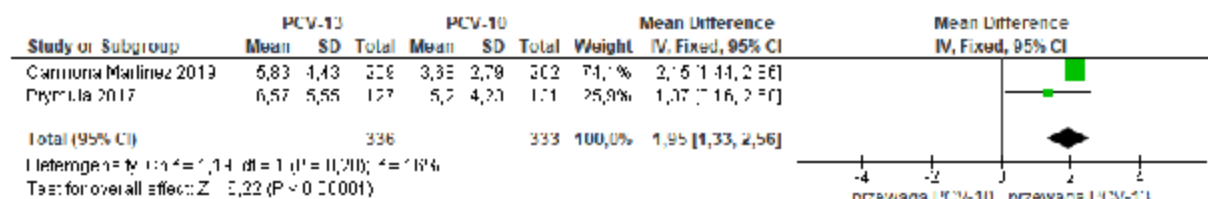


**Serotyp 7F**

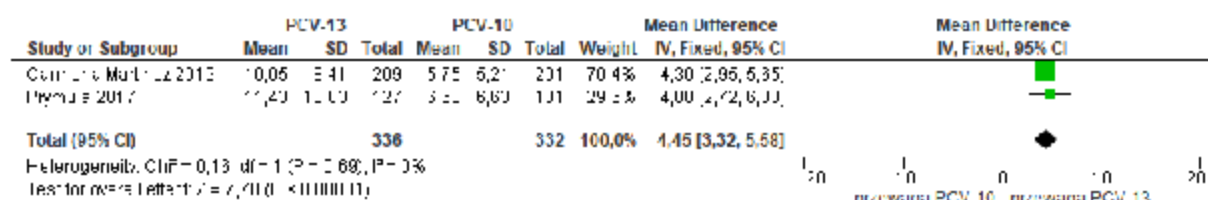


**Cd. Ryc. 6. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* (średnia różnica, MD).**

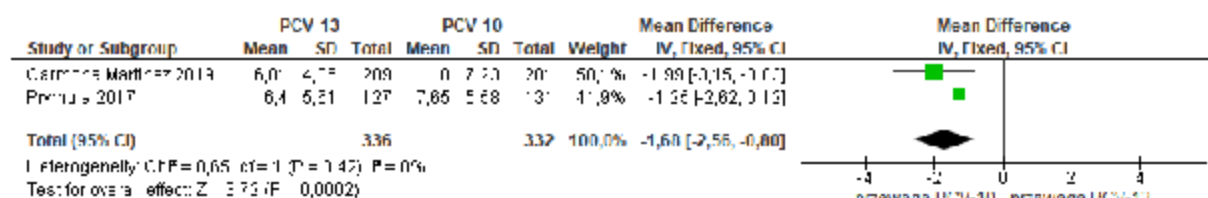
**Serotyp 9V**



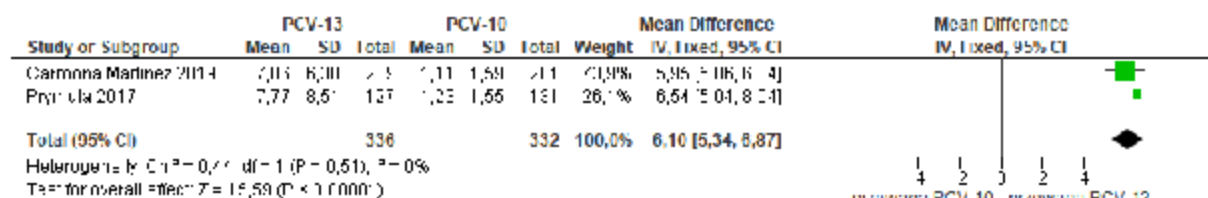
**Serotyp 14**



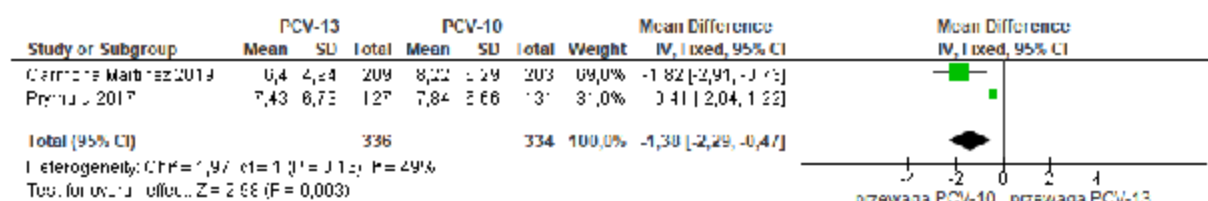
**Serotyp 18C**



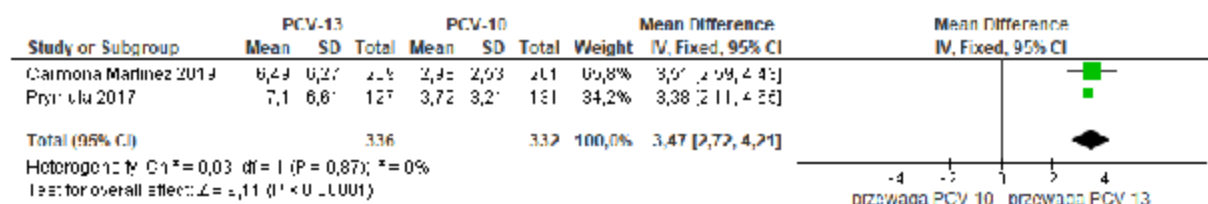
**Serotyp 19A**



**Serotyp 19F**



**Serotyp 23F**



**Tab. 25. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu Temple 2019: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 2+1.**

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value
	GMC [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ] (95% CI)	SD*	N	GMC [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ] (95% CI)	SD*	N	
1	7,62 (6,86; 8,45)	6,03	221	4,4 (3,91; 4,97)	4,07	226	3,22 (2,26; 4,18) p<0,001
3†	1,82 (1,65; 2,01)	1,37	221	0,25 (0,23; 0,29)	0,23	226	1,57 (1,39; 1,75) p<0,001
4	5,32 (4,82; 5,87)	3,98	221	4,75 (4,20; 5,37)	4,49	226	0,57 (-0,22; 1,36) p=0,156
5	3,31 (3,00; 3,66)	2,5	221	1,31 (1,20; 1,43)	0,88	226	2,00 (1,65; 2,35) p<0,001
6A†	9,13 (7,99; 10,43)	9,25	221	1,44 (1,25; 1,66)	1,57	226	7,69 (6,45; 8,93) p<0,001
6B	9,51 (8,16; 11,09)	11,11	221	6,17 (5,50; 6,92)	5,45	226	3,34 (1,71; 4,97) p<0,001
7F	4,76 (4,33; 5,24)	3,45	221	2,65 (2,41; 2,91)	1,92	226	2,11 (1,59; 2,63) p<0,001
9V	5,23 (4,75; 5,77)	3,87	221	3,34 (3,02; 3,69)	2,57	226	1,89 (1,28; 2,50) p<0,001
14	15,37 (13,73; 17,21)	13,2	221	11,76 (10,45; 13,24)	10,7	226	3,61 (1,38; 5,84) p=0,002
18C	4,31 (3,89; 4,79)	3,41	221	5,16 (4,68; 5,70)	3,91	226	-0,85 (-1,53; -0,17) p=0,015
19A†	9,18 (8,16; 10,33)	8,23	221	1,76 (1,55; 2,00)	1,73	226	7,42 (6,31; 8,53) p<0,001
19F	11,68 (10,48; 13,02)	9,63	221	16,16 (14,45; 18,08)	13,92	226	-4,48 (-6,70; -2,26) p<0,001
23F	6,12 (5,40; 6,94)	5,84	221	3,55 (3,15; 3,99)	3,22	226	2,57 (1,69; 3,45) p<0,001

\* oszacowanie własne na podstawie danych z publikacji źródłowych dla poszczególnych badań  
† serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13

#### 4.4.1.1.3 Miano przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym po szczepieniu podstawowym

Średnią geometryczną miana (GMT) przeciwciał, mierzonego w teście OPA, przeciwko serotypom pneumokokowym zawartych w badanych szczepionkach oceniano miesiąc po podstawowym cyklu szczepień w ramach różnych schematów tj.: po trzech dawkach cyklu podstawowego w grupie PCV-13 i PCV-10 (Carmona Martinez 2019, Oduola 2019 i Prymula 2017) oraz po dwóch dawkach cyklu podstawowego w grupie PCV-13 i PCV-10 (NCT01641133, Temple 2019).

#### Trzydawkowe szczepienie podstawowe PCV-13 vs PCV-10

Wyniki badań i metaanaliz dotyczących wartości GMT przeciwciał w teście OPA wobec serotypów szczepionkowych miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym PCV-13 w porównaniu z PCV-10 zestawiono w Tab. 26, a graficznie przedstawiono je na Ryc. 7.

Szczepienie podstawowe PCV-13 w porównaniu ze szczepieniem PCV-10 wiązało się z istotnie większą wartością GMT przeciwciał mierzoną w teście OPA wobec 6 z 10 wspólnych serotypów zawartych w obu szczepionkach tj.:

- serotypu 1 (MD=25,28 (95% CI: 2,35; 48,21) p=0,030; 3 RCT; I<sup>2</sup>=51%);
- serotypu 5 (MD=17,76 (95% CI: 3,44; 32,08) p=0,020; 3 RCT; I<sup>2</sup><50%);
- serotypu 6B (MD=294,88 (95% CI: 57,33; 532,43) p=0,010; 3 RCT; I<sup>2</sup><50%);
- serotypu 7F (MD=4176,81 (95% CI: 2812,81; 5540,81) p<0,001; 3 RCT; I<sup>2</sup><50%);
- serotypu 14 (MD=837,19 (95% CI: 279,32; 1395,06) p=0,003; 3 RCT; I<sup>2</sup><50%);
- serotypu 23F (MD=2773,66 (95% CI: 1332,92; 4214,39) p<0,001; 3 RCT; I<sup>2</sup>=59%);

oraz 2 z 3 serotypów zawartych wyłącznie w PCV-13, tj.:

- serotypu 3 (MD=90,33 (95% CI: 76,41; 104,25) p<0,001; 2 RCT; I<sup>2</sup><50%);
- serotypu 6A (MD=2440,05 (95% CI: 1765,53; 3114,57) p<0,001; 3 RCT; I<sup>2</sup>=64%).

Trzydawkowe szczepienie podstawowe wiązało się z istotnie mniejszą wartością GMT przeciwciał w teście OPA w grupie stosujących PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-10 wobec 1 z 10 wspólnych serotypów dla obu szczepionek tj. serotypu 19F (MD=-264,76 (95% CI: -440,46; -89,07) p=0,003; 3 RCT; I<sup>2</sup>=81%). Wynik metaanalizy charakteryzował się znaczącą heterogenicznością (I<sup>2</sup>>75%), jednak wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanalizy były spójne i wskazywały na przewagę PCV-10 względem PCV-13 w wartości GMC przeciwciał względem serotypu 19F.

Metaanalizy wyników wykazały brak istotnej różnicy pomiędzy szczepionką PCV-13 a szczepionką PCV-10 pod względem wartości GMT przeciwciał w teście OPA wobec serotypu 9V i 18C. Metaanaliza wyników badań dotycząca serotypu 18C charakteryzowała się znaczącą heterogenicznością (I<sup>2</sup>>75%). W dwóch z trzech badań włączonych do metaanalizy wykazano brak istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami pod względem wartości GMT przeciwciał w teście OPA wobec serotypu 18C, natomiast w jednym badaniu - przewagę szczepionki PCV-10 względem szczepionki PCV-13.

### **Dwadawkowe szczepienie podstawowe PCV-13 vs PCV-10**

W Tab. 27 zestawiono wyniki badań oraz wyniki metaanaliz wartości GMT przeciwciał w teście OPA miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym PCV-13 w porównaniu ze szczepieniem PCV-10. Szczepienie podstawowe PCV-13 w porównaniu ze szczepieniem PCV-10 wiązało się z istotnie większą wartością GMT przeciwciał mierzoną w teście OPA wobec 2 z 10 wspólnych serotypów zawartych w obu szczepionkach tj. (Ryc. 8):

- serotypu 1 (MD=30,86 (95% CI: 17,15; 44,58) p<0,001; 2 RCT; I<sup>2</sup><50%);
- serotypu 18C (MD=118,61 (95% CI: 45,22; 191,99) p=0,002; 2 RCT; I<sup>2</sup><50%);

oraz 2 z 3 serotypów zawartych wyłącznie w PCV-13, tj. serotypu 6A (MD=1302,55 (95% CI: 1029,76; 1575,33) p<0,001; 2 RCT; I<sup>2</sup><50%) i serotypu 3. Wartości GMT przeciwciał wobec serotypu 3 nie metalizowano ze względu na wartość SD=0 w grupie komparatora, która wynikała z równej wartości górnej i dolnej granicy 95% CI (4; 4) w badaniu Temple 2019. Wobec

powyższego wyniki badań analizowano odrębnie. W każdym z dwóch badań, w których dostępne były wyniki dla GMT przeciwciał wobec serotypu 3, wykazano istotną statystyczną przewagę PCV-13 względem PCV-10.

Dwudawkowe szczepienie podstawowe wiązało się z istotnie mniejszą wartością GMT przeciwciał w teście OPA w grupie stosujących PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-10 wobec 2 z 10 wspólnych serotypów tj. (Ryc. 8):

- serotypu 6B (MD=-31,10 (95% CI: -56,18; -6,03) p=0,020; 2 RCT; I<sup>2</sup><50%);
- serotypu 19F (MD=-385,67 (95% CI: -563,59; -207,76) p<0,001; 2 RCT; I<sup>2</sup><50%).

Metaanalizy wyników badań dotyczących wartości GMT przeciwciał w teście OPA wobec serotypów wspólnych dla obu szczepionek tj. 5, 7F, 9V i serotypu 19A, zawartego wyłącznie w szczepionce PCV-13, wskazywały na brak istotnej różnicy pomiędzy grupami. Wyniki powyższych metaanaliz charakteryzowały się jednak znaczącą heterogenicznością (I<sup>2</sup>≥75%).

Metaanaliza wyników dwóch badań wykazała, że średnia geometryczna miana (GMT) przeciwciał wobec serotypu 19A po dwudawkowym szczepieniu podstawowym była wyższa w grupie dzieci stosujących PCV-13 względem PCV-10, jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (MD=330,42 (95% CI: -118,35; 779,19). Zaznaczyć należy, że heterogeniczność wyniku metaanalizy była znacząca (I<sup>2</sup>=86%), wobec czego należy ją interpretować z ostrożnością. Różnica w średniej geometrycznej miana przeciwciał była statystycznie istotnie wyższa w grupie dzieci szczepionych PCV-13 względem szczepionych PCV-10 w obu badaniach włączonych do metaanalizy i wyniosła MD=592,00 (95% CI: 260,42; 923,58) w badaniu NCT01641133 oraz MD=130,00 (95% CI: 92,45; 167,55) w badaniu Temple 2019.

Tab. 26. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10: średnie geometryczne miano (GMT) przeciwciał, mierzonego w teście OPA, przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym.

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Badanie	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value	Metaanaliza MD (95% CI), p-value
		GMT (95% CI)	SD*	N	GMT (95% CI)	SD*	N		
1	Carmona Martinez 2019	26,4 (19,3; 36)	43,65	105	13,6 (9,9; 18,6)	21,95	98	12,80 (3,39; 22,21) p=0,008	25,28 (2,35; 48,21) p=0,030 (random effect model, I <sup>2</sup> =51%)
	Odutola 2019	161,4 (116,5; 223,8)	268,19	96	109,9 (79,2; 152,6)	185,36	98	51,50 (-13,50; 116,50) p=0,122	
	Prymula 2017	68,9 (47,5; 99,9)	105,25	62	29,4 (19,4; 44,5)	51,62	65	39,50 (10,45; 68,55) p=0,009	
3†	Odutola 2019	98,3 (82,8; 116,7)	84,73	96	4,8 (4,2; 5,5)	3,27	97	93,50 (76,54; 110,46) p<0,001	90,33 (76,41; 104,25) p<0,001 (fixed effect model, I <sup>2</sup> <50%)
	Prymula 2017	88,4 (67,3; 116,0)	97,03	61	4,6 (4,0; 5,3)	2,53	58	83,80 (59,44; 108,16) p<0,001	
4	Carmona Martinez 2019	540,1 (444,7; 656,1)	549,97	104	616,7 (503,2; 756,0)	641,67	99	-76,60 (-241,37; 88,17) p=0,363	53,63 (-206,27; 313,53) p=0,690 (random effect model, I <sup>2</sup> =70%)
	Odutola 2019	1022,7 (839,6; 1245,7)	1004,41	94	715,6 (586,5; 873,2)	724,03	98	307,10 (58,55; 555,65) p=0,016	
	Prymula 2017	748,1 (509,9; 1097,5)	1189,78	63	819,2 (652,7; 1028,1)	778	66	-71,10 (-419,73; 277,53) p=0,69	
5	Carmona Martinez 2019	57,2 (44,3; 74,0)	77,64	105	40,5 (30,4; 54,0)	59,6	98	16,70 (-2,27; 35,67) p=0,086	17,76 (3,44; 32,08) p=0,020 (fixed effect model, I <sup>2</sup> <50%)
	Odutola 2019	91,5 (69,7; 120,2)	126,22	96	76,7 (58,5; 100,6)	105,77	97	14,80 (-18,07; 47,67) p=0,379	
	Prymula 2017	72,9 (52,2; 101,8)	100,43	63	50,3 (37,2; 68,1)	63,55	65	22,60 (-6,62; 51,82) p=0,132	
6A†	Carmona Martinez 2019	2832 (2212,8; 3624,4)	3654,64	103	36,5 (22,6; 59,0)	90,03	94	2 795,50 (2 089,48; 3 501,52) p<0,001	2440,05 (1765,53; 3114,57) p<0,001 (random effect model, I <sup>2</sup> =64%)
	Odutola 2019	2770 (2216,1; 3462,4)	3115,1	96	11,3 (7,7; 16,5)	22	96	2 758,70 (2 135,55; 3 381,85) p<0,001	

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Badanie	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value	Metaanaliza MD (95% CI), p-value
		GMT (95% CI)	SD*	N	GMT (95% CI)	SD*	N		
	Prymula 2017	1726 (1113,9; 2674,4)	3134,54	62	44,7 (26,2; 76,2)	102,04	64	1 681,30 (900,66; 2 461,94) p<0,001	
6B	Carmona Martinez 2019	742,3 (533,9; 1031,8)	1289,06	103	622,6 (444,2; 872,7)	1071,03	96	119,70 (-208,74; 448,14) p=0,476	<b>294,88 (57,33; 532,43) p=0,010 (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>
	Odutola 2019	1317,6 (937,1; 1852,6)	2288,27	96	814,6 (594,1; 1116,9)	1306,73	96	503,00 (-24,12; 1 030,12) p=0,063	
	Prymula 2017	884,9 (569,3; 1375,5)	1632,4	63	409,7 (251,0; 668,7)	845,76	63	475,20 (21,22; 929,18) p=0,042	
7F	Carmona Martinez 2019	9737,9 (7540,5; 12575,8)	13099,54	104	3424,1 (2631,9; 4454,8)	4603,52	98	6 313,80 (3 636,29; 8 991,31) p<0,001	<b>4176,81 (2812,81; 5540,81) p&lt;0,001 (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>
	Odutola 2019	7241 (5923,2; 8852,1)	7320,73	96	3767,9 (2981,2; 4762,1)	4497,45	98	3 473,10 (1 759,21; 5 186,99) p<0,001	
	Prymula 2017	7394,5 (4411,1; 12395,7)	16038,47	62	4234,2 (3203,0; 5597,4)	4886,53	64	3 160,30 (-1 007,57; 7 328,17) p=0,14	
9V	Carmona Martinez 2019	1614,5 (1283,9; 2030,2)	1941,53	104	1469,9 (1178,3; 1833,6)	1654,88	98	144,60 (-351,97; 641,17) p=0,569	<b>-20,83 (-322,03; 280,38) p=0,890 (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>
	Odutola 2019	878,3 (647,7; 1191,0)	1343,75	94	1044,6 (788,6; 1383,6)	1502,6	98	-166,30 (-569,16; 236,56) p=0,419	
	Prymula 2017	2242,8 (1474,7; 3411,1)	3889,6	62	1983,6 (1507,2; 2610,7)	2252,04	64	259,20 (-855,16; 1 373,56) p=0,649	
14	Carmona Martinez 2019	2034,4 (1513,4; 2734,8)	3162,21	103	1417,4 (1059,6; 1896,0)	2101,42	97	617,00 (-123,15; 1 357,15) p=0,104	<b>837,19 (279,32; 1395,06) p=0,003 (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>
	Odutola 2019	2504,7 (1665,7; 3766,3)	5167,72	93	1139,9 (773,2; 1680,4)	2279,31	97	1 364,80 (220,76; 2 508,84) p=0,02	
	Prymula 2017	2410,6 (1516,6; 3831,5)	4612,23	61	1575,3 (1143,5; 2170,1)	2062,11	62	835,30 (-430,84; 2 101,44) p=0,198	
18C	Carmona Martinez 2019	145,7 (102,6; 206,8)	268,46	102	72 (47,0; 110,4)	160,11	98	73,70 (12,72; 134,68) p=0,019	<b>-47,36 (-253,81; 159,10) p=0,650 (random effect model, I<sup>2</sup>=91%)</b>
	Odutola 2019	277,7 (209,9; 367,5)	389,79	94	623,6 (493,1; 788,6)	746,25	98	-345,90 (-513,35; -178,45) p<0,001	

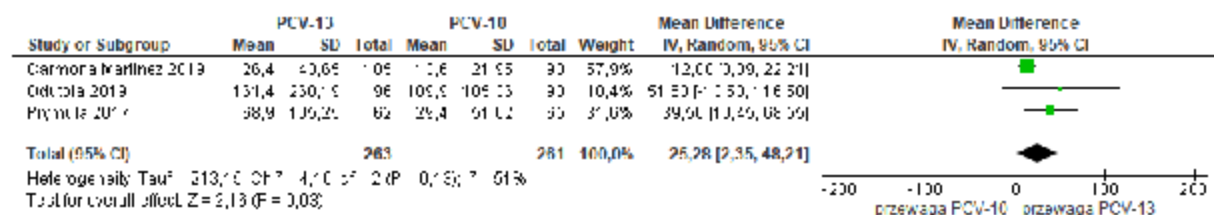


Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Badanie	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value	Metaanaliza MD (95% CI), p-value
		GMT (95% CI)	SD*	N	GMT (95% CI)	SD*	N		
	Prymula 2017	257,6 (179,4; 369,9)	370,1	58	169,4 (121,9; 235,4)	222,4	59	88,20 (-22,67; 199,07) p=0,122	
19A†	Odutola 2019	2652,8 (2277,5; 3089,9)	1955,14	89	369,8 (257,5; 531,0)	587,9	71	<b>2 283,00 (1 854,41; 2 711,59) p&lt;0,001</b>	Nd
19F	Carmona /Martinez 2019	66 (49,8; 87,5)	97,61	103	210,4 (143,6; 308,2)	411,41	96	-144,40 (-228,83; -59,97) p=0,001	<b>-264,76 (- 440,46; -89,07) p=0,003 (ran- dom effect mo- del, I<sup>2</sup>=81%)</b>
	Odutola 2019	84,8 (66,1; 108,9)	105,86	94	518,3 (389,1; 690,4)	760,9	98	-433,50 (-585,66; -281,34) p<0,001	
	Prymula 2017	142,5 (98,9; 205,4)	215,64	63	381,6 (256,8; 566,9)	632,86	64	-239,10 (-403,04; -75,16) p=0,005	
23F	Carmona /Martinez 2019	5136,4 (3829,2; 6889,8)	7962,28	104	1097,3 (742,1; 1622,4)	2223,09	98	4 039,10 (2 446,79; 5 631,41) p<0,001	<b>2773,66 (1332,92; 4214,39) p&lt;0,001 (ran- dom effect mo- del, I<sup>2</sup>=59%)</b>
	Odutola 2019	2821,9 (1913,1; 4162,3)	5621,83	96	1030,2 (693,0; 1531,4)	2117,28	98	1 791,70 (591,53; 2 991,87) p=0,004	
	Prymula 2017	4437,1 (2874,9; 6848,2)	8045,18	63	1757,9 (1191,4; 2593,7)	2839,39	63	2 679,20 (572,49; 4 785,91) p=0,014	

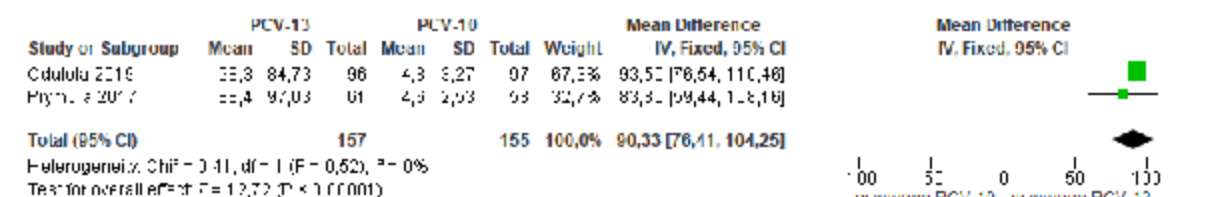
\* oszacowanie własne na podstawie danych z publikacji źródłowych dla poszczególnych badań  
† serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13  
Nd - nie dotyczy

Ryc. 7. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym: średnie geometryczne miano (GMT) przeciwciał, mierzonego w teście OPA, przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* (średnia różnica, MD).

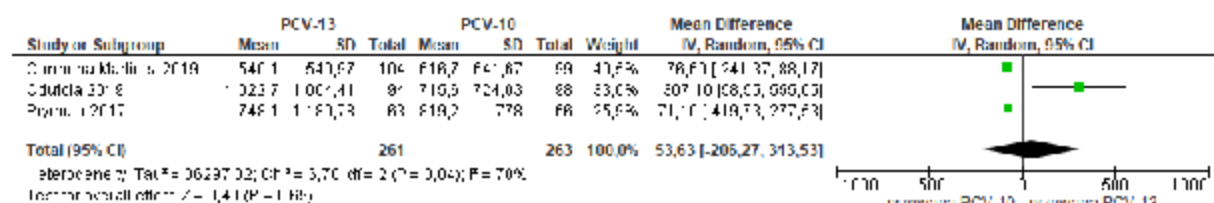
### Serotyp 1



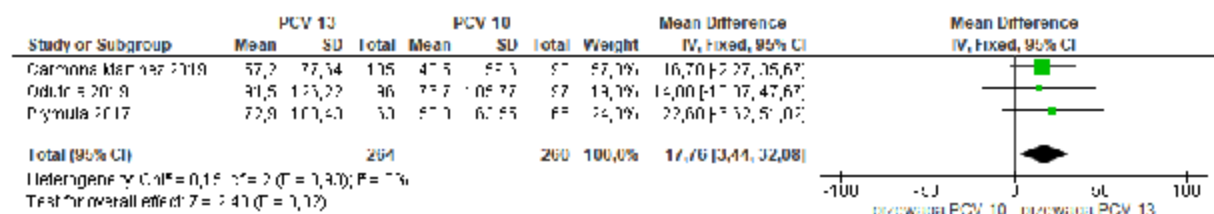
### Serotyp 3



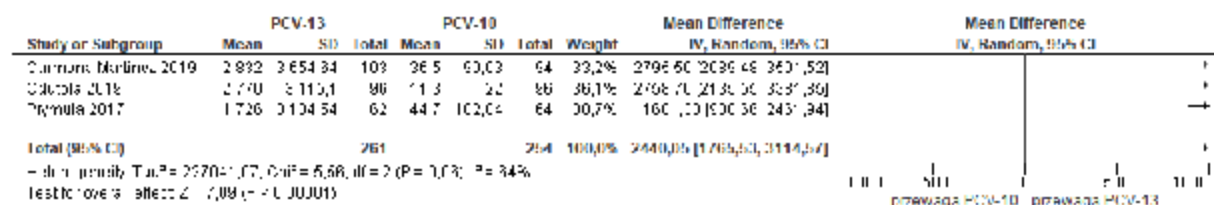
### Serotyp 4



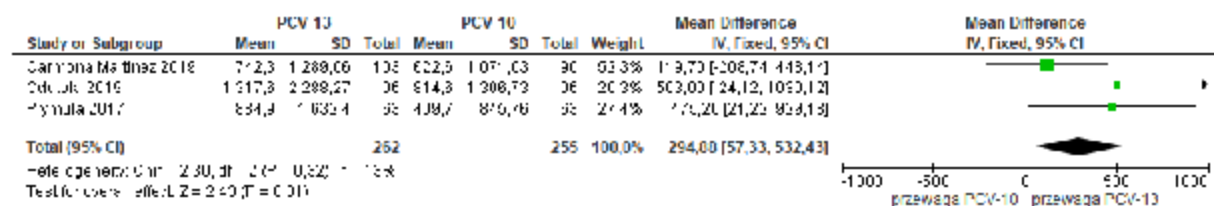
### Serotyp 5



### Serotyp 6A

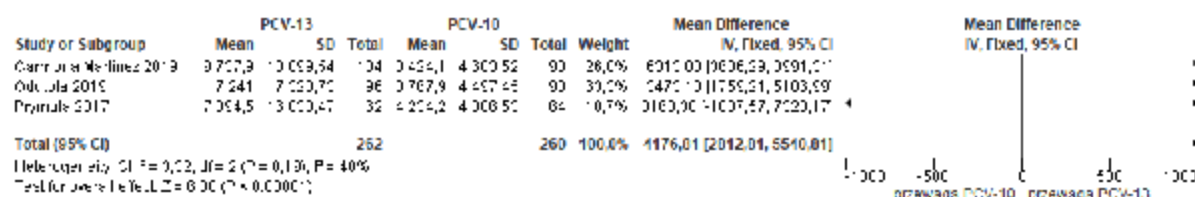


### Serotyp 6B

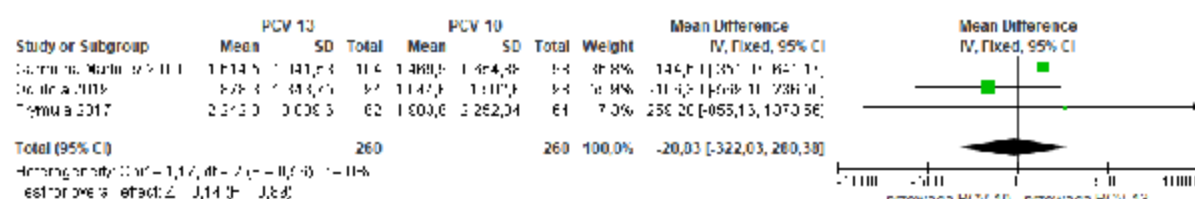


**Cd. Ryc. 7. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym: średnie geometryczne miano (GMT) przeciwciał, mierzonego w teście OPA, przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* (średnia różnica, MD).**

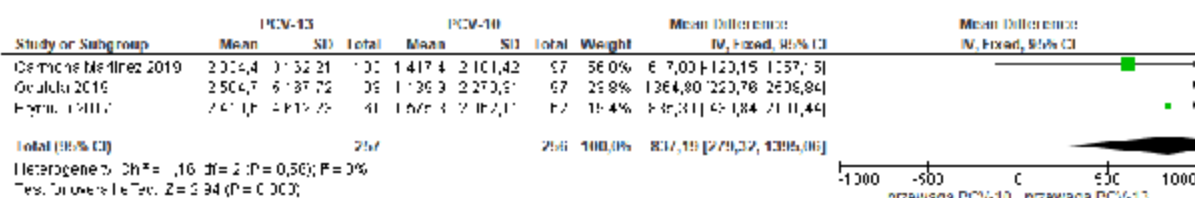
**Serotyp 7F**



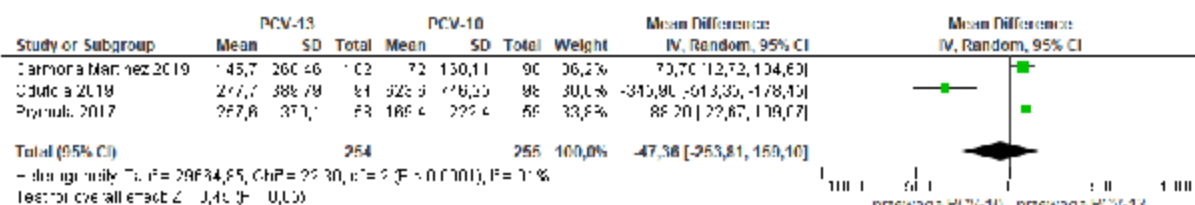
**Serotyp 9V**



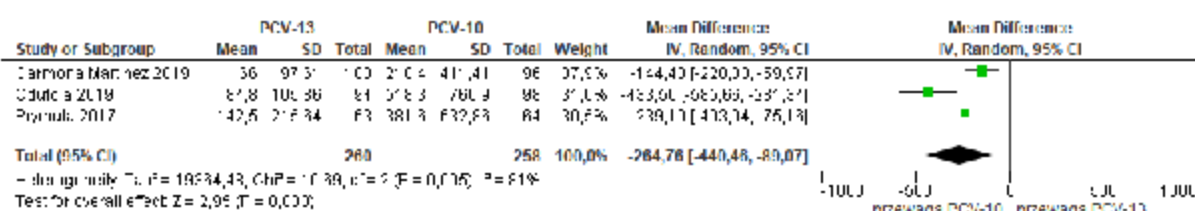
**Serotyp 14**



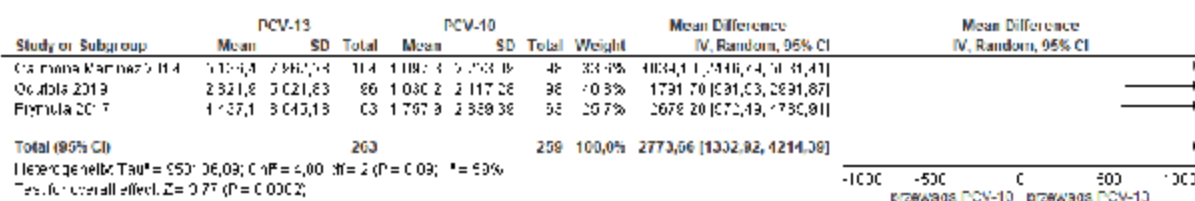
**Serotyp 18C**



**Serotyp 19F**



**Serotyp 23F**



Tab. 27. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10: średnie geometryczne miano (GMT) przeciwciał, mierzonego w teście OPA, przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym.

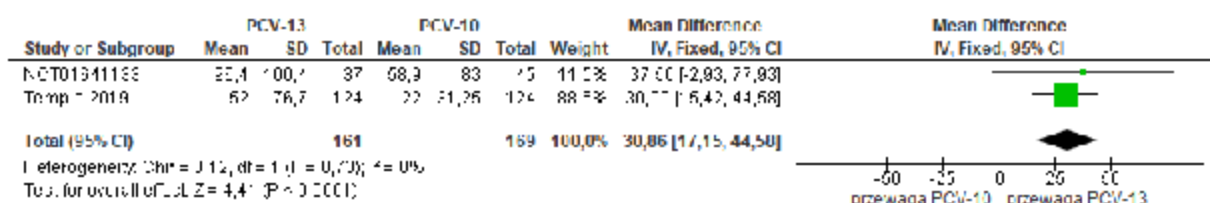
Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Badanie	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value	Metaanaliza MD (95% CI), p-value
		GMT (95% CI)	SD*	N	GMT (95% CI)	SD*	N		
1	NCTD1641133	96,4 (69,4; 134,1)	100,4	37	58,9 (39,4; 87,9)	83	45	37,50 (-2,93; 77,93) p=0,073	<b>30,86 (17,15; 44,58) p&lt;0,001 (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>
	Temple 2019	52 (40; 67)	76,7	124	22 (17; 28)	31,25	124	30,00 (15,42; 44,58) p<0,001	
3†	NCTD1641133	190,7 (164,2; 221,6)	89,07	37	5,7 (5,4; 6,1)	1,1	45	<b>185,00 (156,30; 213,70) p&lt;0,001</b>	Nie obliczono**
	Temple 2019	41 (34; 50)	45,45	124	4 (4; 4)	0	124	<b>37,00 (29,00; 45,00) p&lt;0,001</b>	
4	NCTD1641133	1391,5 (1135,4; 1705,4)	885,1	37	1327,9 (1127,4; 1563,9)	746,97	45	63,60 (-295,52; 422,72) p=0,729	<b>268,99 (-50,05; 588,03) p=0,100 (random effect model, I<sup>2</sup>=63%)</b>
	Temple 2019	1320 (1188; 1465)	786,87	124	922 (820; 1036)	613,59	124	398,00 (222,37; 573,63) p<0,001	
5	NCTD1641133	250,2 (177,3; 353,1)	272,79	37	335,9 (258,5; 436,5)	304,61	45	-85,70 (-210,79; 39,39) p=0,183	<b>21,05 (-185,41; 227,52) p=0,840 (random effect model, I<sup>2</sup>=83%)</b>
	Temple 2019	476 (394; 575)	514,17	124	351 (286; 430)	409,06	124	125,00 (9,36; 240,64) p=0,035	
6A†	NCTD1641133	1185,5 (781,5; 1798,2)	1577,64	37	60,4 (38,6; 94,6)	95,83	45	1 125,10 (615,99; 1 634,21) p<0,001	<b>1302,55 (1029,76; 1575,33) p&lt;0,001 (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>
	Temple 2019	1392 (1106; 1752)	1835,09	124	18 (12; 26)	39,77	124	1 374,00 (1 050,93; 1 697,07) p<0,001	
6B	NCTD1641133	331,6 (192,2; 572)	3692,8	37	603,6 (393,5; 925,8)	910,91	45	-272,00 (-1 491,28; 947,28) p=0,663	<b>-31,10 (-56,18; -6,03) p=0,020 (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>
	Temple 2019	28 (20; 40)	56,81	124	59 (40; 86)	130,67	124	-31,00 (-56,08; -5,92) p=0,016	
7F	NCTD1641133	4654,8 (3739,1; 5794,8)	3190,04	37	2595,4 (2133,8; 3156,9)	1750,81	45	2 059,40 (911,27; 3 207,53) p=0,001	<b>1093,97 (-600,25; 2788,19)</b>

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Badanie	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value	Metaanaliza MD (95% CI), p-value
		GMT (95% CI)	SD*	N	GMT (95% CI)	SD*	N		
	Temple 2019	570 (418; 778)	1022,65	124	250 (182; 343)	457,35	124	320,00 (122,82; 517,18) p=0,002	p=0,21 ( <i>random effect model</i> , I <sup>2</sup> =88%)
9V	NCT01641133	2916,6 (2422,6; 3511,3)	1690,29	37	1904,8 (1457,9; 2488,7)	1763,98	45	1 011,80 (261,96; 1 761,64) p=0,01	514,49 (-267,98; 1296,97) p=0,200 ( <i>random effect model</i> , I <sup>2</sup> =78%)
	Temple 2019	267 (200; 357)	445,99	124	73 (52; 102)	142,03	124	194,00 (111,62; 276,38) p<0,001	
14	NCT01641133	1391,5 (807,6; 2397,5)	2467,09	37	1497,1 (1102; 2033,6)	1594,23	45	-105,60 (-1 026,95; 815,75) p=0,823	85,95 (-8,90; 180,79) p=0,080 ( <i>fixed effect model</i> , I <sup>2</sup> <50%)
	Temple 2019	220 (153; 316)	463,03	124	132 (92; 191)	281,23	124	88,00 (-7,35; 183,35) p=0,072	
18C	NCT01641133	1114,7 (835,1; 1488,1)	1013,28	37	965,3 (636,3; 1464,6)	1417,45	45	149,40 (-377,96; 676,76) p=0,58	118,61 (45,22; 191,99) p=0,002 ( <i>fixed effect model</i> , I <sup>2</sup> <50%)
	Temple 2019	242 (189; 309)	340,88	124	124 (88; 175)	247,14	124	118,00 (43,89; 192,11) p=0,002	
19A†	NCT01641133	677,2 (425,5; 1077,8)	1012,19	37	85,2 (44,3; 163,9)	204,67	45	<b>592,00 (260,42; 923,58) p=0,001</b>	330,42 (-118,35; 779,19) p=0,150 ( <i>random effect model</i> , I <sup>2</sup> =86%)
	Temple 2019	139 (106; 181)	213,05	124	9 (7; 11)	11,36	124	<b>130,00 (92,45; 167,55) p&lt;0,001</b>	
19F	NCT01641133	842,3 (706; 1005)	463,97	37	1306,1 (1016,4; 1678,3)	1132,69	45	-463,80 (-826,94; -100,66) p=0,014	<b>-385,67 (-563,59; -207,76) p&lt;0,001</b> ( <i>fixed effect model</i> , I <sup>2</sup> <50%)
	Temple 2019	856 (728; 1008)	795,39	124	1217 (1078; 1375)	843,69	124	-361,00 (-565,09; -156,91) p=0,001	
23F	NCT01641133	1089,4 (735,9; 1612,8)	1360,71	37	633,3 (405,4; 989,3)	999,21	45	456,10 (-70,65; 982,85) p=0,094	156,60 (-233,99; 547,20) p=0,430 ( <i>random effect model</i> , I <sup>2</sup> =61%)
	Temple 2019	53 (38; 75)	105,11	124	29 (21; 41)	56,81	124	24,00 (2,97; 45,03) p=0,026	

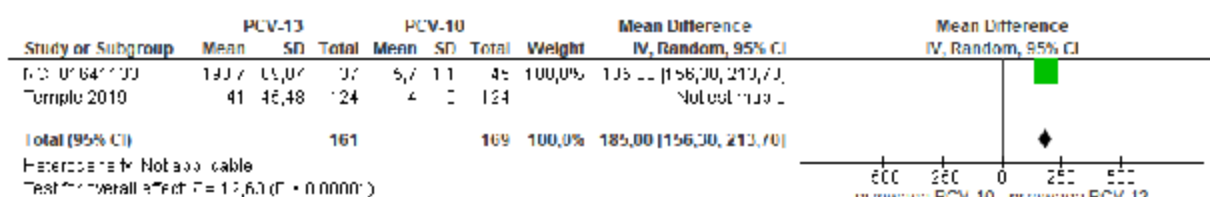
\* oszacowanie własne na podstawie danych z publikacji źródłowych dla poszczególnych badań  
\*\* nie obliczano metaanalizy badań ze względu na SD=0 w grupie komparatora w badaniu Temple 2019  
† serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13

Ryc. 8. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym: średnie geometryczne miano (GMT) przeciwciał, mierzonego w teście OPA, przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* (średnia różnica, MD).

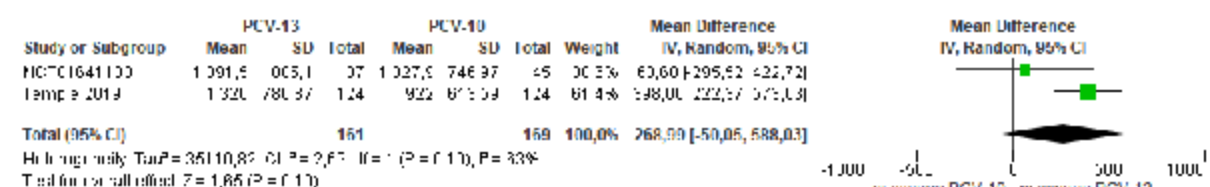
### Serotyp 1



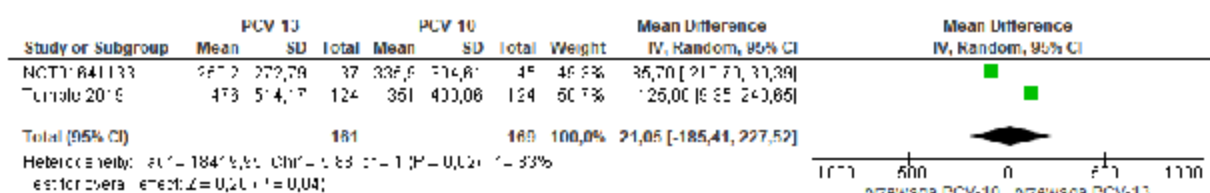
### Serotyp 3



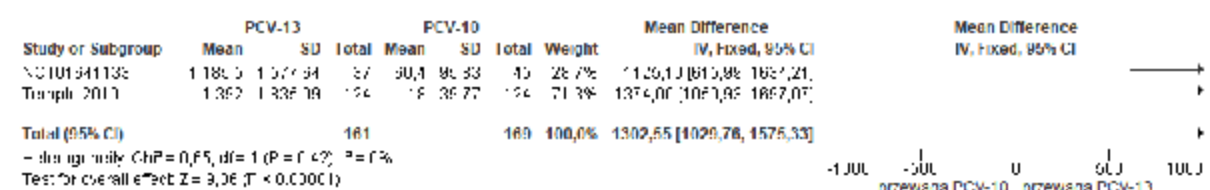
### Serotyp 4



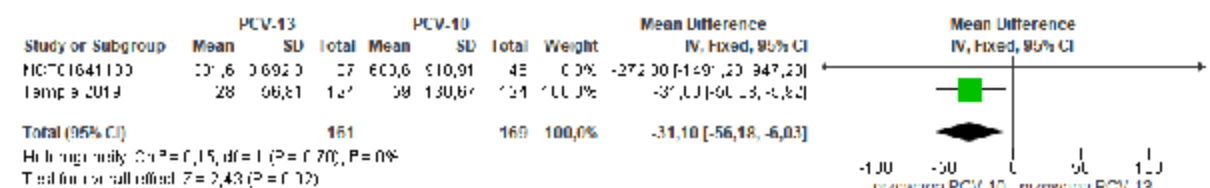
### Serotyp 5



### Serotyp 6A

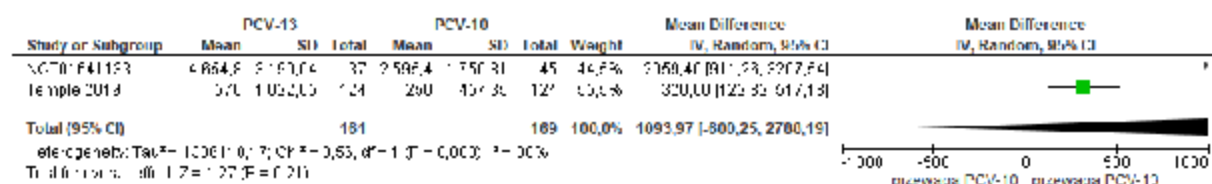


### Serotyp 6B

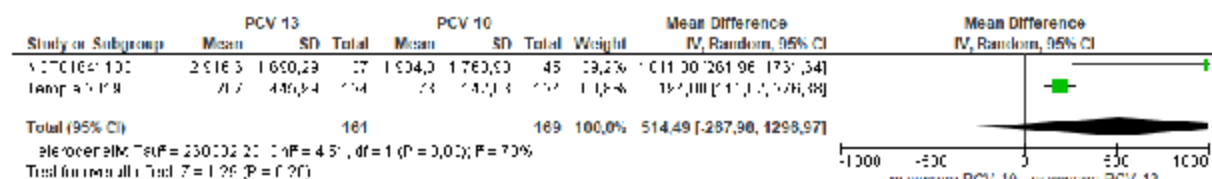


**Cd. Ryc. 8. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym: średnie geometryczne miano (GMT) przeciwciał, mierzonego w teście OPA, przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* (średnia różnica, MD).**

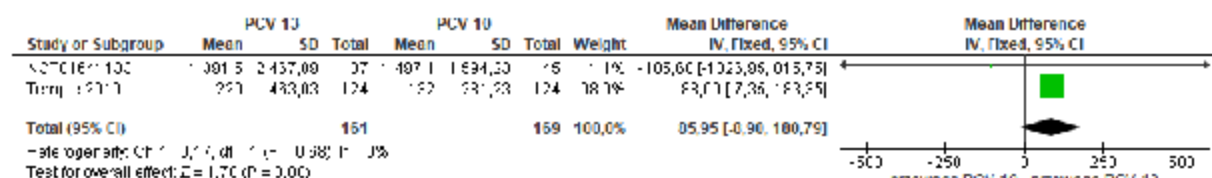
**Serotyp 7F**



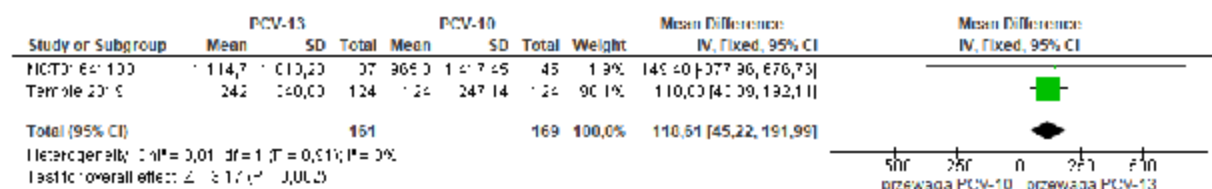
**Serotyp 9V**



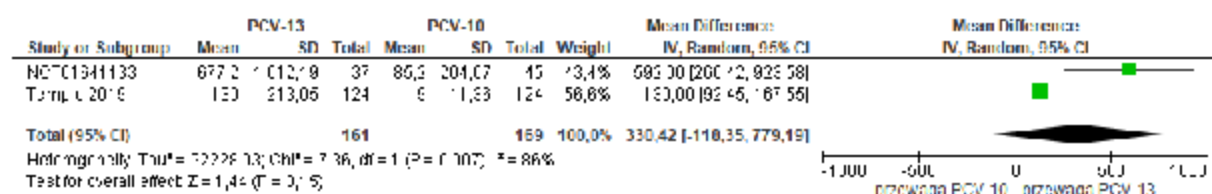
**Serotyp 14**



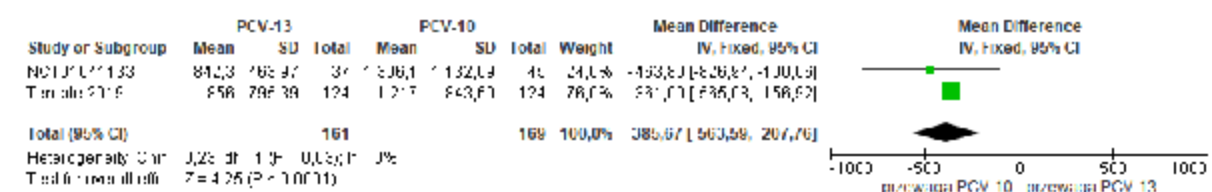
**Serotyp 18C**



**Serotyp 19A**

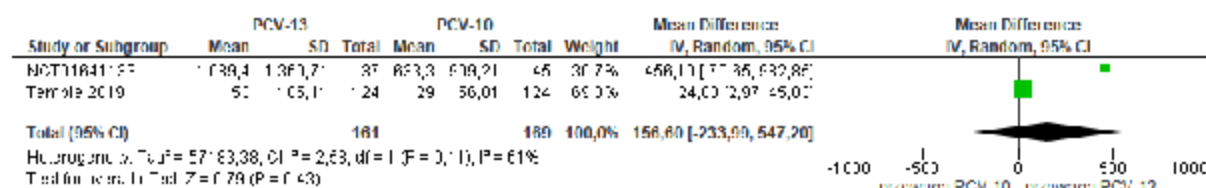


**Serotyp 19F**



**Cd. Ryc. 8. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym: średnie geometryczne miano (GMT) przeciwciał, mierzonego w teście OPA, przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* (średnia różnica, MD).**

#### Serotyp 23F



#### 4. 4. 1. 1. 4 Miano przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym po szczepieniu uzupełniającym

Średnia geometryczna miana (GMT) przeciwciał, mierzonego w teście OPA, przeciwko serotypom pneumokokowym zawartym w badanych szczepionkach oceniano miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie 3+1 w grupie PCV-13 i PCV-10 (Camona Martinez 2019, Prymula 2017) oraz po dawce uzupełniającej w schemacie 2+1 w grupie PCV-13 jak i PCV-10 (Temple 2019).

#### Szczepienie uzupełniające w schemacie 3+1 PCV-13 vs PCV-10

Wyniki badań i metaanaliz dotyczących wartości GMT przeciwciał w teście OPA wobec serotypów szczepionkowych miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1 PCV-13 w porównaniu z PCV-10 zestawiono w Tab. 28, a graficznie przedstawiono je na Ryc. 9.

Szczepienie PCV-13 w porównaniu ze szczepieniem PCV-10 wiązało się z istotnie większą wartością GMT przeciwciał mierzoną w teście OPA wobec 6 z 10 wspólnych serotypów zawartych w obu szczepionkach tj.:

- serotypu 4 (MD=545,11 (95% CI: 71,57; 1018,65); 2 RCT; I<sup>2</sup><50%);
- serotypu 5 (MD=155,28 (95% CI: 98,25; 212,32) p<0,001; 2 RCT; I<sup>2</sup><50%);
- serotypu 6B (MD=1132,99 (95% CI: 766,97; 1499,01) p<0,001; 2 RCT; I<sup>2</sup><50%);
- serotypu 7F (MD=8990,64 (95% CI: 6151,06; 11830,22) p<0,001; 2 RCT; I<sup>2</sup><50%);
- serotypu 9V (MD=4088,84 (95% CI: 2054,23; 6123,46) p<0,001; 2 RCT; I<sup>2</sup>=50%);
- serotypu 23F (MD=22593,48 (95% CI: 18770,64; 26416,31) p<0,001; 2 RCT; I<sup>2</sup><50%)

oraz 2 z 3 serotypów zawartych wyłącznie w PCV-13, tj. :

- serotypu 3 (MD=324,70 (95% CI: 240,65; 408,75); 1 RCT);
- serotypu 6A (MD=4586,08 (95% CI: 3125,87; 6046,29) p<0,001; 2 RCT; I<sup>2</sup><50%).

Zarówno w badaniu Camona Martinez 2019 i Prymula 2017 nie oceniano wartości GMT przeciwciał w teście OPA wobec serotypu 19A po szczepieniu uzupełniającym.

Szczepienie uzupełniające wiązało się z istotnie mniejszą wartością GMT przeciwciał w teście OPA w grupie stosujących PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-10 wobec 1 z 10 wspólnych serotypów dla obu szczepionek tj. serotypu 19F (MD=-307,68 (95% CI: -529,25; -86,11) p=0,006 RCT; I<sup>2</sup><50%).



Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy szczepieniem uzupełniającym PCV-13 a PCV-10 po trzydawkowym szczepieniu podstawowym pod względem wartości GMT przeciwciał w teście OPA wobec pozostałych serotypów pneumokokowych zawartych w szczepionkach.

#### **Szczepienie uzupełniające w schemacie 2+1 PCV-13 vs PCV-10**

W Tab. 25 zestawiono wyniki badania Temple 2019 dotyczące wartości GMT przeciwciał w teście OPA miesiąc po szczepieniu uzupełniającym w schemacie 2+1 szczepionką PCV-13 w porównaniu ze szczepionką PCV-10. Szczepienie PCV-13 w porównaniu ze szczepieniem PCV-10 wiązało się z istotnie większą wartością GMT przeciwciał mierzoną w teście OPA wobec 6 z 10 wspólnych serotypów zawartych w obu szczepionkach tj.:

- serotypu 4 (MD=491,00 (95% CI: 169,97; 812,03) p=0,003);
- serotypu 7F (MD=562,00 (95% CI: 418,28; 705,72) p<0,001);
- serotypu 14 (MD= 540,00 (95% CI: 356,03; 723,97) p<0,001);
- serotypu 18C (MD=3 729,00 (95% CI: 3 147,66; 4 310,34) p<0,001);
- serotypu 19F (MD=747,00 (95% CI: 383,13; 1 110,87) p<0,001);
- serotypu 23F (MD=434,00 (95% CI: 202,47; 665,53) p<0,001)

oraz 2 z 3 serotypów zawartych wyłącznie w PCV-13, tj. :

- serotypu 3 (MD=50,00 (95% CI: 37,49; 62,51) p<0,001);
- serotypu 19A (MD=527,00 (95% CI: 233,17; 820,83) p=0,001).

Szczepienie uzupełniające wiązało się z istotnie mniejszą wartością GMT przeciwciał w teście OPA w grupie stosujących PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-10 wobec 1 z 10 wspólnych serotypów dla obu szczepionek tj. serotypu 9V (MD=-484,00 (95% CI: -808,97; -159,03) p=0,004).

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy szczepieniem uzupełniającym PCV-13 a PCV-10 po dwudawkowym szczepieniu podstawowym pod względem wartości GMT przeciwciał w teście OPA wobec pozostałych serotypów szczepionkowych *S. pneumoniae*.

Tab. 28. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10: średnie geometryczne miano (GMT) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1.

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Badanie	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value	Metaanaliza MD (95% CI), p-value
		GMT (95% CI)	SD*	N	GMT (95% CI)	SD*	N		
1	Carmona Martinez 2019	207,6 (145,8; 295,6)	384,05	101	216,8 (148,3; 316,9)	421,41	96	-9,20 (-121,97; 103,57) p=0,873	<b>20,20 (-68,98; 109,38) p=0,660 (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>
	Prymula 2017	369,3 (281,4; 484,6)	398,17	59	300 (213,2; 422,1)	432,94	66	69,30 (-76,41; 215,01) p=0,353	
3†	Prymula 2017	333,9 (260,3; 428,3)	331,97	60	9,2 (6,8; 12,5)	11,72	65	<b>324,70 (240,65; 408,75) p&lt;0,001</b>	nd
4	Carmona Martinez 2019	1972,2 (1586,3; 2451,9)	2208,16	100	1550,5 (1230,2; 1954,1)	1799,92	95	421,70 (-142,49; 985,89) p=0,145	<b>545,11 (71,57; 1018,65) p=0,020 (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>
	Prymula 2017	2882,6 (2252,4; 3689,1)	2885,86	62	2043,3 (1609,1; 2594,6)	2073,12	68	839,30 (-31,79; 1710,39) p=0,061	
5	Carmona Martinez 2019	269,9 (216,2; 337,0)	308,16	100	133,4 (100,5; 177,1)	191,46	96	136,50 (64,98; 208,02) p<0,001	<b>155,28 (98,25; 212,32) p&lt;0,001 (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>
	Prymula 2017	327,4 (254,2; 421,8)	333,93	61	139,3 (102,3; 189,8)	181,34	66	188,10 (93,57; 282,63) p=0	
6A†	Carmona Martinez 2019	5200,7 (4134,9; 6541,3)	60842,25	98	146,4 (87,6; 244,6)	384,16	92	5 054,30 (-6 991,88; 17 100,48) p=0,412	<b>4586,08 (3125,87; 6046,29) p&lt;0,001 (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>
	Prymula 2017	4855,3 (3606,3; 6536,8)	5838,76	61	276,2 (174,8; 436,6)	546,66	67	4 579,10 (3 108,04; 6 050,16) p<0,001	
6B	Carmona Martinez 2019	1727,9 (1406,2; 2123,4)	1829,59	100	694,6 (546,5; 882,6)	835,69	95	1 033,30 (637,28; 1 429,32) p=0	<b>1132,99 (766,97; 1499,01) p&lt;0,001 (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>
	Prymula 2017	2731,1 (1972,7; 3781,1)	3633,89	62	1013,8 (744,6; 1380,3)	1337,27	68	1 717,30 (758,55; 2 676,05) p=0,001	
7F	Carmona Martinez 2019	16592,6 (13909,7; 19792,9)	14781,33	97	7880,8 (6408,6; 9691,3)	8205,04	96	8 711,80 (5 343,33; 12 080,27) p<0,001	<b>8990,64 (6151,06; 11830,22)</b>

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Badanie	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value	Metaanaliza MD (95% CI), p-value
		GMT (95% CI)	SD*	N	GMT (95% CI)	SD*	N		
	Prymula 2017	18012,3 (13872,4; 23387,7)	18958,38	61	8336,9 (6357,9; 10931,8)	9334,49	64	9 675,40 (4 396,73; 14 954,07) p<0,001	p<0,001 ( <i>fixed effect model</i> , I <sup>2</sup> <50%)
9V	Carmona Martinez 2019	8470,4 (6692,4; 10720,8)	10173,25	98	3260,6 (2620,1; 4057,6)	3536,42	93	5 209,80 (3 071,24; 7 348,36) p<0,001	4088,84 (2054,23; 6123,46) p<0,001 ( <i>random effect model</i> , I <sup>2</sup> =53%)
	Prymula 2017	6839,2 (5464,7; 8559,3)	6165,71	61	3711,7 (2881,2; 4781,4)	3967,81	67	3 127,50 (1 311,82; 4 943,18) p=0,001	
14	Carmona Martinez 2019	2772,6 (2218,6; 3464,9)	3179,34	100	2285,1 (1845,9; 2828,9)	2431,26	94	487,50 (-306,14; 1 281,14) p=0,23	617,69 (-79,19; 1314,57) p=0,080 ( <i>fixed effect model</i> , I <sup>2</sup> <50%)
	Prymula 2017	3545 (2465,2; 5097,8)	5245,22	61	2488,9 (1942,5; 3189,0)	2622,17	68	1 056,10 (-400,27; 2 512,47) p=0,158	
18C	Carmona Martinez 2019	610,7 (421,3; 885,1)	1165,28	97	912 (605,4; 1374,1)	1891,09	93	-301,30 (-750,18; 147,58) p=0,19	-106,93 (- 325,39; 111,53) p=0,340 ( <i>fixed effect model</i> , I <sup>2</sup> <50%)
	Prymula 2017	464,4 (327,7; 658,1)	652,87	60	511 (356,7; 732,2)	754,26	62	-46,60 (-296,68; 203,48) p=0,716	
19F	Carmona Martinez 2019	438 (312,7; 613,7)	760,14	98	759,6 (554,3; 1040,8)	1216	96	-321,60 (-607,64; -35,56) p=0,029	-307,68 (- 529,25; -86,11) p=0,006 ( <i>fixed effect model</i> , I <sup>2</sup> <50%)
	Prymula 2017	767,1 (582,1; 1010,9)	854,35	61	1053,9 (812,6; 1366,8)	1148,56	66	-286,80 (-637,15; 63,55) p=0,111	
23F	Carmona Martinez 2019	24350,4 (18303,2; 32395,5)	20213,02	97	2600 (1896,8; 3563,9)	4145,12	95	21 750,40 (17 642,47; 25 858,33) p<0,001	22593,48 (18 770,64; 26 416,31) p<0,001 ( <i>fixed effect model</i> , I <sup>2</sup> <50%)
	Prymula 2017	32508 (23754,9; 44486,3)	40965,49	60	4465,4 (3368,6; 5919,3)	5286,22	66	28 042,60 (17 598,93; 38 486,27) p<0,001	

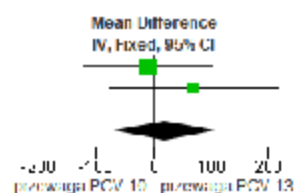
\* oszacowanie własne na podstawie danych z publikacji źródłowych dla poszczególnych badań  
† serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13

Ryc. 9. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1: średnia geometryczna miana (GMT) przeciwciał, mierzonego w teście OPA, przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* (średnia różnica, MD).

**Serotyp 1**

Study or Subgroup	PCV-13			PCV-10			Weight	Mean Difference	
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI
Carrasco Martinez 2019	208,2	304,35	101	216,0	421,41	96	62,2%	-9,20	[-127,57; 109,17]
Plymka 2017	388,2	388,17	69	308,0	732,87	96	37,8%	98,30	[-76,41; 273,41]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>160</b>			<b>192</b>	<b>100,0%</b>	<b>20,20</b>	<b>[-50,90; 109,30]</b>

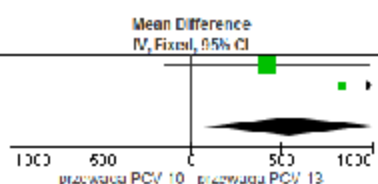
Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 0,71, df = 1 (P = 0,40), I<sup>2</sup> = 0%  
 Test for overall effect: Z = 1,44 (P = 0,15)



**Serotyp 4**

Study or Subgroup	PCV-13			PCV-10			Weight	Mean Difference	
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI
Carrasco Martinez 2019	1 674,2	2 200,13	100	1 550,5	1 736,32	65	70,4%	421,70	[-42,49; 905,09]
Plymka 2017	2 692,0	2 965,63	62	2 043,3	2 075,12	63	29,6%	953,50	[-31,79; 1713,53]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>162</b>			<b>128</b>	<b>100,0%</b>	<b>545,11</b>	<b>[-71,57; 1018,69]</b>

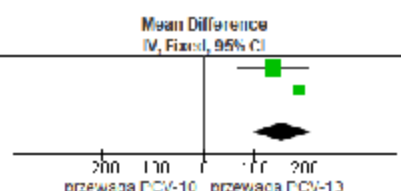
Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 0,32, df = 1 (P = 0,40), I<sup>2</sup> = 0%  
 Test for overall effect: Z = 9,26 (P < 0,0001)



**Serotyp 5**

Study or Subgroup	PCV-13			PCV-10			Weight	Mean Difference	
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI
Carrasco Martinez 2019	208,9	303,76	100	135,7	781,76	96	43,9%	136,00	[-37,98; 309,98]
Plymka 2017	327,4	353,93	61	136,3	781,34	66	49,1%	138,10	[-103,67; 379,87]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>161</b>			<b>162</b>	<b>100,0%</b>	<b>155,28</b>	<b>[-98,25; 312,32]</b>

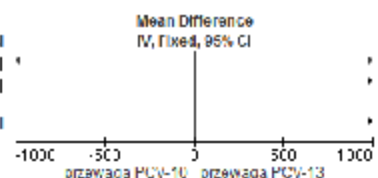
Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 0,73, df = 1 (P = 0,39), I<sup>2</sup> = 0%  
 Test for overall effect: Z = 3,34 (P < 0,0001)



**Serotyp 6A**

Study or Subgroup	PCV-13			PCV-10			Weight	Mean Difference	
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI
Carrasco Martinez 2019	6 200,7	6 642,25	69	4 664	3 241,6	32	15,9%	636,30	[-639,36; 1710,43]
Plymka 2017	4 396,3	5 334,14	61	2 297,2	6 498,66	47	22,1%	451,10	[-1004,14; 401,94]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>130</b>			<b>139</b>	<b>100,0%</b>	<b>4588,08</b>	<b>[-3126,87; 8948,29]</b>

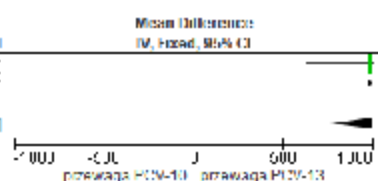
Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 0,01, df = 1 (P = 0,81), I<sup>2</sup> = 0%  
 Test for overall effect: Z = 3,16 (P < 0,0001)



**Serotyp 6B**

Study or Subgroup	PCV-13			PCV-10			Weight	Mean Difference	
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI
Carrasco Martinez 2019	1 727,9	1 029,59	100	694,6	636,59	95	65,4%	1001,30	[-67,20; 1429,22]
Plymka 2017	2 707,1	3 630,69	62	1 010,0	1 037,27	30	14,3%	1717,30	[-750,55; 2376,25]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>162</b>			<b>125</b>	<b>100,0%</b>	<b>1132,99</b>	<b>[-768,97; 1499,01]</b>

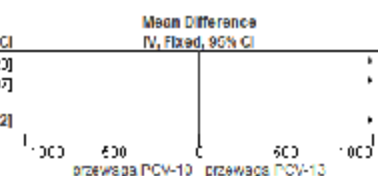
Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 1,46, df = 1 (P = 0,23), I<sup>2</sup> = 40%  
 Test for overall effect: Z = 10,07 (P < 0,0001)



**Serotyp 7F**

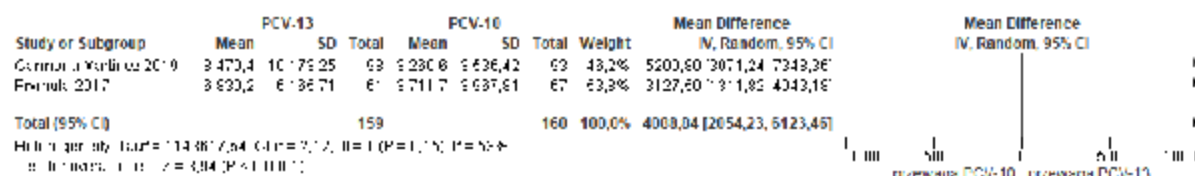
Study or Subgroup	PCV-13			PCV-10			Weight	Mean Difference	
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI
Carrasco Martinez 2019	1 558,3	14 731,03	97	7 200,0	8 205,04	63	7,1%	6711,00	[-5310,32; 12300,23]
Plymka 2017	1 811,3	18 316,39	61	8 336,9	8 537,29	67	19,9%	9677,40	[-3389,73; 14464,02]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>158</b>			<b>130</b>	<b>100,0%</b>	<b>8990,64</b>	<b>[-8151,06; 11830,22]</b>

Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 0,09, df = 1 (P = 0,56), I<sup>2</sup> = 4%  
 Test for overall effect: Z = 6,21 (P < 0,0001)

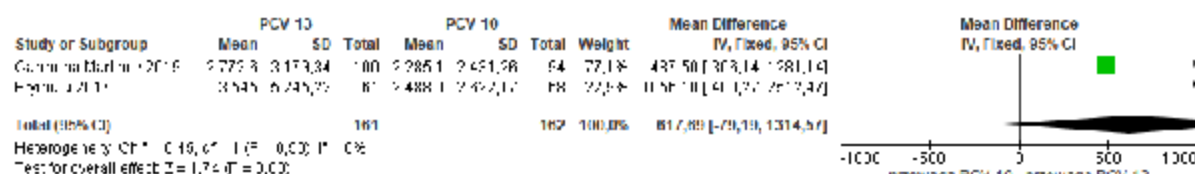


**Cd. Ryc. 9. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1: średnia geometryczna miana (GMT) przeciwciał, mierzonego w teście OPA, przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* (średnia różnica, MD).**

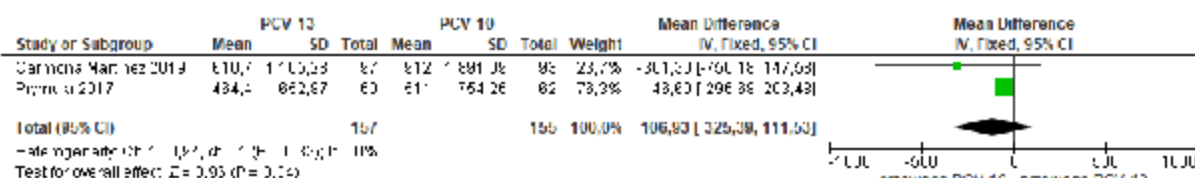
**Serotyp 9V**



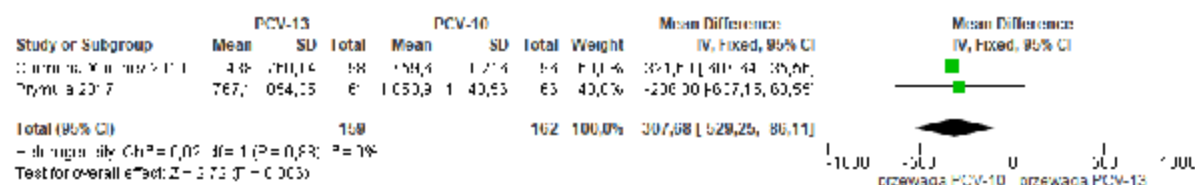
**Serotyp 14**



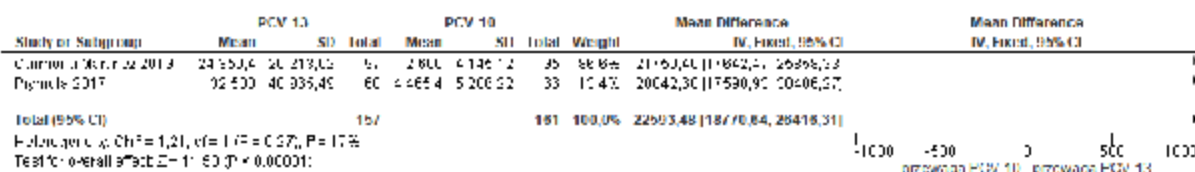
**Serotyp 18C**



**Serotyp 19F**



**Serotyp 23F**



**Tab. 29. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu Temple 2019: średnia geometryczna miana (GMT) przeciwciał, mierzonego przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 2+1.**

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value
	GMT (95% CI)	SD*	N	GMT (95% CI)	SD*	N	
1	164 (127; 211)	234,74	120	145 (106; 198)	258,16	121	19,00 (-43,29; 81,29) p=0,551
3 <sup>†</sup>	54 (43; 68)	69,86	120	4 (4; 5)	2,81	121	<b>50,00 (37,49; 62,51) p&lt;0,001</b>

Sero- typ <i>S.</i> <i>pneu-</i> <i>moniae</i>	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value
	GMT (95% CI)	SD*	N	GMT (95% CI)	SD*	N	
4	1771 (1560; 2011)	1260,32	120	1280 (1072; 1529)	1282,4	121	<b>49 1,00 (169,97; 812,03) p=0,003</b>
5	929 (802; 1076)	765,69	120	768 (627; 941)	881,12	121	161,00 (-47,37; 369,37) p=0,131
6A†	454 (328; 628)	838,35	120	394 (293; 531)	667,86	121	60,00 (-131,47; 251,47) p=0,540
6B	561 (446; 706)	726,57	120	732 (564; 950)	1083,16	121	-171,00 (-403,70; 61,70) p=0,151
7F	587 (461; 748)	802,02	120	25 (18; 34)	44,9	121	<b>56 2,00 (418,28; 705,72) p&lt;0,001</b>
9V	1095 (877; 1367)	1369,31	120	1579 (1380; 1807)	1198,21	121	<b>-484,00 (- 808,97; -159,03) p=0,004</b>
14	689 (534; 890)	994,84	120	149 (109; 202)	260,97	121	<b>540,00 (356,03; 723,97) p&lt;0,001</b>
18C	3847 (3311; 4468)	3233,24	120	118 (74; 189)	322,7	121	<b>3 729,00 (3 14 7,66; 4 310,34) p&lt;0,001</b>
19A†	826 (592; 1153)	1567,72	120	299 (224; 399)	491,07	121	<b>52 7,00 (233,17; 820,83) p=0,001</b>
19F	1231 (938; 1615)	1891,88	120	484 (369; 636)	749,23	121	<b>74 7,00 (383,13; 1 110,87) p&lt;0,001</b>
23F	742 (566; 974)	1140,16	120	308 (217; 436)	614,54	121	<b>434,00 (202,47; 665,53) p&lt;0,001</b>

\* oszacowanie własne na podstawie danych z publikacji źródłowych dla poszczególnych badań  
† serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13

#### 4.4.1.1.5 Udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* po szczepieniu podstawowym

Udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym zawartym w badanych szczepionkach oceniano miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym w grupie PCV-13 i PCV-10 (Carmona Martinez 2019, Odutola 2019 i Prymula 2017) oraz po dwudawkowym szczepieniu podstawowym w grupie PCV-13 i PCV-10 (Temple 2019).

Dodatkowo w aneksie 8.16 przedstawiono dane dotyczące porównania udziału dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym po różnej liczbie dawek w poszczególnych grupach tj.:

- po trzech dawkach cyklu podstawowego PCV-13 vs po dwóch dawkach cyklu podstawowego PCV-10 (Odutola 2019);
- po dwóch dawkach cyklu podstawowego PCV-13 vs po trzech dawkach cyklu podstawowego PCV-10 (Temple 2019).

W badaniach Carmona Martinez 2019, Odutola 2019 i Prymula 2017 za ochronne stężenie przeciwciał wobec serotypów pneumokokowych przyjęto stężenie  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/ml}$  a w badaniu Temple 2019  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$ .

#### **Trzydawkowe szczepienie podstawowe PCV-13 vs PCV-10**

Wyniki badań i metaanaliz dotyczących udziału dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym ( $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) miesiąc po trzydawkowym cyklu szczepienia podstawowego PCV-13 w porównaniu z PCV-10 zestawiono w Tab. 102, a graficznie przedstawiono je na Ryc. 10. i Ryc. 11.

Metaanalizy wyników badań wykazały, że miesiąc po 3 dawkowym cyklu szczepienia podstawowego w grupie dzieci otrzymujących PCV-13 w porównaniu z grupą otrzymujących PCV-10 prawdopodobieństwo wystąpienia ochronnego stężenia przeciwciał było istotnie większe dla 2 z 10 serotypów pneumokokowych występujących zarówno w PCV-13 jak i PCV-10, tj. (Tab. 102, Ryc. 10, Ryc. 11):

- serotypu 6B (RR=1,07 (95% CI: 1,01; 1,14)  $p=0,02$ ; 3 RCT;  $I^2<50\%$ );
- serotypu 23F (RR=1,12 (95% CI: 1,08; 1,17)  $p<0,001$ ; 3 RCT;  $I^2<50\%$ ) oraz

trzech serotypów występujących wyłącznie w szczepionce PCV-13 tj.:

- serotypu 3 (RR=8,42 (95% CI: 6,23; 11,38)  $p<0,001$ ; 2 RCT;  $I^2<50\%$ );
- serotypu 6A (RR=3,22 (95% CI: 2,83; 3,66])  $p<0,001$ ; 3 RCT;  $I^2<50\%$ );
- serotypu 19A (RR=2,00 (95% CI: 1,83; 2,18)  $p<0,001$ ; 3 RCT;  $I^2<50\%$ ).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą szczepionych PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-10 w prawdopodobieństwie wystąpienia ochronnego stężenia przeciwciał przeciwko pozostałym badanym serotypom pneumokokowym.

#### **Dwadawkowe szczepienie podstawowe PCV-13 vs PCV-10**

Wyniki badania Temple 2019 dotyczące udziału dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym miesiąc po dwóch dawkach cyklu szczepienia podstawowego PCV-13 oraz po szczepieniu PCV-10 zestawiono w Tab. 31. Szczepienie PCV-13 w porównaniu ze szczepieniem PCV-10 wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia ochronnego stężenia przeciwciał wobec 1 z 10 wspólnych dla obu szczepionek serotypów pneumokokowych tj. serotypu 23F (RR=1,15 (95% CI: 1,06; 1,24)  $p=0,001$ ) oraz serotypów występujących wyłącznie w PCV-13 tj. (Tab. 31):

- serotypu 3 (RR=16,78 (95% CI: 10,09; 27,91)  $p<0,001$ );
- serotypu 6A (RR=2,32 (95% CI: 1,99; 2,71)  $p<0,001$ );
- serotypu 19A (RR=1,40 (95% CI: 1,29; 1,53)  $p<0,001$ ).

Dwadawkowe szczepienie podstawowe PCV-13 w porównaniu z dwudawkowym szczepieniem PCV-10 wiązało się z istotnie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia ochronnego stężenia przeciwciał przeciwko serotypowi 6B (RR=-16,07 (95% CI: -24,25; -7,88)  $p<0,001$ ), zawartego w obu szczepionkach.

Ponadto nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia ochronnego stężenia przeciwciał przeciwko pozostałym badanym serotypom pneumokokowym.

Tab. 30. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym.

Serotyp	Badanie	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		Schemat szczepienia	n	N	%	Schemat szczepienia	n	N	%			
1	Carmona Martinez 2019	3+1	217	218	99,5	3+1	207	210	98,6	0,393	1,01 (0,99; 1,03) p=0,302	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,301
	Odutola 2019	3+0	193	193	100	3+0	193	193	100	1,000	1,00 (0,99; 1,01) p=1,000	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000
	Prymula 2017	3+1	129	132	97,7	3+1	132	134	98,5	0,694	0,99 (0,96; 1,03) p=0,640	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,640
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,00 (0,99; 1,01) p=0,740</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,01) p=0,740</b>
3*	Prymula 2017	3+1	129	132	97,7	3+1	18	132	13,6	<0,001	7,17 (4,66; 11,02) p=0,000	0,84 (0,78; 0,90) p<0,001
	Odutola 2019	3+0	192	192	100	3+0	19	186	10,2	<0,001	9,56 (6,28; 14,56) p=0,000	0,90 (0,85; 0,94) p<0,001
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>8,42 (6,23; 11,38) p&lt;0,001</b>	<b>0,87 (0,82; 0,93) p&lt;0,001</b>
4	Carmona Martinez 2019	3+1	218	218	100	3+1	203	210	96,7	0,009	1,03 (1,01; 1,06) p=0,013	0,03 (0,01; 0,06) p=0,011
	Odutola 2019	3+0	192	192	100	3+0	194	195	99,5	1,000	1,01 (0,99; 1,02) p=0,484	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,478
	Prymula 2017	3+1	128	132	97	3+1	130	133	97,7	0,724	0,99 (0,95; 1,03) p=0,694	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,694
	<b>Metaanaliza (random effect model, I<sup>2</sup>=57%)</b>										<b>1,01 (0,99; 1,03) p=0,31</b>	<b>0,01 (-0,01; 0,03) p=0,30</b>
5	Carmona Martinez 2019	3+1	216	218	99,1	3+1	208	209	99,5	1,000	1,00 (0,98; 1,01) p=0,585	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,585
	Odutola 2019	3+0	190	190	100	3+0	186	187	99,5	1,000	1,01 (0,99; 1,02) p=0,473	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,474



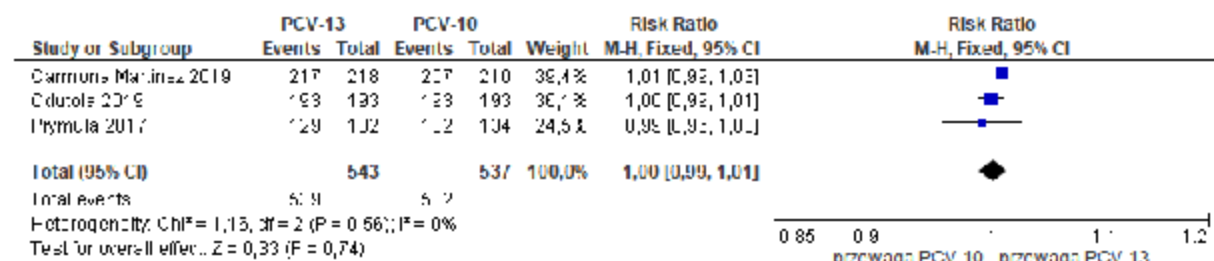
Serotyp	Badanie	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		Schemat szczepienia	n	N	%	Schemat szczepienia	n	N	%			
	Prymula 2017	3+1	127	132	96,2	3+1	133	134	99,3	0,123	0,97 (0,93; 1,01) p=0,098	-0,03 (-0,07; 0,01) p=0,095
<b>Metaanaliza (random effect model, I<sup>2</sup>=57%)</b>											<b>1,01 (0,98; 1,01) p=0,600</b>	<b>-0,00 (-0,02; 0,01) p=0,600</b>
6A*	Carmona Martinez 2019	3+1	217	218	99,5	3+1	63	208	30,3	<0,001	3,29 (2,67; 4,04) p<0,001	0,69 (0,63; 0,76) p<0,001
	Odutola 2019	3+0	189	190	99,5	3+0	54	187	28,9	<0,001	3,44 (2,75; 4,31) p<0,001	0,71 (0,64; 0,77) p<0,001
	Prymula 2017	3+1	127	132	96,2	3+1	45	133	33,8	<0,001	2,84 (2,24; 3,62) p<0,001	0,62 (0,54; 0,71) p<0,001
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>											<b>3,22 (2,83; 3,66) p&lt;0,001</b>
6B	Carmona Martinez 2019	3+1	171	218	78,4	3+1	158	210	75,2	0,492	3,20 (-4,79; 11,19) p=0,432	0,03 (-0,05; 0,11) p=0,432
	Odutola 2019	3+0	177	191	92,7	3+0	158	192	82,3	0,003	10,38 (3,83; 16,92) p=0,002	0,10 (0,04; 0,17) p=0,002
	Prymula 2017	3+1	100	132	75,8	3+1	97	133	72,9	0,673	2,83 (-7,69; 13,34) p=0,598	0,03 (-0,08; 0,13) p=0,598
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>											<b>1,07 (1,01; 1,14) p=0,02</b>
7F	Carmona Martinez 2019	3+1	219	219	100	3+1	209	210	99,5	1,000	1,00 (0,99; 1,02) p=0,465	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,472
	Prymula 2017	3+1	129	132	97,7	3+1	133	134	99,3	0,396	0,98 (0,96; 1,01) p=0,309	-0,02 (-0,04; 0,01) p=0,307
	Odutola 2019	3+0	195	195	100	3+0	193	195	99,0	0,711	1,01 (0,99; 1,03) p=0,247	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,243
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>											<b>1,00 (0,99; 1,01) p=0,74</b>
9V	Carmona Martinez 2019	3+1	218	218	100	3+1	208	210	99	0,454	1,01 (0,99; 1,03) p=0,240	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,241

Serotyp	Badanie	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		Schemat szczepienia	n	N	%	Schemat szczepienia	n	N	%			
	Odutola 2019	3+0	191	194	98,5	3+0	192	196	98	1,000	1,01 (0,98; 1,03) p=0,713	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,713
	Prymula 2017	3+1	128	132	97	3+1	134	137	97,8	0,720	0,99 (0,95; 1,03) p=0,666	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,666
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,00 (0,99; 1,02) p=0,64</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,02) p=0,65</b>
14	Carmona Martinez 2019	3+1	217	218	99,5	3+1	210	210	100	1,000	1,00 (0,98; 1,01) p=0,491	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,480
	Odutola 2019	3+0	194	194	100	3+0	191	192	99,5	1,000	1,01 (0,99; 1,02) p=0,475	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,475
	Prymula 2017	3+1	128	132	97	3+1	135	135	100	0,086	0,97 (0,94; 1,00) p=0,071	-0,03 (-0,06; 0,00) p=0,067
	<b>Metaanaliza (random effect model, I<sup>2</sup>=60%)</b>										<b>0,99 (0,98; 1,01) p=0,55</b>	<b>-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,53</b>
18C	Carmona Martinez 2019	3+1	219	219	100	3+1	206	210	98,1	0,085	1,02 (1,00; 1,04) p=0,070	0,02 (0,00; 0,04) p=0,068
	Odutola 2019	3+0	190	193	98,4	3+0	188	189	99,5	0,652	0,99 (0,97; 1,01) p=0,323	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,322
	Prymula 2017	3+1	128	132	97	3+1	132	135	97,8	0,722	0,99 (0,95; 1,03) p=0,680	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,680
	<b>Metaanaliza (random effect model, I<sup>2</sup>=53%)</b>										<b>1,00 (0,98; 1,02) p=0,87</b>	<b>0,00 (-0,02; 0,02) p=0,87</b>
19A†	Carmona Martinez 2019	3+1	218	219	99,5	3+1	99	209	47,4	<0,001	2,10 (1,82; 2,42) p<0,001	0,52 (0,45; 0,59) p<0,001
	Odutola 2019	3+0	188	191	98,4	3+0	98	182	53,8	<0,001	1,83 (1,60; 2,09) p<0,001	0,45 (0,37; 0,52) p<0,001
	Prymula 2017	3+1	129	132	97,7	3+1	62	134	46,3	<0,001	2,11 (1,76; 2,54) p<0,001	0,51 (0,43; 0,60) p<0,001
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>2,00 (1,83; 2,18) p&lt;0,001</b>	<b>0,49 (0,45; 0,54) p&lt;0,001</b>

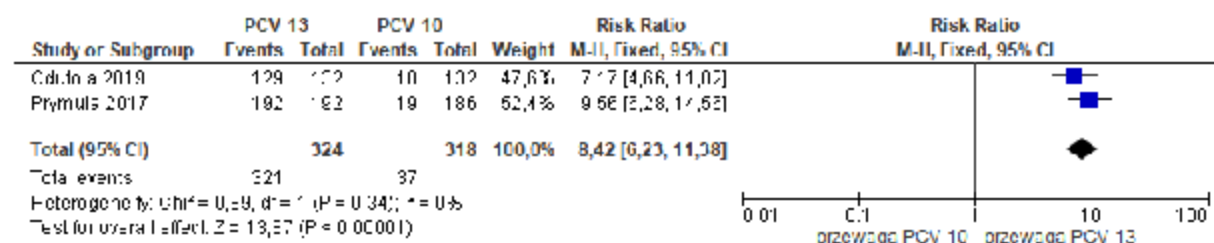
Serotyp	Badanie	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		Schemat szczepienia	n	N	%	Schemat szczepienia	n	N	%			
19F	Carmona Martinez 2019	3+1	218	218	100	3+1	205	210	97,6	0,039	1,02 (1,00; 1,05) p=0,039	0,02 (0,00; 0,05) p=0,037
	Odutola 2019	3+0	193	193	100	3+0	188	193	97,4	0,072	1,03 (1,00; 1,05) p=0,041	0,03 (0,00; 0,05) p=0,038
	Prymula 2017	3+1	128	132	97	3+1	135	135	100	0,086	0,97 (0,94; 1,00) p=0,071	-0,03 (-0,06; 0,00) p=0,067
	<b>Metaanaliza (random effect model, I<sup>2</sup>=77%)</b>										<b>1,01 (0,98; 1,04) p=0,60</b>	<b>0,01 (-0,02; 0,04) p=0,61</b>
23F	Carmona Martinez 2019	3+1	206	218	94,5	3+1	176	210	83,8	<0,001	1,13 (1,05; 1,21) p=0,000	0,11 (0,05; 0,17) p=0,000
	Odutola 2019	3+0	187	192	97,4	3+0	164	189	86,8	<0,001	1,12 (1,06; 1,19) p=0,000	0,11 (0,05; 0,16) p=0,000
	Prymula 2017	3+1	121	132	91,7	3+1	112	135	83,0	0,043	1,10 (1,01; 1,21) p=0,034	0,09 (0,01; 0,17) p=0,031
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,12 (1,08; 1,17) p&lt;0,001</b>	<b>0,10 (0,07; 0,14) p&lt;0,001</b>
† serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13												

Ryc. 10. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym (ryzyko względne, RR).

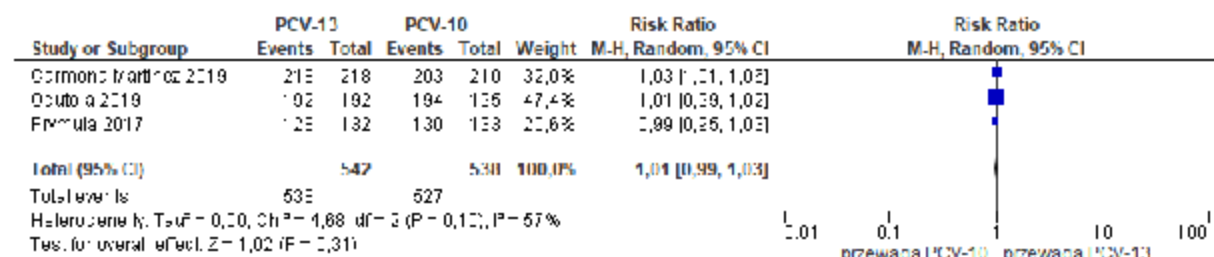
### Serotyp 1



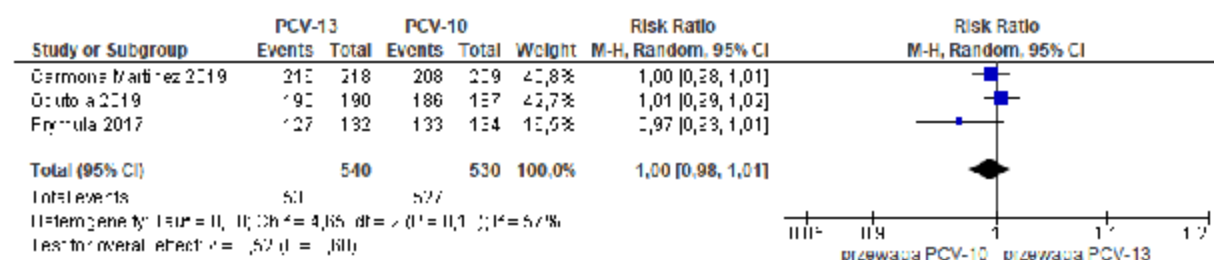
### Serotyp 3



### Serotyp 4



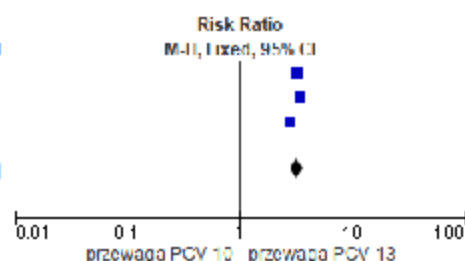
### Serotyp 5



**Cd. Ryc. 10. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym (ryzyko względne, RR).**

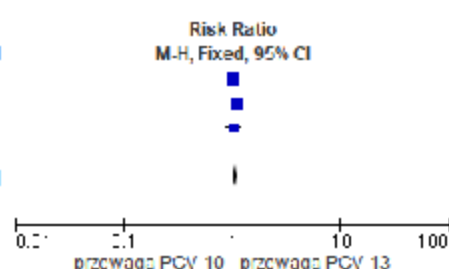
### Serotyp 6A

Study or Subgroup	PCV-13		PCV-10		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Camona-Martinéz 2019	217	218	83	208	32,7%	3,22 [2,67, 4,01]
Udubo 2019	182	190	61	157	33,2%	3,74 [2,75, 4,91]
Przymła 2017	127	132	45	133	27,7%	2,84 [2,24, 3,62]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>540</b>		<b>520</b>	<b>100,0%</b>	<b>3,27 [2,83, 3,66]</b>
Total events	533		162			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 1,41, df = 2 (P = 0,49); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 17,80 (P < 0,00001)						



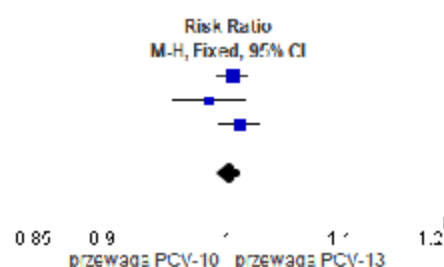
### Serotyp 6B

Study or Subgroup	PCV-13		PCV-10		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Camona-Martinéz 2019	171	218	158	210	36,8%	1,04 [0,94, 1,12]
Udubo 2019	177	191	158	192	36,0%	1,12 [1,04, 1,22]
Przymła 2017	110	132	47	133	25,3%	1,04 [0,91, 1,21]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>541</b>		<b>535</b>	<b>100,0%</b>	<b>1,07 [1,01, 1,14]</b>
Total events	440		413			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 2,01, df = 2 (P = 0,37); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 2,34 (P = 0,02)						



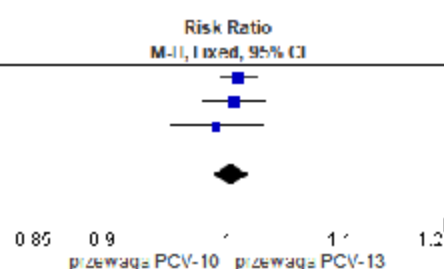
### Serotyp 7F

Study or Subgroup	PCV-13		PCV-10		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Camona-Martinéz 2019	219	219	209	210	36,7%	1,00 [0,92, 1,02]
Udubo 2019	129	142	111	134	34,5%	0,98 [0,91, 1,01]
Przymła 2017	155	135	113	195	36,9%	1,01 [0,92, 1,02]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>546</b>		<b>539</b>	<b>100,0%</b>	<b>1,00 [0,99, 1,01]</b>
Total events	543		535			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 2,73, df = 2 (P = 0,30); I <sup>2</sup> = 17%						
Test for overall effect: Z = 0,34 (P = 0,74)						



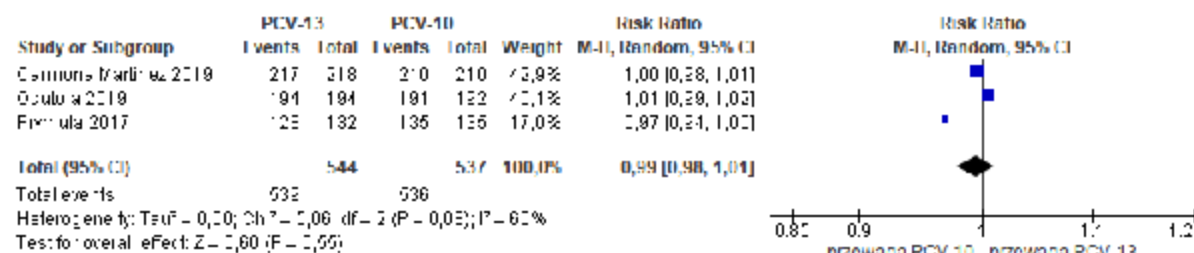
### Serotyp 9V

Study or Subgroup	PCV-13		PCV-10		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Camona-Martinéz 2019	218	218	208	210	36,7%	1,01 [0,92, 1,02]
Udubo 2019	151	194	112	196	35,7%	1,01 [0,91, 1,01]
Przymła 2017	128	132	111	137	24,6%	0,98 [0,92, 1,02]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>544</b>		<b>543</b>	<b>100,0%</b>	<b>1,00 [0,99, 1,02]</b>
Total events	537		534			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 1,94, df = 2 (P = 0,38); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 0,46 (P = 0,64)						

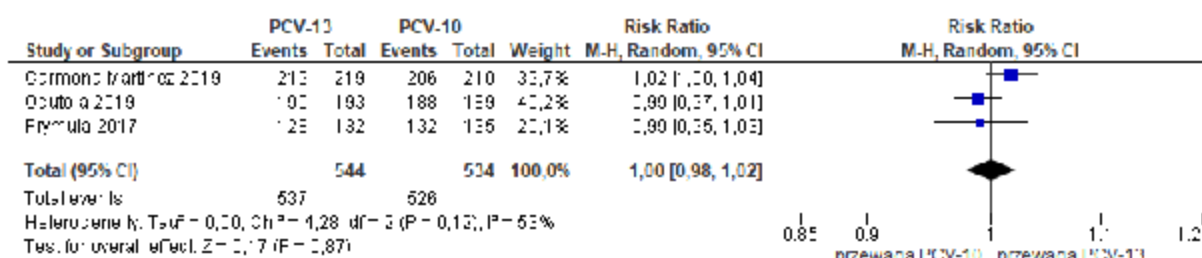


**Cd. Ryc. 10. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym (ryzyko względne, RR).**

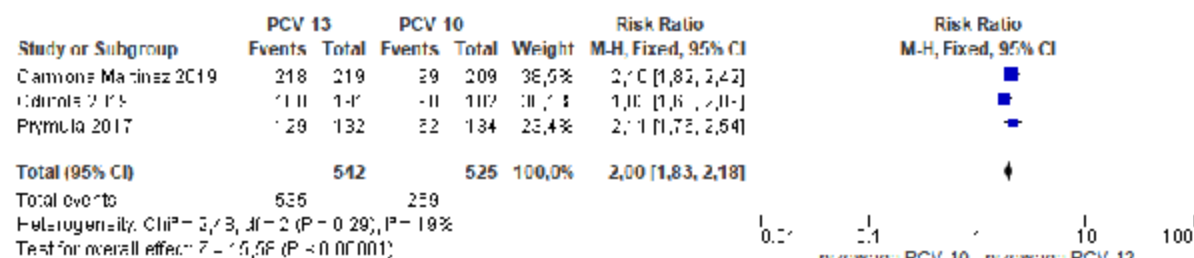
### Serotyp 14



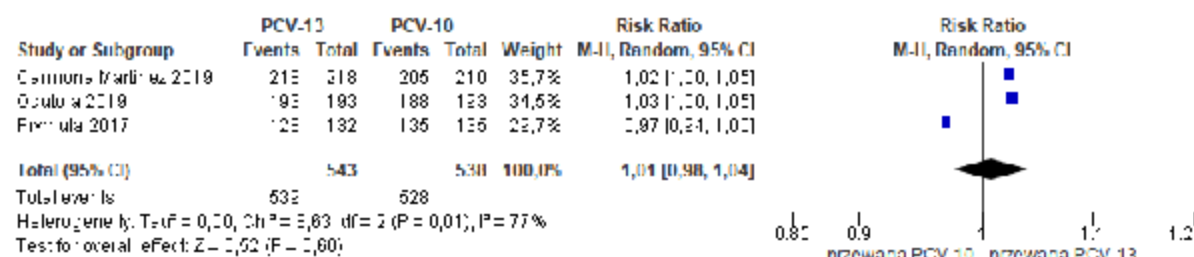
### Serotyp 18C



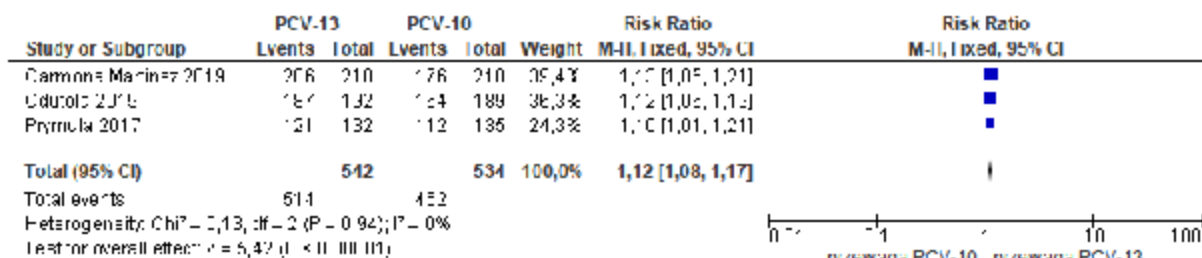
### Serotyp 19A



### Serotyp 19F

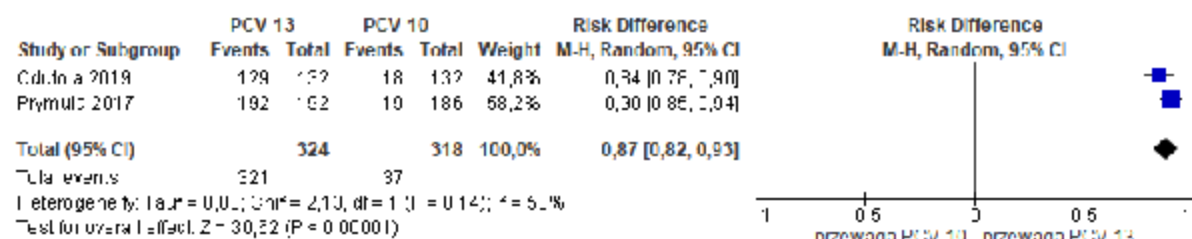


### Serotyp 23F

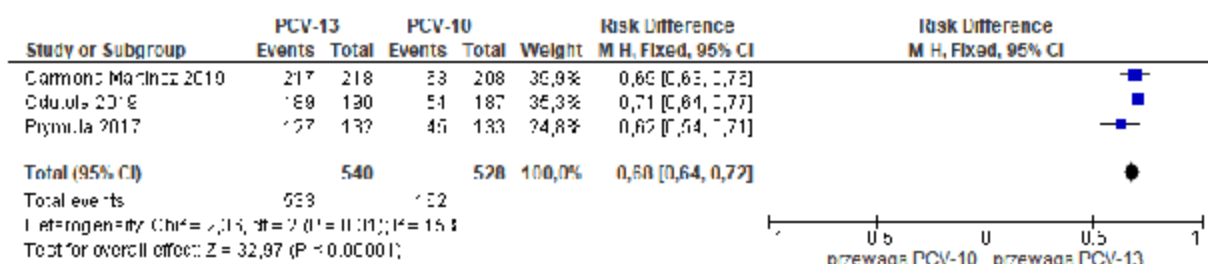


Ryc. 11. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym (różnica ryzyka, RD).

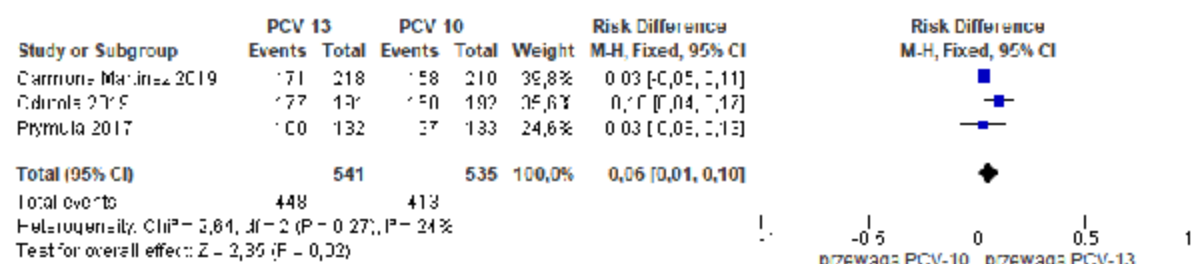
### Serotyp 3



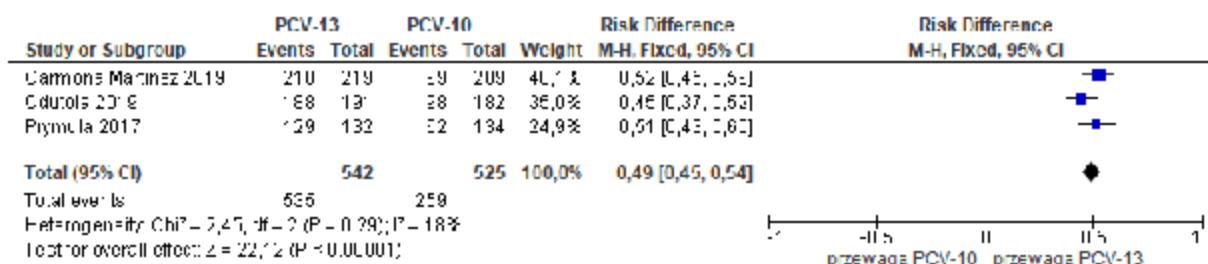
### Serotyp 6A



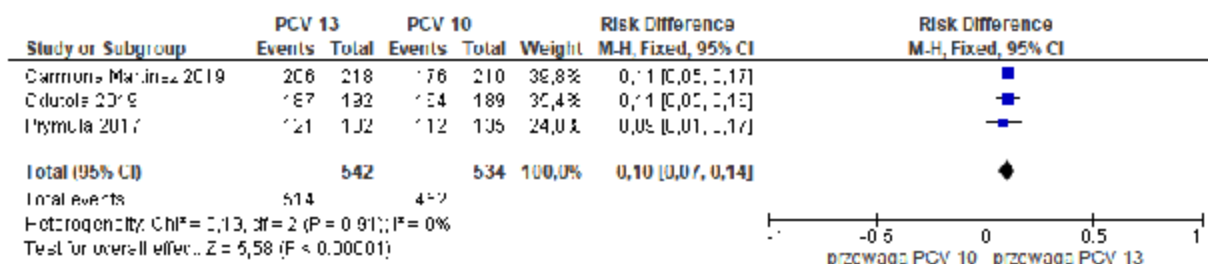
### Serotyp 6B



### Serotyp 19A



### Serotyp 23F



Tab. 31. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu Temple 2019: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym.

Serotyp	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	Schemat szczepienia	n	N	%	Schemat szczepienia	n	N	%			
1	2+1	236	236	100	2+1	235	240	97,9	0,073	1,02 (1,00; 1,04) p=0,140	0,02 (0,00; 0,04) p=0,039
3†	2+1	231	236	97,9	2+1	14	240	5,8	<0,001	<b>16,78 (10,09; 27,91) p&lt;0,001</b>	<b>0,92 (0,89; 0,96) p&lt;0,001</b>
4	2+1	236	236	100	2+1	237	240	98,8	0,324	1,01 (1,00; 1,03) p=0,135	0,01 (0,00; 0,03) p=0,130
5	2+1	234	236	99,2	2+1	230	240	95,8	0,036	1,03 (1,01; 1,06) p=0,021	0,03 (0,01; 0,06) p=0,020
6A†	2+1	224	236	94,9	2+1	98	240	40,8	<0,001	<b>2,32 (1,99; 2,71) p&lt;0,001</b>	<b>0,54 (0,47; 0,61) p&lt;0,001</b>
6B	2+1	144	236	61	2+1	185	240	77,1	<0,001	<b>-16,07 (-24,25; -7,88) p&lt;0,001</b>	<b>-0,16 (-0,24; -0,08) p&lt;0,001</b>
7F	2+1	236	236	100	2+1	237	240	98,8	0,324	1,01 (1,00; 1,03) p=0,135	0,01 (0,00; 0,03) p=0,130
9V	2+1	231	236	97,9	2+1	231	240	96,3	0,417	1,02 (0,99; 1,05) p=0,292	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,291
14	2+1	232	236	98,3	2+1	236	240	98,3	1,000	1,00 (0,98; 1,02) p=0,981	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,981
18C	2+1	233	236	98,7	2+1	232	240	96,7	0,221	1,02 (0,99; 1,05) p=0,134	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,132
19A†	2+1	232	236	98,3	2+1	168	240	70	<0,001	<b>1,40 (1,29; 1,53) p&lt;0,001</b>	<b>0,28 (0,22; 0,34) p&lt;0,001</b>
19F	2+1	234	236	99,2	2+1	238	240	99,2	1,000	1,00 (0,98; 1,02) p=0,987	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,987
23F	2+1	211	236	89,4	2+1	187	240	77,9	0,001	<b>1,15 (1,06; 1,24) p=0,001</b>	<b>0,11 (0,05; 0,18) p=0,001</b>

† serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13



#### 4.4.1.1.6 Udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał po dawce uzupełniającej

Udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym zawartym w badanych szczepionkach oceniono miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie 3+1 w grupie PCV-13 i PCV-10 (Carmona Martinez 2019 i Prymula 2017) oraz po dawce uzupełniającej w schemacie 2+1 w grupie PCV-13 i PCV-10 (Temple 2019).

W badaniach Carmona Martinez 2019 i Prymula 2017 za ochronne stężenie przeciwciał wobec serotypów pneumokokowych przyjęto stężenie  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  a w badaniu Temple 2019  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ .

##### **Szczepienie uzupełniające w schemacie 3+1 PCV-13 vs PCV-10**

Wyniki badań i metaanaliz dotyczących udziału dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1 PCV-13 w porównaniu z PCV-10 zestawiono w Tab. 32, a graficznie przedstawiono je na Ryc. 12 i Ryc. 13. Metaanaliza wyników badań wykazała, że w grupie dzieci szczepionych PCV-13 w porównaniu z grupą szczepionych PCV-10 prawdopodobieństwo wystąpienia ochronnego stężenia przeciwciał było istotnie większe wobec serotypów występujących wyłącznie w szczepionce PCV-13 tj.:

- serotypu 3 (6,84 (95% CI: 4,51; 10,37)  $p < 0,001$ , 1 RCT);
- serotypu 6A (RR=1,13 (95% CI: 1,08; 1,17)  $p < 0,001$ ; 2 RCT;  $I^2 < 50\%$ );
- serotypu 19A (RR=1,11 (95% CI: 1,01; 1,22)  $p = 0,030$ ; 2 RCT;  $I^2 = 84\%$ ).

Metaanaliza wyników badań dotyczących udziału dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał wobec serotypu 19A charakteryzowała się znaczącą heterogenicznością ( $I^2 = 84\%$ ). Niemniej jednak w każdym z badań włączonych do metaanalizy wykazano istotną statystycznie przewagę szczepienia PCV-13 w porównaniu z PCV-10 w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia stężenia ochronnego przeciwciał przeciwko serotypowi 19A po dawce uzupełniającej (RR=1,16 (95% CI: 1,10; 1,23)  $p < 0,001$  w badaniu Carmona Martinez 2019 i RR=1,06 (95% CI: 1,02; 1,11)  $p = 0,008$  w badaniu Prymula 2017).

Nie wskazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą szczepionych PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-10 w prawdopodobieństwie wystąpienia ochronnego stężenia przeciwciał przeciwko pozostałym badanym serotypom pneumokokowym.

##### **Szczepienie uzupełniające w schemacie 3+1 PCV-13 vs PCV-10**

Wyniki badania Temple 2019 dotyczące udziału dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 2+1 PCV-13 w porównaniu z PCV-10 zestawiono w Tab. 33. Szczepienie PCV-13 w porównaniu ze szczepieniem PCV-10 wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia ochronnego stężenia przeciwciał wobec serotypów występujących wyłącznie w PCV-13 tj. :

- serotypu 3 (RR=3,20 (95% CI: 2,63; 3,89)  $p < 0,001$ );
- serotypu 6A (RR=1,09 (95% CI: 1,04; 1,13)  $p < 0,001$ );
- serotypu 19A (RR=1,05 (95% CI: 1,02; 1,08)  $p = 0,003$ ).

Ponadto nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia ochronnego stężenia przeciwciał przeciwko pozostałym badanym serotypom pneumokokowym.

Tab. 32. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1.

Serotyp	Badanie	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		Schemat szczepienia	n	N	%	Schemat szczepienia	n	N	%			
1	Carmona Martinez 2019	3+1	209	209	100	3+1	201	201	100	1,000	1,00 (0,99; 1,01) p=1,000	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000
	Prymula 2017	3+1	127	127	100	3+1	131	131	100	1,000	1,00 (0,99; 1,02) p=1,000	0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,00 (0,99; 1,01) p=1,000</b>	<b>1,00 (0,99; 1,01) p=1,000</b>
3 <sup>†</sup>	Prymula 2017	3+1	126	127	99,2	3+1	19	131	14,5	<0,001	<b>6,84 (4,51; 10,37) p&lt;0,001</b>	<b>0,85 (0,78; 0,91) p&lt;0,001</b>
4	Carmona Martinez 2019	3+1	209	209	100	3+1	202	202	100	1,000	1,00 (0,99; 1,01) p=1,000	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000
	Prymula 2017	3+1	127	127	100	3+1	131	131	100	1,000	1,00 (0,99; 1,02) p=1,000	0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,00 (0,99; 1,01) p=1,000</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000</b>
5	Carmona Martinez 2019	3+1	209	209	100	3+1	202	202	100	1,000	1,00 (0,99; 1,01) p=1,000	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000
	Prymula 2017	3+1	127	127	100	3+1	131	131	100	1,000	1,00 (0,99; 1,02) p=1,000	0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,00 (0,99; 1,01) p=1,000</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000</b>
6A <sup>†</sup>	Carmona Martinez 2019	3+1	209	209	100	3+1	176	200	88	<0,001	1,14 (1,08; 1,20) p<0,001	0,12 (0,07; 0,17) p<0,001
	Prymula 2017	3+1	126	127	99,2	3+1	117	131	89,3	0,001	1,11 (1,04; 1,18) p=0,001	0,10 (0,04; 0,15) p<0,001
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,13 (1,08; 1,17) p&lt;0,001</b>	<b>0,11 (0,08; 0,15) p&lt;0,001</b>

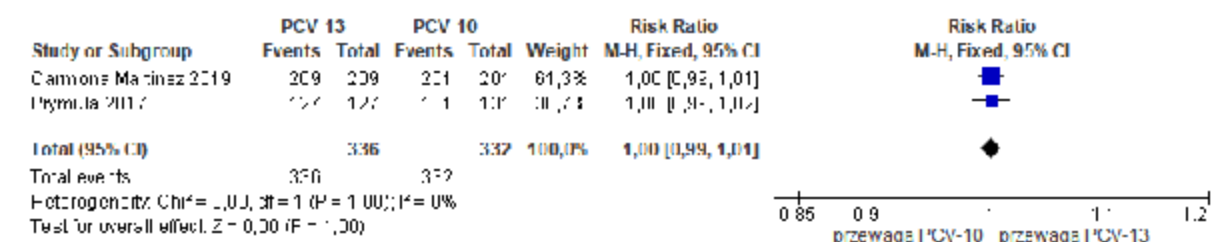
Serotyp	Badanie	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		Schemat szczepienia	n	N	%	Schemat szczepienia	n	N	%			
6B	Carmona Martinez 2019	3+1	207	209	99	3+1	201	203	99	1,000	1,00 (0,98; 1,02) p=0,977	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,977
	Prymula 2017	3+1	126	127	99,2	3+1	127	131	96,9	0,381	1,02 (0,99; 1,06) p=0,184	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,181
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,01 (0,99; 1,03) p=0,320</b>	<b>0,01 (-0,01; 0,03) p=0,310</b>
7F	Carmona Martinez 2019	3+1	209	209	100	3+1	201	201	100	1,000	1,00 (0,99; 1,01) p=1,000	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000
	Prymula 2017	3+1	127	127	100	3+1	131	131	100	1,000	1,00 (0,99; 1,02) p=1,000	0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,00 (0,99; 1,01) p=1,000</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000</b>
9V	Carmona Martinez 2019	3+1	209	209	100	3+1	202	202	100	1,000	1,00 (0,99; 1,01) p=1,000	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000
	Prymula 2017	3+1	127	127	100	3+1	131	131	100	1,000	1,00 (0,99; 1,02) p=1,000	0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,00 (0,99; 1,01) p=1,000</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000</b>
14	Carmona Martinez 2019	3+1	209	209	100	3+1	199	201	99,0	0,453	1,01 (0,99; 1,03) p=0,240	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,240
	Prymula 2017	3+1	127	127	100	3+1	130	131	99,2	1,000	1,01 (0,99; 1,03) p=0,489	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,478
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,01 (1,00; 1,02) p=0,180</b>	<b>0,01 (-0,00; 0,02) p=0,170</b>
18C	Carmona Martinez 2019	3+1	209	209	100	3+1	200	201	99,5	1,000	1,01 (0,99; 1,02) p=0,466	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,472
	Prymula 2017	3+1	126	127	99,2	3+1	131	131	100	1,000	0,99 (0,97; 1,01) p=0,468	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,471
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,00 (0,99; 1,01) p=0,840</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,01) p=0,840</b>

Serotyp	Badanie	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		Schemat szczepienia	n	N	%	Schemat szczepienia	n	N	%			
19A <sup>‡</sup>	Carmona /Martinez 2019	3+1	209	209	100	3+1	173	201	86,1	<0,001	1,16 (1,10; 1,23) p<0,001	0,14 (0,09; 0,19) p=0,000
	Prymula 2017	3+1	127	127	100	3+1	123	131	93,9	0,008	1,06 (1,02; 1,11) p=0,008	0,06 (0,02; 0,10) p=0,006
	<b>Metaanaliza (random effect model, I<sup>2</sup>=84%)</b>										<b>1,11 (1,01; 1,22) p=0,030</b>	<b>0,10 (0,02; 0,18) p=0,020</b>
19F	Carmona /Martinez 2019	3+1	209	209	100	3+1	203	203	100	1,000	1,00 (0,99; 1,01) p=1,000	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000
	Prymula 2017	3+1	127	127	100	3+1	131	131	100	1,000	1,00 (0,99; 1,02) p=1,000	0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,00 (0,99; 1,01) p=1,000</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000</b>
23F	Carmona /Martinez 2019	3+1	208	209	99,5	3+1	201	201	100	1,000	1,00 (0,98; 1,01) p=0,492	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,480
	Prymula 2017	3+1	127	127	100	3+1	131	131	100	1,000	1,00 (0,99; 1,02) p=1,000	0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,00 (0,99; 1,01) p=0,580</b>	<b>-0,00 (-0,01; 0,01) p=0,570</b>

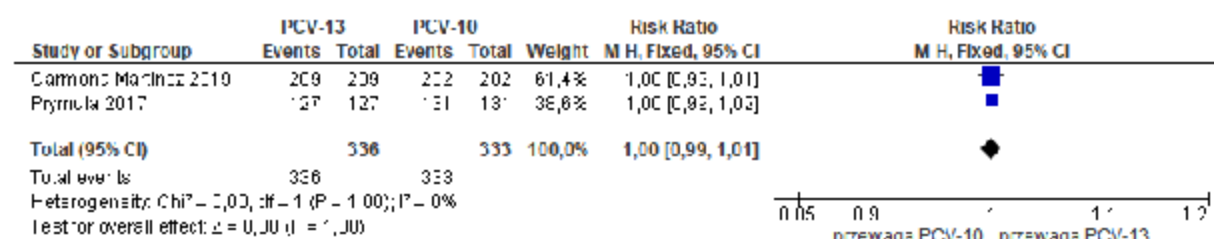
<sup>‡</sup> serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13

Ryc. 12. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* (ryzyko względne, RR).

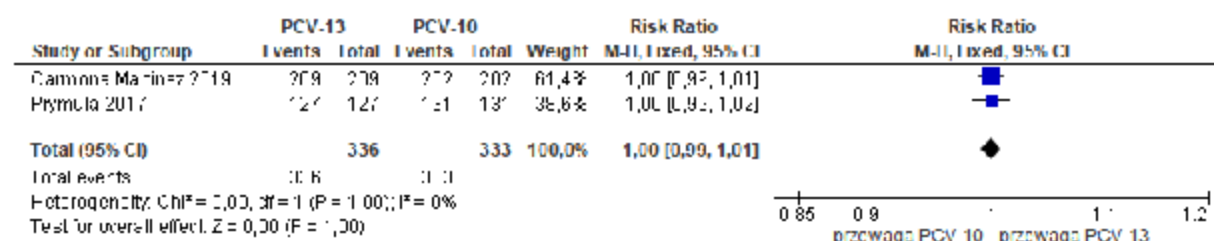
#### Serotyp 1



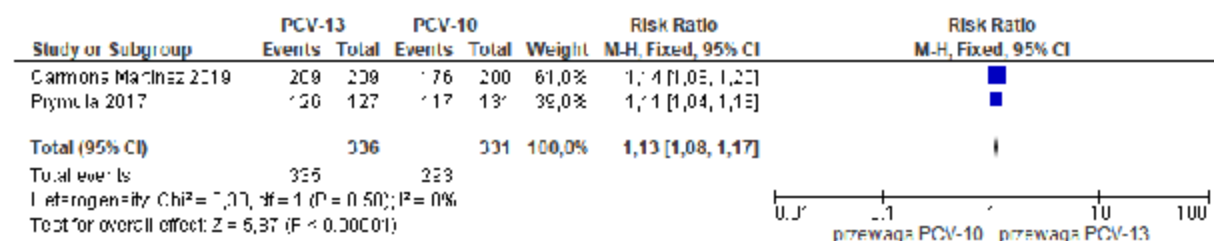
#### Serotyp 4



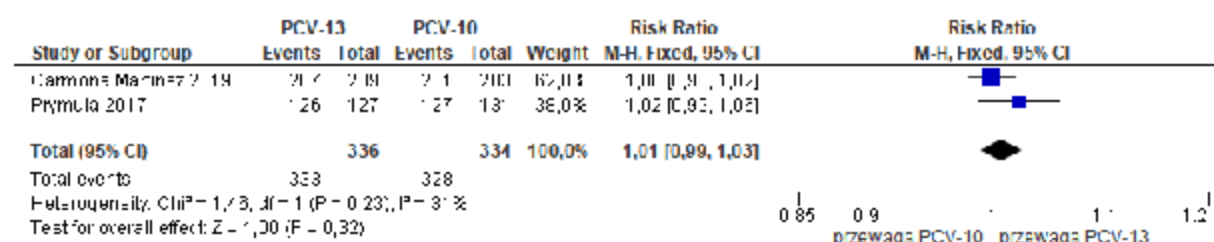
#### Serotyp 5



#### Serotyp 6A

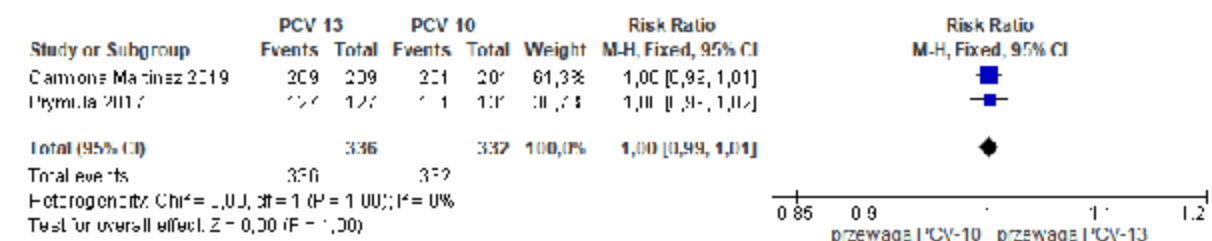


#### Serotyp 6B

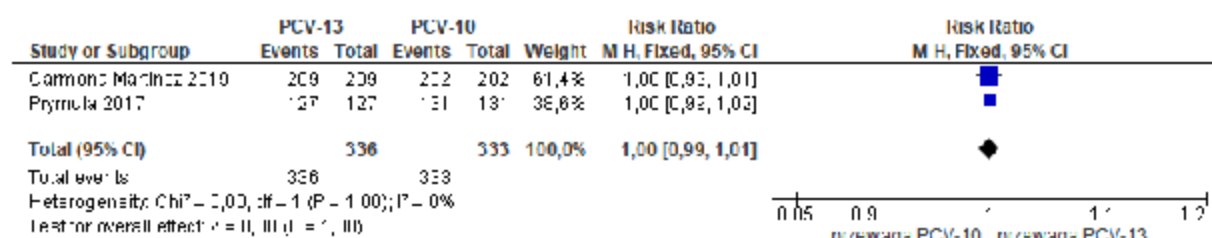


**Cd. Ryc. 12. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym (ryzyko względne, RR).**

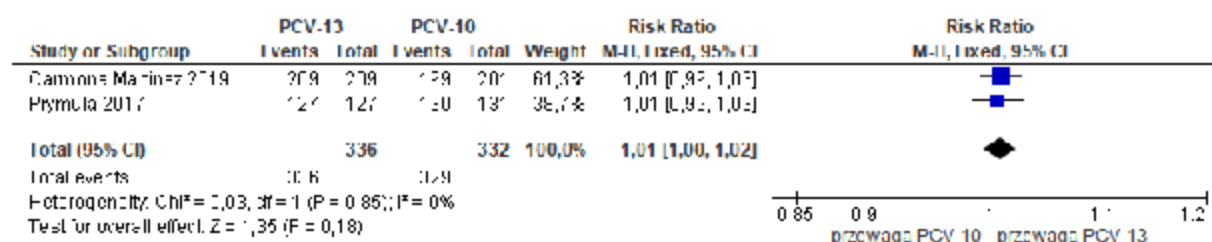
**Serotyp 7F**



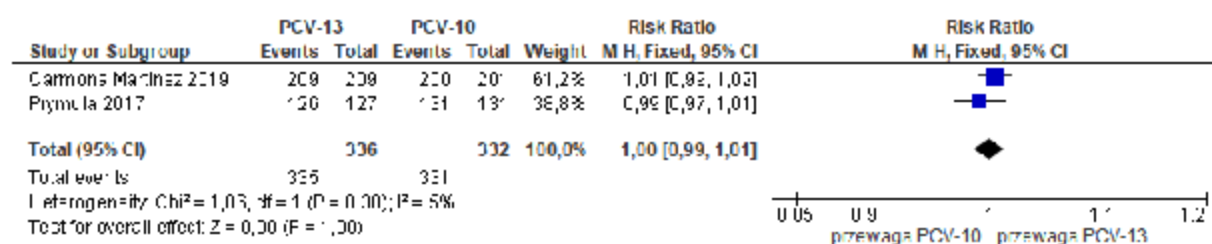
**Serotyp 9V**



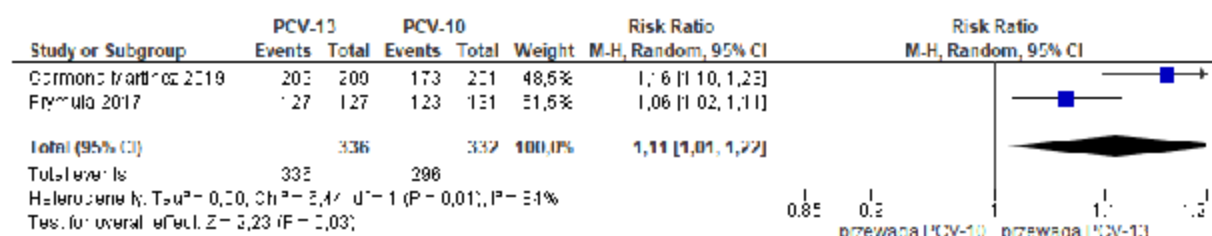
**Serotyp 14**



**Serotyp 18C**

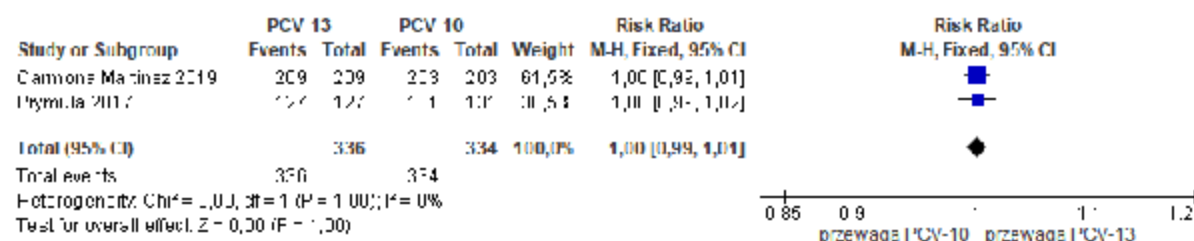


**Serotyp 19A**

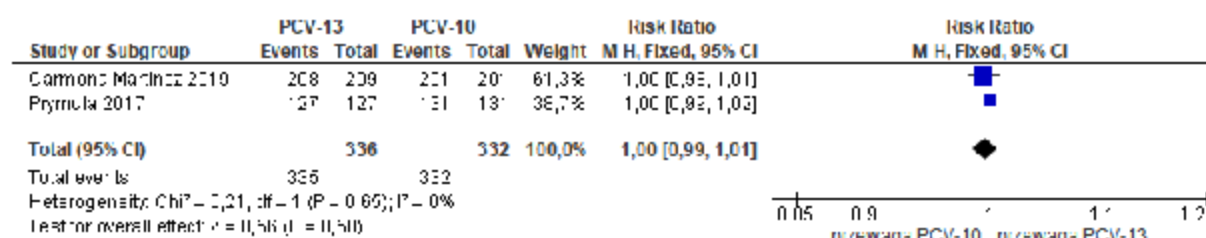


Cd. Ryc. 12. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym (ryzyko względne, RR).

#### Serotyp 19F

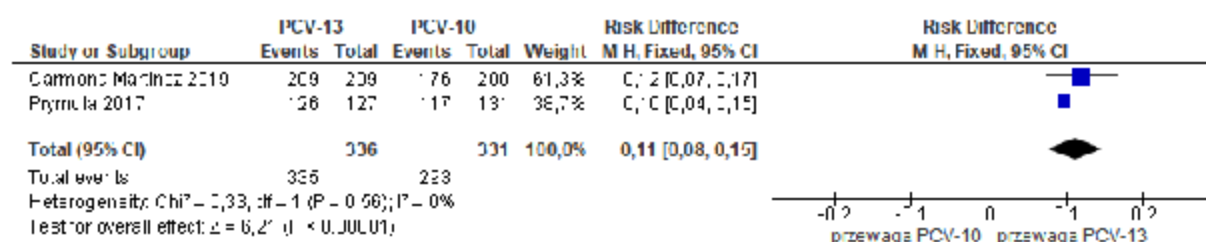


#### Serotyp 23F

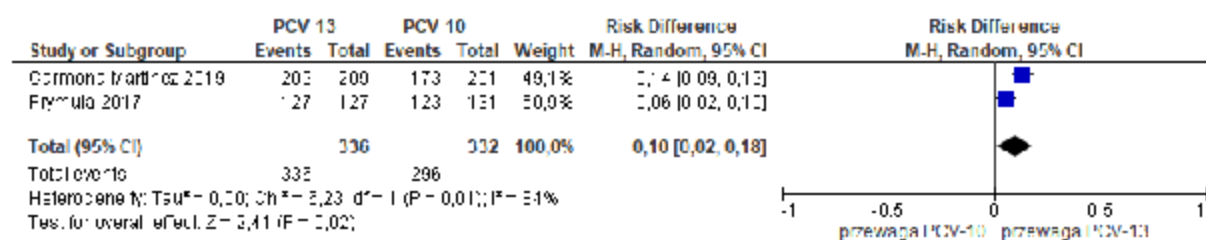


Ryc. 13. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym (różnica ryzyka, RD).

#### Serotyp 6A



#### Serotyp 19A





Tab. 33. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu Temple 2019: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 2+1.

Serotyp	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	Schemat szczepienia	n	N	%	Schemat szczepienia	n	N	%			
1	2+1	221	221	100	2+1	226	226	100	1,000	1,00 (0,99; 1,01) p=1,000	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000
3	2+1	219	221	99,1	2+1	70	226	31	<0,001	<b>3,20 (2,63; 3,89)</b> p<0,001	<b>0,68 (0,62; 0,74)</b> p=0,000
4	2+1	221	221	100	2+1	223	226	98,7	0,324	1,01 (1,00; 1,03) p=0,135	0,01 (0,00; 0,03) p=0,130
5	2+1	220	221	99,5	2+1	221	226	97,8	0,221	1,02 (1,00; 1,04) p=0,104	0,02 (0,00; 0,04) p=0,102
6A	2+1	220	221	99,5	2+1	207	226	91,6	<0,001	<b>1,09 (1,04; 1,13)</b> p<0,001	<b>0,08 (0,04; 0,12)</b> p=0,000
6B	2+1	217	221	98,2	2+1	226	226	100	0,088	0,98 (0,96; 1,00) p=0,072	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,069
7F	2+1	221	221	100	2+1	225	226	99,6	1,000	1,00 (0,99; 1,02) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,479
9V	2+1	220	221	99,5	2+1	226	226	100	1,000	1,00 (0,98; 1,01) p=0,472	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,474
14	2+1	221	221	100	2+1	225	226	99,6	1,000	1,00 (0,99; 1,02) p=0,486	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,479
18C	2+1	220	221	99,5	2+1	226	226	100	1,000	1,00 (0,98; 1,01) p=0,472	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,474
19A	2+1	221	221	100	2+1	216	226	95,6	0,002	<b>1,05 (1,02; 1,08)</b> p=0,003	<b>0,04 (0,02; 0,07)</b> p=0,002
19F	2+1	221	221	100	2+1	226	226	100	1,000	1,00 (0,99; 1,01) p=1,000	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000
23F	2+1	220	221	99,5	2+1	223	226	98,7	0,652	1,01 (0,99; 1,03) p=0,324	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,323

#### 4.4.1.1.7 Udział dzieci z mianem opsonofagocytarnym $\geq 1:8$ po szczepieniu podstawowym

Udział dzieci z mianem opsonofagocytarnym mierzonym w teście OPA  $\geq 1:8$  dla przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym zawartym w badanych szczepionkach oceniano miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym w grupie PCV-13 jak i PCV-10 (Carmona Martínez 2019, Odutola 2019 i Prymula 2017) oraz po dwudawkowym szczepieniu podstawowym w grupie PCV-13 i PCV-10 (Temple 2019).

Dodatkowo w aneksie 8.17 przedstawiono dane dotyczące porównania udziału dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  po różnej liczbie dawek w poszczególnych grupach tj. po trzech dawkach cyklu podstawowego PCV-13 i po dwóch dawkach cyklu podstawowego PCV-10 (Odutola 2019).

##### **Trzydawkowe szczepienie podstawowe PCV-13 vs PCV-10**

Wyniki badań i metaanaliz dotyczących udziału dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  przeciwko serotypom szczepionkowym miesiąc po trzydawkowym cyklu szczepienia podstawowego PCV-13 w porównaniu z PCV-10 zestawiono w Tab. 34, a graficznie przedstawiono je na Ryc. 14 i Ryc. 15.

Metaanaliza wyników badań wykazała, że miesiąc po trzydawkowym cyklu podstawowym w grupie dzieci szczepionych PCV-13 w porównaniu z grupą szczepionych PCV-10 prawdopodobieństwo wystąpienia miana przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  było istotnie większe wobec trzech serotypów występujących wyłącznie w szczepionce PCV-13 tj.:

- serotypu 3 (RR=13,65 (95% CI: 7,72; 24,15)  $p<0,001$ ; 2 RCT,  $I^2<50\%$ );
- serotypu 6A (RR=2,25 (95% CI: 1,43; 3,54)  $p<0,001$ ; 3 RCT;  $I^2=90\%$ );
- serotypu 19A (RR=2,00 (95% CI: 1,83; 2,18)  $p<0,001$ ; 1 RCT).

Metaanaliza wyników 3 RCT dla serotypu 6A charakteryzowała się znaczącą heterogenicznością ( $I^2=90\%$ ). Niemniej jednak w każdym z włączonych do metaanalizy badań wykazano istotną statystycznie przewagę szczepienia PCV-13 w porównaniu z PCV-10 w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia miana przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  przeciwko serotypowi 6A po szczepieniu podstawowym.

Ponadto nie wskazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą szczepionych PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-10 w prawdopodobieństwie wystąpienia miana w teście OPA  $\geq 1:8$  dla przeciwciał wobec pozostałych badanych serotypów pneumokokowym.

##### **Dwudawkowe szczepienie podstawowe PCV-13 vs PCV-10**

Wyniki badania Temple 2019 dotyczące udziału dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  przeciwko serotypom szczepionkowym miesiąc po dwóch dawkach szczepienia podstawowego PCV-13 oraz PCV-10 zestawiono w Tab. 35. Szczepienie PCV-13 w porównaniu ze szczepieniem PCV-10 wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia miana przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  wobec 4 z 10 wspólnych dla obu szczepionek serotypów pneumokokowych tj.:

- serotypu 1 (RR=1,33 (95% CI: 1,15; 1,53)  $p<0,001$ );
- serotypu 9V (RR=1,23 (95% CI: 1,13; 1,34)  $p<0,001$ );
- serotypu 18C (RR=1,09 (95% CI: 1,02; 1,17)  $p=0,016$ );

- serotypu 23F (RR=1,30 (95% CI: 1,09; 1,55) p=0,003)

oraz trzech serotypów występujących wyłącznie w PCV-13 tj. :

- serotypu 3 (RR=231,00 (95% CI: 14,52; 3674,54) p<0,001);
- serotypu 6A (RR=3,10 (95% CI: 2,39; 4,03) p<0,001);
- serotypu 19A (RR=2,68 (95% CI: 2,11; 3,41) p<0,001).

Ponadto nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia miana przeciwciał w teście OPA  $\geq$  1:8 wobec pozostałych badanych serotypów pneumokokowych.

Tab. 34. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10: udział dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym.

Serotyp	Badanie	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		Schemat szczepienia	n	N	%	Schemat szczepienia	n	N	%			
1	Carmona Martinez 2019	3+1	64	105	61,0	3+1	40	98	40,8	0,005	1,49 (1,12; 1,98) p=0,006	0,20 (0,07; 0,34) p=0,003
	Odutola 2019	3+0	86	96	89,6	3+0	87	98	88,8	1,000	1,01 (0,91; 1,11) p=0,856	0,01 (-0,08; 0,10) p=0,856
	Prymula 2017	3+1	52	62	83,9	3+1	40	65	61,5	0,006	1,36 (1,09; 1,70) p=0,006	0,22 (0,07; 0,37) p=0,003
	<b>Metaanaliza (random effect model, I<sup>2</sup>=88%)</b>										<b>1,25 (0,91; 1,73) p=0,170</b>	<b>0,14 (-0,02; 0,30) p=0,100</b>
3 <sup>†</sup>	Odutola 2019	3+0	95	96	99,0	3+0	7	97	7,2	<0,001	13,71 (6,72; 28,00) p<0,001	0,92 (0,86; 0,97) p=0,000
	Prymula 2017	3+1	57	61	93,4	3+1	4	58	6,9	<0,001	13,55 (5,25; 34,96) p<0,001	0,87 (0,78; 0,96) p=0,000
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>13,65 (7,72; 24,15) p&lt;0,001</b>	<b>0,90 (0,86; 0,95) p&lt;0,001</b>
4	Carmona Martinez 2019	3+1	104	104	100	3+1	98	99	99	1,000	1,01 (0,98; 1,04) p=0,462	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,467
	Odutola 2019	3+0	94	94	100	3+0	98	98	100	1,000	1,00 (0,98; 1,02) p=1,000	0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000
	Prymula 2017	3+1	60	63	95,2	3+1	66	66	100	0,184	0,95 (0,89; 1,01) p=0,126	-0,05 (-0,11; 0,01) p=0,116
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>0,99 (0,97; 1,01) p=0,440</b>	<b>-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,440</b>
5	Carmona Martinez 2019	3+1	92	105	87,6	3+1	81	98	82,7	0,331	1,06 (0,94; 1,19) p=0,323	0,05 (-0,05; 0,15) p=0,320
	Odutola 2019	3+0	89	96	92,7	3+0	91	97	93,8	0,783	0,99 (0,92; 1,07) p=0,759	-0,01 (-0,08; 0,06) p=0,759

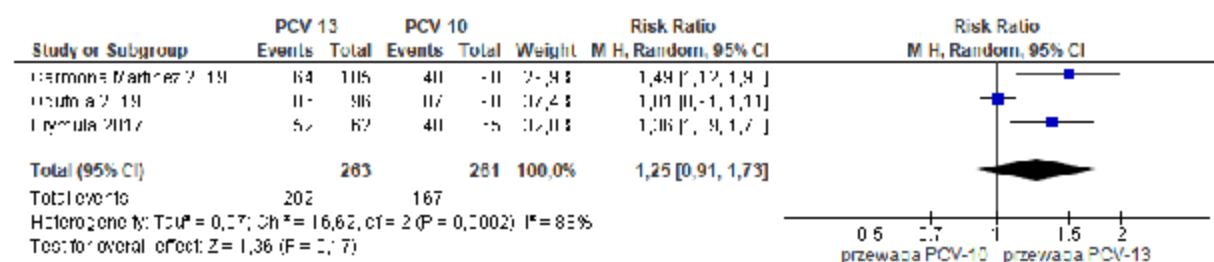
Serotyp	Badanie	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		Schemat szczepienia	n	N	%	Schemat szczepienia	n	N	%			
	Prymula 2017	3+1	56	63	88,9	3+1	57	65	87,7	1,000	1,01 (0,89; 1,15) p=0,833	0,01 (-0,10; 0,12) p=0,833
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,02 (0,96; 1,08) p=0,510</b>	<b>0,02 (-0,04; 0,07) p=0,510</b>
6A*	Carmona Martinez 2019	3+1	102	103	99,0	3+1	47	94	50,0	<0,001	1,98 (1,62; 2,43) p<0,001	0,49 (0,39; 0,59) p=0,000
	Odutola 2019	3+0	95	96	99,0	3+0	25	96	26,0	<0,001	3,80 (2,71; 5,33) p<0,001	0,73 (0,64; 0,82) p=0,000
	Prymula 2017	3+1	59	62	95,2	3+1	38	64	59,4	<0,001	1,60 (1,30; 1,98) p<0,001	0,36 (0,23; 0,49) p=0,000
	<b>Metaanaliza (random effect model, I<sup>2</sup>=90%)</b>										<b>2,25 (1,43; 3,54) p&lt;0,001</b>	<b>0,53 (0,31; 0,75) p&lt;0,001</b>
6B	Carmona Martinez 2019	3+1	99	103	96,1	3+1	90	96	93,8	0,527	1,03 (0,96; 1,09) p=0,450	0,02 (-0,04; 0,08) p=0,448
	Odutola 2019	3+0	91	96	94,8	3+0	92	96	95,8	1,000	0,99 (0,93; 1,05) p=0,733	-0,01 (-0,07; 0,05) p=0,733
	Prymula 2017	3+1	59	63	93,7	3+1	56	63	88,9	0,530	1,05 (0,95; 1,17) p=0,346	0,05 (-0,05; 0,15) p=0,342
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,02 (0,98; 1,06) p=0,410</b>	<b>0,02 (-0,02; 0,06) p=0,410</b>
7F	Carmona Martinez 2019	3+1	104	104	100	3+1	98	98	100	1,000	1,00 (0,98; 1,02) p=1,000	0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000
	Odutola 2019	3+0	96	96	100	3+0	97	98	99,0	1,000	1,01 (0,98; 1,04) p=0,485	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,475
	Prymula 2017	3+1	59	62	95,2	3+1	64	64	100	0,186	0,95 (0,89; 1,01) p=0,128	-0,05 (-0,11; 0,01) p=0,116
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>0,99 (0,97; 1,01) p=0,430</b>	<b>-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,43</b>
9V	Carmona Martinez 2019	3+1	104	104	100	3+1	97	98	99,0	1,000	1,01 (0,98; 1,04) p=0,459	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,466

Serotyp	Badanie	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		Schemat szczepienia	n	N	%	Schemat szczepienia	n	N	%			
	Odutola 2019	3+0	91	94	96,8	3+0	95	98	96,9	1,000	1,00 (0,95; 1,05) p=0,959	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,959
	Prymula 2017	3+1	60	62	96,8	3+1	64	64	100	0,442	0,97 (0,92; 1,02) p=0,239	-0,03 (-0,08; 0,02) p=0,230
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,00 (0,97; 1,02) p=0,740</b>	<b>-0,00 (-0,03; 0,02) p=0,730</b>
14	Carmona Martinez 2019	3+1	102	103	99,0	3+1	96	97	99,0	1,000	1,00 (0,97; 1,03) p=0,966	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,966
	Odutola 2019	3+0	90	93	96,8	3+0	93	97	95,9	1,000	1,01 (0,95; 1,07) p=0,742	0,01 (-0,04; 0,06) p=0,742
	Prymula 2017	3+1	59	61	96,7	3+1	62	62	100	0,445	0,97 (0,92; 1,02) p=0,242	-0,03 (-0,09; 0,02) p=0,231
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,00 (0,97; 1,02) p=0,760</b>	<b>-0,00 (-0,03; 0,02) p=0,740</b>
18C	Carmona Martinez 2019	3+1	95	102	93,1	3+1	80	98	81,6	0,018	1,14 (1,02; 1,27) p=0,016	0,12 (0,02; 0,21) p=0,013
	Odutola 2019	3+0	92	94	97,9	3+0	96	98	98,0	1,000	1,00 (0,96; 1,04) p=0,966	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,966
	Prymula 2017	3+1	56	58	96,6	3+1	56	59	94,9	1,000	1,02 (0,94; 1,10) p=0,661	0,02 (-0,06; 0,09) p=0,661
	<b>Metaanaliza (random effect model, I<sup>2</sup>=78%)</b>										<b>1,04 (0,95; 1,14) p=0,370</b>	<b>0,04 (-0,04; 0,12) p=0,360</b>
19A†	Odutola 2019	3+0	89	89	100	3+0	42	71	59,2	<0,001	<b>1,68 (1,39; 2,04) p&lt;0,001</b>	<b>0,41 (0,29; 0,52) p=0,000</b>
19F	Carmona Martinez 2019	3+1	92	103	89,3	3+1	87	96	90,6	0,817	0,99 (0,90; 1,08) p=0,759	-0,01 (-0,10; 0,07) p=0,759
	Odutola 2019	3+0	89	94	94,7	3+0	95	98	96,9	0,492	0,98 (0,92; 1,04) p=0,437	-0,02 (-0,08; 0,03) p=0,436
	Prymula 2017	3+1	58	63	92,1	3+1	61	64	95,3	0,492	0,97 (0,88; 1,06) p=0,453	-0,03 (-0,12; 0,05) p=0,451

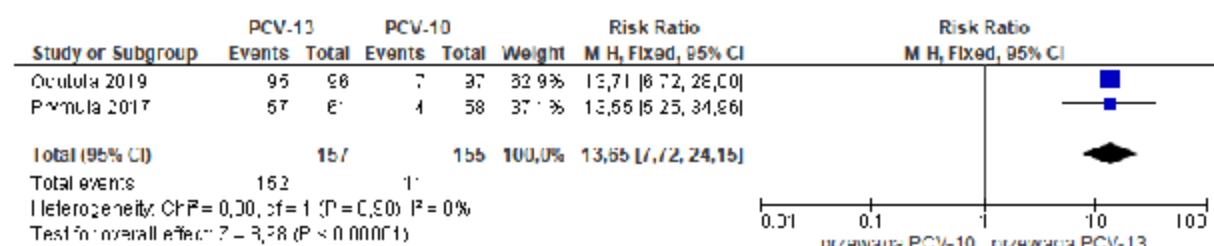
Serotyp	Badanie	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		Schemat szczepienia	n	N	%	Schemat szczepienia	n	N	%			
		<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>									<b>0,98 (0,93; 1,02) p=0,340</b>	<b>-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,340</b>
23F	Carmona Martinez 2019	3+1	103	104	99,0	3+1	92	98	93,9	0,061	1,05 (1,00; 1,11) p=0,052	0,05 (0,00; 0,10) p=0,047
	Odutola 2019	3+0	91	96	94,8	3+0	91	98	92,9	0,767	1,02 (0,95; 1,10) p=0,576	0,02 (-0,05; 0,09) p=0,575
	Prymula 2017	3+1	61	63	96,8	3+1	61	63	96,8	1,000	1,00 (0,94; 1,07) p=1,000	0,00 (-0,06; 0,06) p=1,000
		<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>									<b>1,03 (0,99; 1,07) p=0,130</b>	<b>0,03 (-0,01; 0,06) p=0,130</b>
‡ serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13												

Ryc. 14. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym: udział dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* (ryzyko względne, RR).

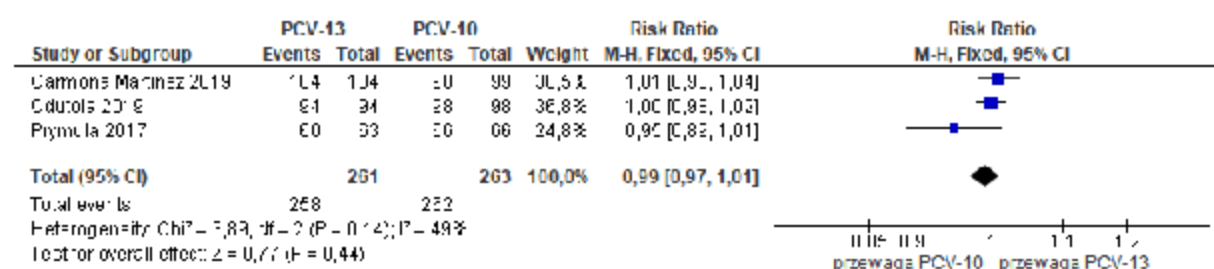
#### Serotyp 1



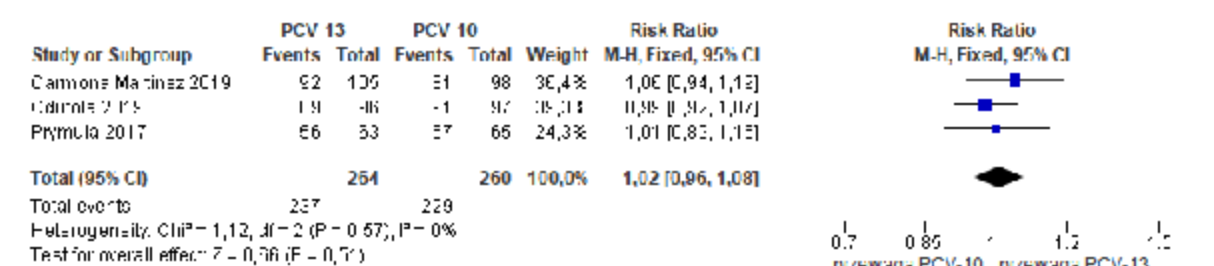
#### Serotyp 3



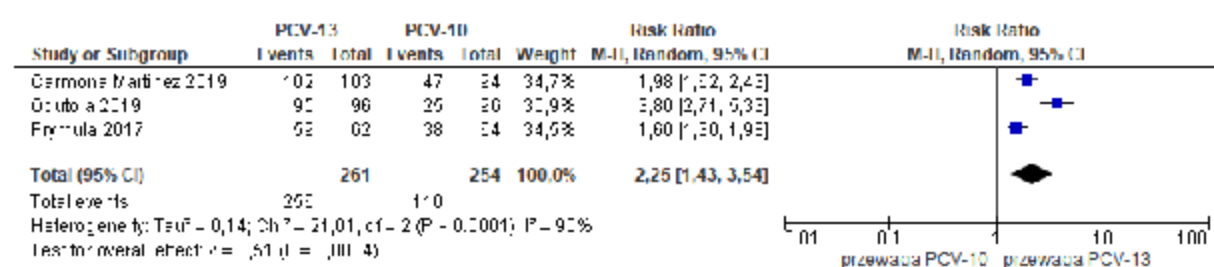
#### Serotyp 4



#### Serotyp 5



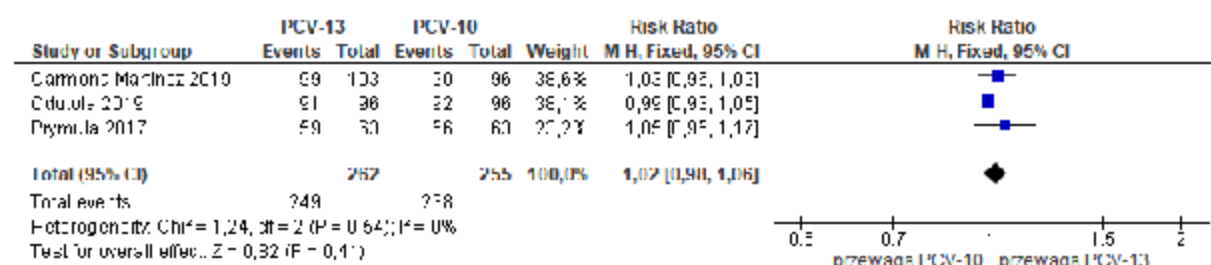
#### Serotyp 6A



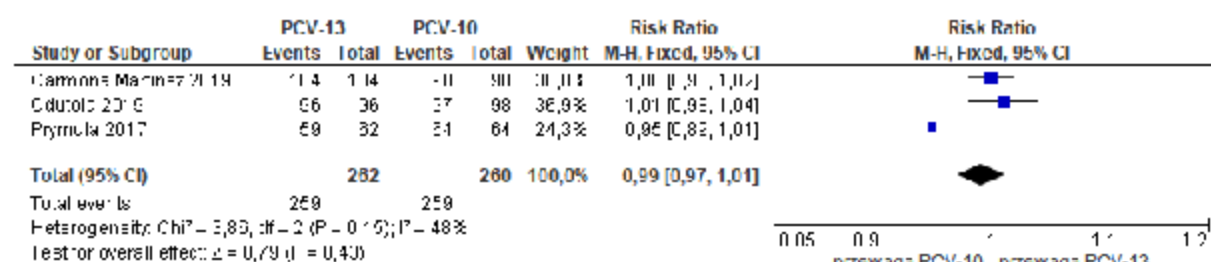


**Cd. Ryc. 14. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym: udział dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* (ryzyko względne, RR).**

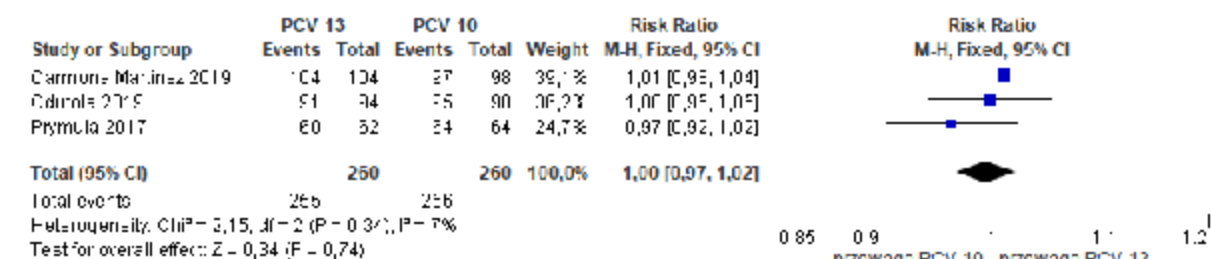
**Serotyp 6B**



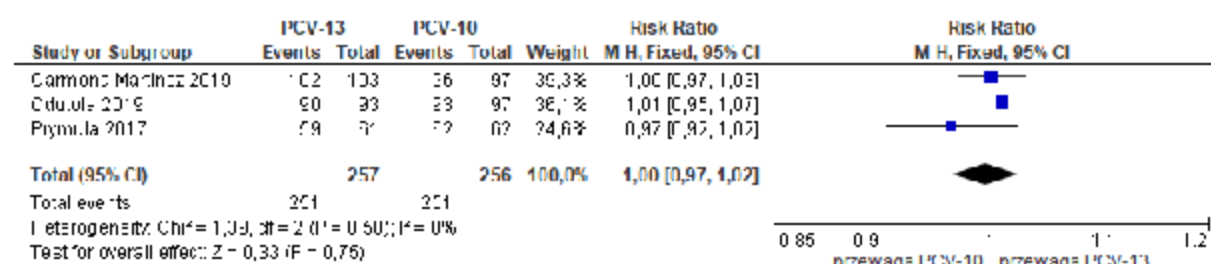
**Serotyp 7F**



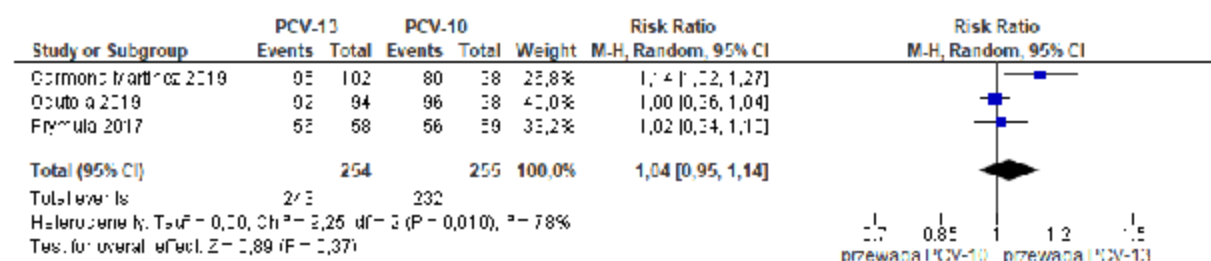
**Serotyp 9V**



**Serotyp 14**

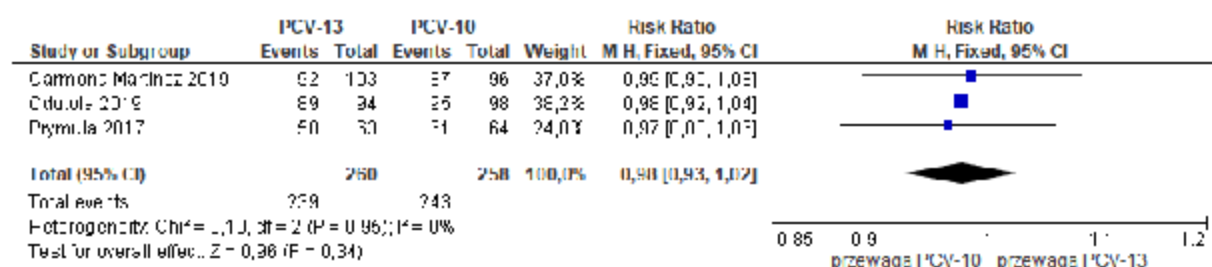


**Serotyp 18C**

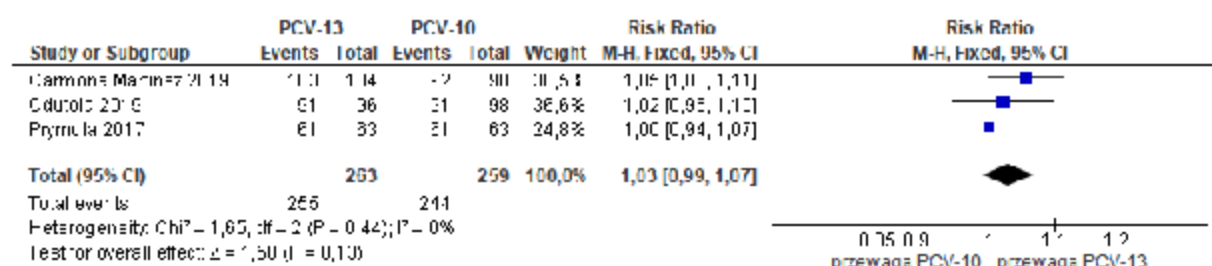


**Cd. Ryc. 14. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym: udział dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* (ryzyko względnę, RR).**

#### Serotyp 19F

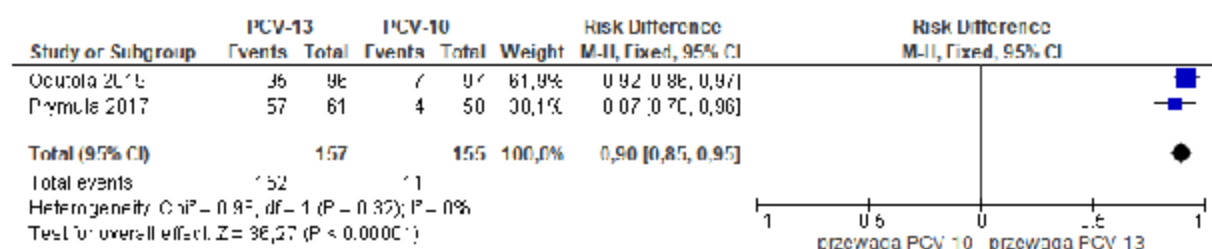


#### Serotyp 23F

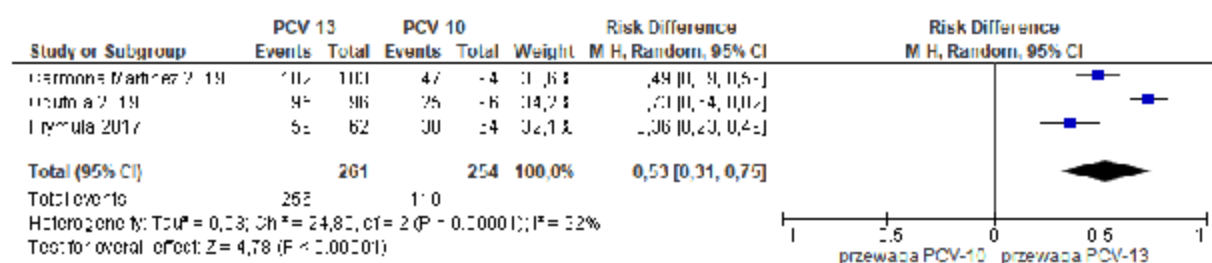


**Ryc. 15. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym: udział dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* (różnica ryzyka, RD).**

#### Serotyp 3



#### Serotyp 6A



Tab. 35. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu Temple 2019: udział dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym.

Serotyp	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	Schemat szczepienia	n	N	%	Schemat szczepienia	n	N	%			
1	2+1	109	124	87,9	2+1	82	124	66,1	<0,001	<b>1,33 (1,15; 1,53)</b> p<0,001	<b>0,22 (0,12; 0,32)</b> p<0,001
3 <sup>†</sup>	2+1	115	124	92,7	2+1	0	124	0	<0,001	<b>231,00 (14,52; 3674,54)</b> p<0,001	<b>0,93 (0,88; 0,98)</b> p<0,001
4	2+1	124	124	100	2+1	124	124	100	1,000	1,00 (0,98; 1,02) p=1,000	0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000
5	2+1	122	124	98,4	2+1	121	124	97,6	1,000	1,01 (0,97; 1,04) p=0,652	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,651
6A <sup>†</sup>	2+1	121	124	97,6	2+1	39	124	31,5	<0,001	<b>3,10 (2,39; 4,03)</b> p<0,001	<b>0,66 (0,58; 0,75)</b> p<0,001
6B	2+1	75	124	60,5	2+1	89	124	71,8	0,081	0,84 (0,70; 1,01) p=0,062	-0,11 (-0,23; 0,00) p=0,059
7F	2+1	122	124	98,4	2+1	120	124	96,8	0,688	1,02 (0,98; 1,06) p=0,409	0,02 (-0,02; 0,05) p=0,408
9V	2+1	123	124	99,2	2+1	100	124	80,6	<0,001	<b>1,23 (1,13; 1,34)</b> p<0,001	<b>0,19 (0,11; 0,26)</b> p<0,001
14	2+1	116	124	93,5	2+1	111	124	89,5	0,362	1,05 (0,97; 1,13) p=0,255	0,04 (-0,03; 0,11) p=0,253
18C	2+1	120	124	96,8	2+1	110	124	88,7	0,025	<b>1,09 (1,02; 1,17)</b> p=0,016	<b>0,08 (0,02; 0,14)</b> p=0,013
19A <sup>†</sup>	2+1	118	124	95,2	2+1	44	124	35,5	<0,001	<b>2,68 (2,11; 3,41)</b> p<0,001	<b>0,60 (0,50; 0,69)</b> p<0,001
19F	2+1	123	124	99,2	2+1	124	124	100	1,000	0,99 (0,97; 1,01) p=0,478	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,474
23F	2+1	95	124	76,6	2+1	73	124	58,9	0,004	<b>1,30 (1,09; 1,55)</b> p=0,003	<b>0,18 (0,06; 0,29)</b> p=0,002

<sup>†</sup> serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13

#### 4.4.1.1.8 Udział dzieci z mianem opsonofagocytarnym $\geq 1:8$ po dawce uzupełniającej

Udział dzieci, u których wystąpiło miano przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  wobec serotypów szczepionkowych oceniano miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie 3+1 w grupie PCV-13 i PCV-10 (Carmona Martinez 2019 i Prymula 2017) oraz po dawce uzupełniającej w schemacie 2+1 w grupie PCV-13 i PCV-10 (Temple 2019).

##### **Szczepienie uzupełniające w schemacie 3+1 PCV-13 vs PCV-10**

Wyniki badań i metaanaliz dotyczących udziału dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1 PCV-13 w porównaniu z PCV-10 zestawiono w Tab. 36, a graficznie przedstawiono je na Ryc. 16 i Ryc. 17.

Szczepienie PCV-13 w porównaniu ze szczepieniem PCV-10 wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia miana przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  wobec 1 z 10 serotypów pneumokokowych występujących w obu szczepionkach tj. serotypu 5 (RR=1,05 (95% CI: 1,01; 1,09)  $p=0,010$ ) oraz 1 z 3 serotypów występujących wyłącznie w szczepionce PCV-13 tj.: serotypu 3 (RR=2,37 (95% CI: 1,77; 3,16)  $p<0,001$ ; 1 RCT).

Zarówno w badaniu Camona Martinez 2019 jak i Prymula 2017 nie oceniano udziału dzieci z ochronnym mianem przeciwciał w teście OPA wobec serotypu 19A.

Metaanaliza wyników badań dotycząca udziału dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  wobec serotypu 6A nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami jednak wynik metaanalizy charakteryzował się znaczącą heterogenicznością ( $I^2=90\%$ ). W każdym z włączonych do metaanalizy badań wykazano istotną statystycznie przewagę szczepienia PCV-13 w porównaniu z PCV-10 w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia miana przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  przeciwko serotypowi 19A po dawce uzupełniającej.

Ponadto nie wskazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą szczepionych PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-10 w prawdopodobieństwie wystąpienia miana przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  przeciwko pozostałym badanym serotypom pneumokokowym.

##### **Szczepienie uzupełniające w schemacie 2+1 PCV-13 vs PCV-10**

Wyniki badania Temple 2019 dotyczące udziału dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 2+1 PCV-13 w porównaniu z PCV-10 zestawiono w Tab. 37.

W tab. zestawiono wyniki z badania Temple 2019 dotyczące udziału dzieci, u których wystąpiło miano przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  wobec serotypów szczepionkowych miesiąc po szczepieniu uzupełniającym w ramach schematu szczepienia 2+1. Szczepienie PCV-13 w porównaniu ze szczepieniem PCV-10 wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia miana przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  wobec 2 z 10 wspólnych dla obu szczepionek serotypów pneumokokowych tj.:

- serotypu 9V (RR=1,05 (95% CI: 1,00; 1,10)  $p=0,033$ );
- serotypu 23F (RR=1,09 (95% CI: 1,03; 1,15)  $p=0,002$ );

oraz trzech serotypów występujących wyłącznie w PCV-13 tj.:

- serotypu 3 (RR=26,72 (95% CI: 10,17; 70,20)  $p<0,001$ );
- serotypu 6A (RR=1,49 (95% CI: 1,31; 1,69)  $p<0,001$ );

- serotypu 19A (RR=1,62 (95% CI: 1,41; 1,87)  $p < 0,001$ ).

Ponadto nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia miana przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  wobec pozostałych badanych serotypów pneumokokowych miesiąc po szczepieniu uzupełniającym.

Tab. 36. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10: udział dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1.

Serotyp	Badanie	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		Schemat szczepienia	n	N	%	Schemat szczepienia	n	N	%			
1	Carmona /Martinez 2019	3+1	89	101	88,1	3+1	85	96	88,5	1,000	1,00 (0,90; 1,10) p=0,926	0,00 (-0,09; 0,09) p=0,926
	Prymula 2017	3+1	59	59	100	3+1	64	66	97,0	0,705	1,03 (0,98; 1,09) p=0,269	0,03 (-0,02; 0,08) p=0,243
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,01 (0,95; 1,08) p=0,770</b>	<b>0,01 (-0,05; 0,07) p=0,76</b>
3*	Prymula 2017	3+1	59	60	98,3	3+1	27	65	41,5	<0,001	<b>2,37 (1,77; 3,16) p&lt;0,001</b>	<b>0,57 (0,44; 0,69) p&lt;0,001</b>
4	Carmona /Martinez 2019	3+1	100	100	100	3+1	95	95	100	1,000	1,01 (0,98; 1,04) p=1,000	0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000
	Prymula 2017	3+1	62	62	100	3+1	68	68	100	1,000	0,95 (0,89; 1,01) p=1,000	0,00 (-0,03; 0,03) p=1,000
	<b>Metaanaliza (random effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,00 (0,98; 1,02) p=0,100</b>	<b>0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000</b>
5	Carmona /Martinez 2019	3+1	100	100	100	3+1	91	96	94,8	0,037	1,05 (1,00; 1,11) p=0,039	0,05 (0,00; 0,10) p=0,034
	Prymula 2017	3+1	61	61	100	3+1	63	66	95,5	0,316	1,05 (0,99; 1,11) p=0,140	0,05 (-0,01; 0,10) p=0,123
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,05 (1,01; 1,09) p=0,010</b>	<b>0,05 (0,01; 0,09) p=0,010</b>
6A*	Carmona /Martinez 2019	3+1	98	98	100	3+1	66	92	71,7	<0,001	<b>1,39 (1,22; 1,58) p&lt;0,001</b>	0,28 (0,19; 0,38) p<0,001
	Prymula 2017	3+1	61	61	100	3+1	60	67	89,6	0,016	<b>1,11 (1,02; 1,22) p=0,014</b>	0,10 (0,03; 0,18) p=0,008
	<b>Metaanaliza (random effect model, I<sup>2</sup>=90%)</b>										<b>1,24 (0,97; 1,59) p=0,090</b>	<b>0,19 (0,01; 0,38) p=0,04</b>

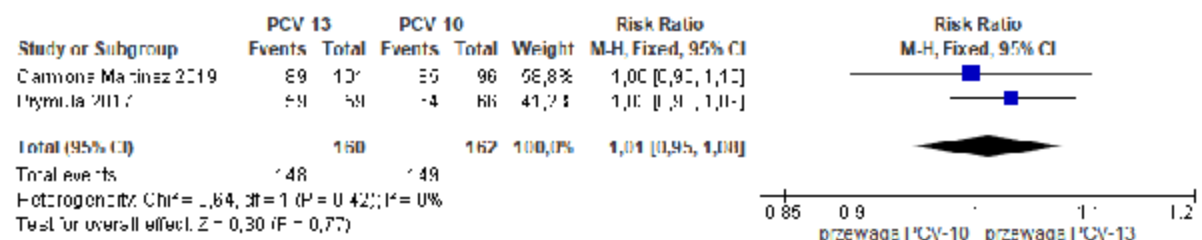
Serotyp	Badanie	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		Schemat szczepienia	n	N	%	Schemat szczepienia	n	N	%			
6B	Carmona Martinez 2019	3+1	100	100	100	3+1	94	95	98,9	1,000	1,01 (0,98; 1,04) p=0,462	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,467
	Prymula 2017	3+1	62	62	100	3+1	67	68	98,5	1,000	1,01 (0,97; 1,06) p=0,509	0,01 (-0,03; 0,06) p=0,480
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,04 (0,98; 1,10) p=0,230</b>	<b>0,03 (-0,02; 0,09) p=0,230</b>
7F	Carmona Martinez 2019	3+1	97	97	100	3+1	96	96	100	1,000	1,00 (0,98; 1,02) p=1,000	0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000
	Prymula 2017	3+1	61	61	100	3+1	64	64	100	1,000	1,00 (0,97; 1,03) p=1,000	0,00 (-0,03; 0,03) p=1,000
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,00 (0,98; 1,02) p=1,000</b>	<b>0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000</b>
9V	Carmona Martinez 2019	3+1	98	98	100	3+1	93	93	100	1,000	1,00 (0,98; 1,02) p=1,000	0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000
	Prymula 2017	3+1	61	61	100	3+1	67	67	100	1,000	1,00 (0,97; 1,03) p=1,000	0,00 (-0,03; 0,03) p=1,000
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,00 (0,98; 1,02) p=1,000</b>	<b>0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000</b>
14	Carmona Martinez 2019	3+1	100	100	100	3+1	94	94	100	1,000	1,00 (0,98; 1,02) p=1,000	0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000
	Prymula 2017	3+1	61	61	100	3+1	68	68	100	1,000	1,00 (0,97; 1,03) p=1,000	0,00 (-0,03; 0,03) p=1,000
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,00 (0,98; 1,02) p=1,000</b>	<b>0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000</b>
18C	Carmona Martinez 2019	3+1	96	97	99	3+1	91	93	97,8	0,688	1,01 (0,98; 1,05) p=0,539	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,539
	Prymula 2017	3+1	60	60	100	3+1	61	62	98,4	1,000	1,02 (0,97; 1,06) p=0,488	0,02 (-0,03; 0,06) p=0,472
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,01 (0,99; 1,04) p=0,360</b>	<b>0,01 (-0,01; 0,04) p=0,360</b>

Serotyp	Badanie	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		Schemat szczepienia	n	N	%	Schemat szczepienia	n	N	%			
19F	Carmona /Martinez 2019	3+1	94	98	95,9	3+1	95	96	99,0	0,379	0,97 (0,93; 1,01) p=0,181	-0,03 (-0,07; 0,01) p=0,177
	Prymula 2017	3+1	61	61	100	3+1	66	66	100	1,000	1,00 (0,97; 1,03) p=1,000	0,00 (-0,03; 0,03) p=1,000
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>0,98 (0,95; 1,01) p=0,220</b>	<b>-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,220</b>
23F	Carmona /Martinez 2019	3+1	97	97	100	3+1	95	95	100	1,000	1,00 (0,98; 1,02) p=1,000	0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000
	Prymula 2017	3+1	60	60	100	3+1	66	66	100	1,000	1,00 (0,97; 1,03) p=1,000	0,00 (-0,03; 0,03) p=1,000
	<b>Metaanaliza (fixed effect model, I<sup>2</sup>&lt;50%)</b>										<b>1,00 (0,98; 1,02) p=1,000</b>	<b>0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000</b>
† serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13												

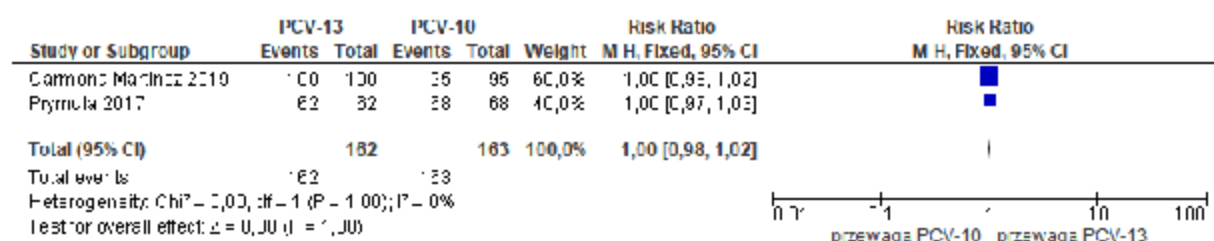


Ryc. 16. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1: udział dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* (ryzyko względne, RR).

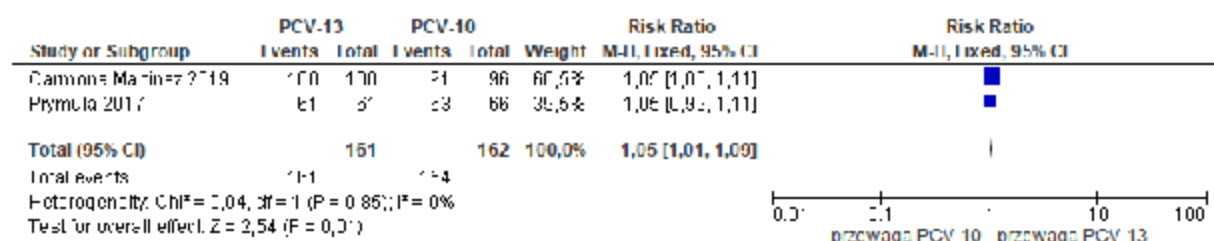
### Serotyp 1



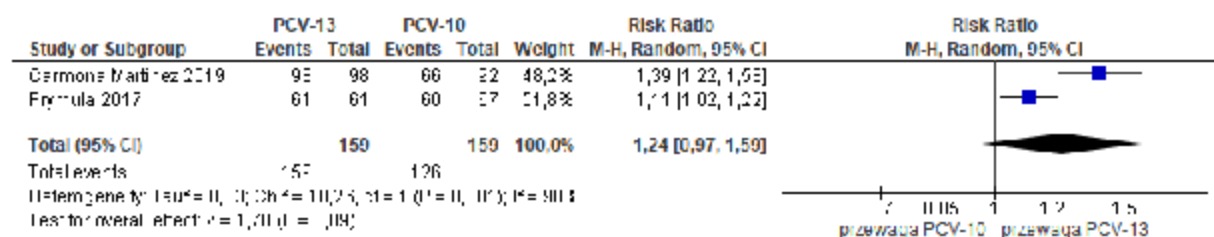
### Serotyp 4



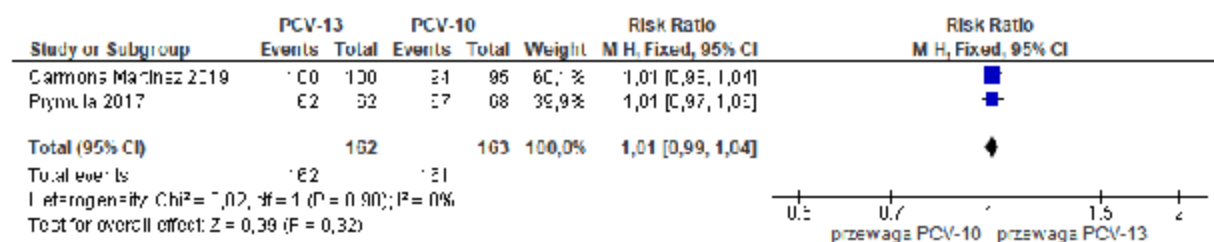
### Serotyp 5



### Serotyp 6A

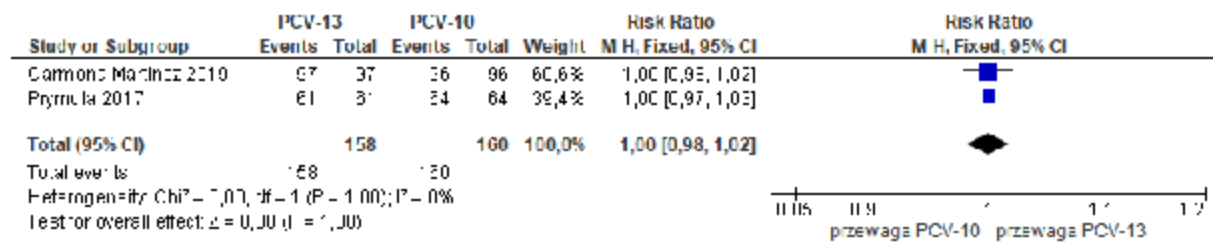


### Serotyp 6B

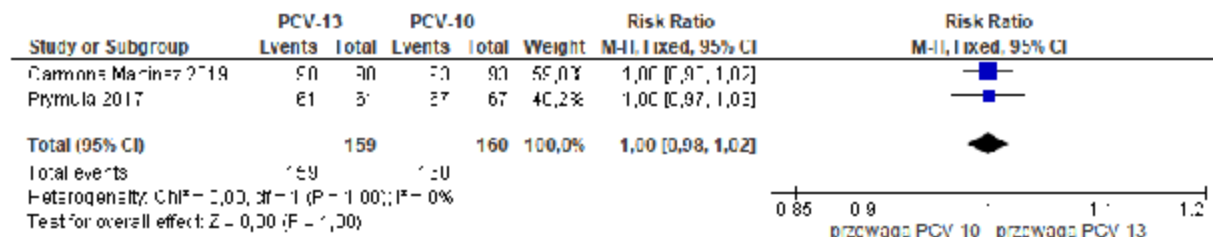


**Cd. Ryc. 16. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1: udział dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* (ryzyko względne, RR).**

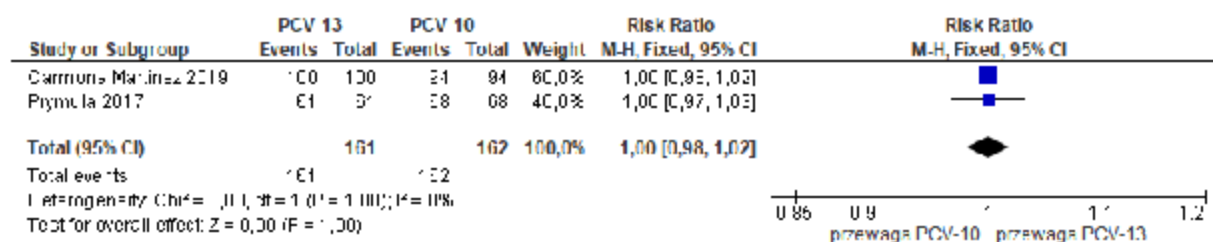
**Serotyp 7F**



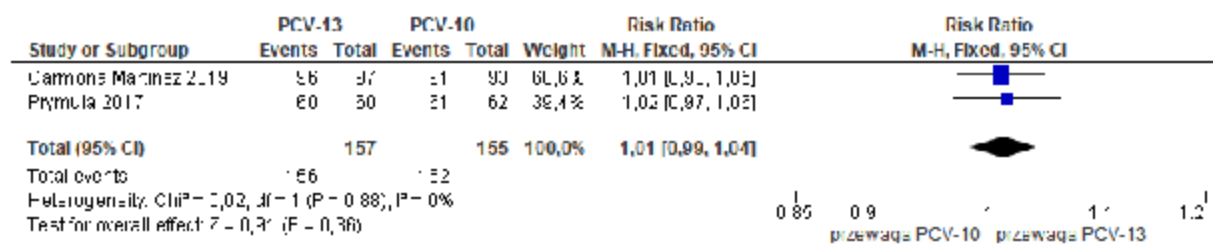
**Serotyp 9V**



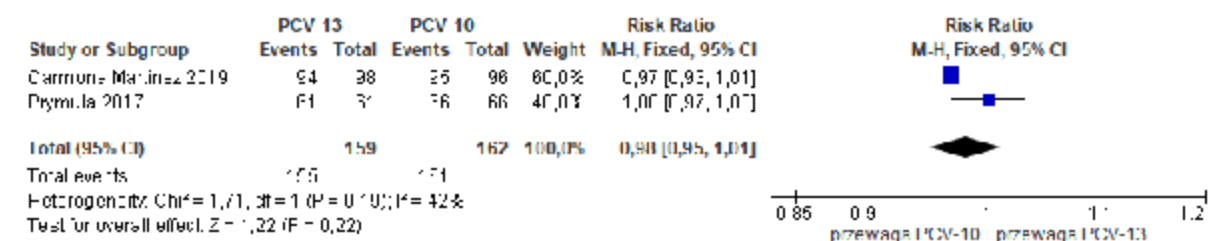
**Serotyp 14**



**Serotyp 18C**

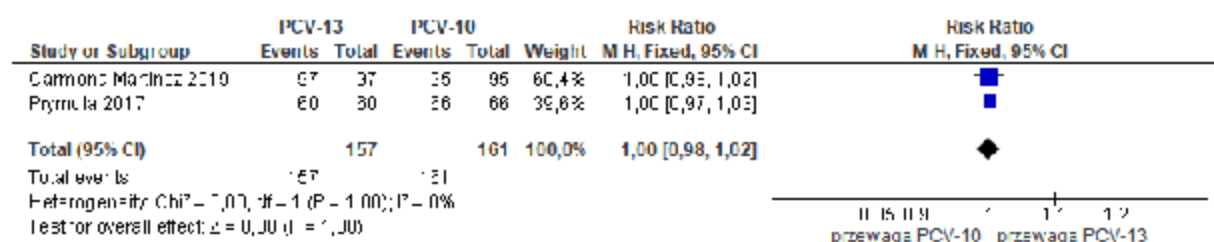


**Serotyp 19F**



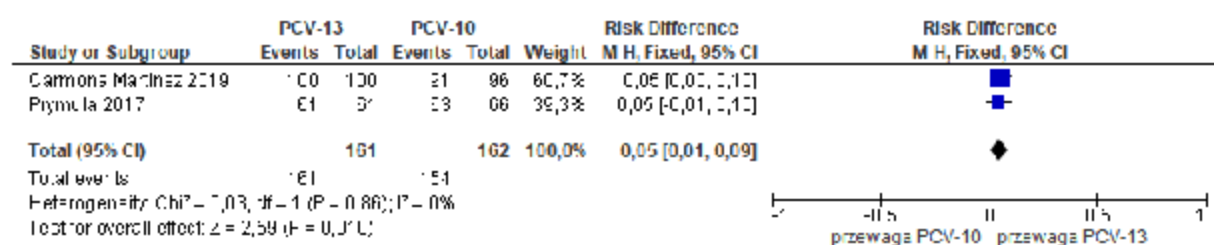
**Cd. Ryc. 16. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1: udział dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA  $\geq$  1:8 przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* (ryzyko względne, RR).**

**Serotyp 23F**



**Ryc. 17. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1: udział dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA  $\geq$  1:8 przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* (różnica ryzyka, RD).**

**Serotyp 5**



Tab. 37. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu Temple 2019: udział dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 2+1.

Serotyp	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	Schemat szczepienia	n	N	%	Schemat szczepienia	n	N	%			
1	2+1	114	120	95,0	2+1	110	121	90,9	0,315	1,05 (0,97; 1,12) p=0,216	0,04 (-0,02; 0,11) p=0,213
3 <sup>†</sup>	2+1	106	120	88,3	2+1	4	121	3,3	<0,001	<b>26,72 (10,17; 70,20) p&lt;0,001</b>	<b>0,85 (0,78; 0,92) p&lt;0,001</b>
4	2+1	120	120	100	2+1	120	121	99,2	1,000	1,01 (0,99; 1,03) p=0,481	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,475
5	2+1	120	120	100	2+1	119	121	98,3	0,707	1,02 (0,99; 1,05) p=0,248	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,241
6A <sup>†</sup>	2+1	120	120	100	2+1	81	121	66,9	<0,001	<b>1,49 (1,31; 1,69) p&lt;0,001</b>	<b>0,33 (0,25; 0,41) p&lt;0,001</b>
6B	2+1	115	120	95,8	2+1	117	121	96,7	0,749	0,99 (0,94; 1,04) p=0,725	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,725
7F	2+1	120	120	100	2+1	121	121	100	1,000	1,00 (0,98; 1,02) p=1,000	0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000
9V	2+1	119	120	99,2	2+1	114	121	94,2	0,067	<b>1,05 (1,00; 1,10) p=0,033</b>	<b>0,05 (0,00; 0,09) p=0,030</b>
14	2+1	116	120	96,7	2+1	117	121	96,7	1,000	1,00 (0,95; 1,05) p=0,990	0,00 (-0,05; 0,04) p=0,990
18C	2+1	120	120	100	2+1	120	121	99,2	1,000	1,01 (0,99; 1,03) p=0,481	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,475
19A <sup>†</sup>	2+1	119	120	99,2	2+1	74	121	61,2	<0,001	<b>1,62 (1,41; 1,87) p&lt;0,001</b>	<b>0,38 (0,29; 0,47) p&lt;0,001</b>
19F	2+1	118	120	98,3	2+1	121	121	100	0,456	0,98 (0,96; 1,01) p=0,245	-0,02 (-0,04; 0,01) p=0,239
23F	2+1	120	120	100	2+1	111	121	91,7	0,002	<b>1,09 (1,03; 1,15) p=0,002</b>	<b>0,08 (0,03; 0,13) p=0,002</b>

<sup>†</sup> serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13

#### 4.4.1.2 Immunogenność PCV-13 w porównaniu z PCV-10 w kontrolowanym, nierandomizowanym badaniu klinicznym

W badaniu NTR3069 immunogenność szczepionek przeciwko pneumokokom oceniono w 3 punktach czasowych: 1 mies. po szczepieniu podstawowym (opisane w publikacji Wijmenga jako przed szczepieniem uzupełniającym), tydzień po szczepieniu uzupełniającym oraz miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej.

##### 4.4.1.2.1 Udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae*

W badaniu NTR3069 wykazano, że miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym udział dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał było istotnie większe w grupie szczepionych PCV-13 w porównaniu z grupą szczepionych PCV-10 względem serotypów (Tab. 38):

- 19F (RR=1,34 (95% CI: 1,06; 1,70) p=0,014);
- 3 (RR=2,06 (95% CI: 1,26; 3,34) p=0,004);
- 6A (RR=4,18 (95% CI: 2,39; 7,30) p<0,001);
- 19A (RR=1,69 (95% CI: 1,15; 2,46) p=0,007).

Jednocześnie trzydawkowe szczepienie podstawowe PCV-13 względem PCV-10 wiązało się z istotnie mniejszym udziałem dzieci, u których wystąpiło stężenie ochronne przeciwciał przeciwko serotypom:

- 6B (RR=0,73 (95% CI: 0,57; 0,94) p=0,014);
- 9V (RR=0,80 (95% CI: 0,66; 0,98) p=0,028);
- 23F (RR=0,67 (95% CI: 0,47; 0,94) p=0,019).

Ponadto nie wykazano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami względem pozostałych serotypów.

Miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej w schemacie 3+1 w grupie stosujących PCV-13 względem PCV-10 wystąpiło istotnie więcej dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał przeciwko serotypowi 19F (RR=1,16 (95% CI: 1,05; 1,28) p=0,004), wspólnym dla obu szczepionek, oraz wszystkim serotypom zawartym wyłącznie w PCV-13, tj. (Tab. 39):

- 3 (RR=1,82 (95% CI: 1,46; 2,27) p<0,001);
- 6A (RR=1,32 (95% CI: 1,15; 1,51) p<0,001);
- 19A (RR=1,32 (95% CI: 1,15; 1,51) p<0,001).

Pod względem pozostałych serotypów nie wykazano istotnych różnic pomiędzy szczepionkami miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej.

W badaniu NTR3069 dodatkowo oceniono udział dzieci, u których stwierdzono stężenie przeciwciał ochronnych znacznie powyżej progu uznawanego za ochronny tj.  $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$ , miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej (Tab. 40). Szczepienie PCV-13 względem PCV-10 wiązało się z istotnie większym udziałem dzieci ze stężeniem przeciwciał  $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$  względem serotypu 19F (RR=1,37 (95% CI: 1,18; 1,59) p<0,001), wspólnego dla obu szczepionek, oraz wszystkich serotypów zawartych wyłącznie w PCV-13 tj.:

- 3 (RR=4,20 (95% CI: 2,68; 6,57) p<0,001);
- 6A (RR=2,25 (95% CI: 1,72; 2,95) p=0,000);
- 19A (RR=2,90 (95% CI: 2,02; 4,16) p<0,001).

Tab. 38. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu NTR3069: udział dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po 3 dawkach cyklu podstawowego.

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n*	N	%	n*	N	%			
1	24	31	77	50	57	88	0,233	0,88 (0,71; 1,09) p=0,252	-0,10 (-0,27; 0,07) p=0,235
4	9	31	29	22	57	39	0,484	0,75 (0,40; 1,43) p=0,383	-0,10 (-0,30; 0,11) p=0,357
5	29	31	94	51	57	90	0,712	1,05 (0,92; 1,19) p=0,496	0,04 (-0,08; 0,16) p=0,497
6B	21	31	68	53	57	93	0,004	<b>0,73 (0,57; 0,94) p=0,014</b>	<b>-0,25 (-0,43; -0,07) p=0,005</b>
7F	31	31	100	55	57	97	0,938	1,03 (0,96; 1,10) p=0,427	0,04 (-0,03; 0,10) p=0,309
9V	24	31	77	55	57	97	0,011	<b>0,80 (0,66; 0,98) p=0,028</b>	<b>-0,19 (-0,35; -0,04) p=0,016</b>
14	29	31	94	51	57	90	0,712	1,05 (0,92; 1,19) p=0,496	0,04 (-0,08; 0,16) p=0,497
18C	26	31	84	54	57	95	0,129	0,89 (0,75; 1,05) p=0,150	-0,11 (-0,25; 0,03) p=0,133
19F	27	31	87	37	57	65	0,043	<b>1,34 (1,06; 1,70) p=0,014</b>	<b>0,22 (0,05; 0,39) p=0,011</b>
23F	17	31	55	47	57	83	0,011	<b>0,67 (0,47; 0,94) p=0,019</b>	<b>-0,28 (-0,48; -0,08) p=0,007</b>
3†	19	31	61	17	57	30	0,006	<b>2,06 (1,26; 3,34) p=0,004</b>	<b>0,31 (0,11; 0,52) p=0,003</b>
6A†	25	31	81	11	57	19	<0,001	<b>4,18 (2,39; 7,30) p&lt;0,001</b>	<b>0,61 (0,44; 0,79) p&lt;0,001</b>
19A†	22	31	71	24	57	42	0,014	<b>1,69 (1,15; 2,46) p=0,007</b>	<b>0,29 (0,08; 0,49) p&lt;0,001</b>

\* oszacowane na podstawie N oraz % dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał wg publikacji źródłowej  
† serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13

Tab. 39. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu NTR3069: udział dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej w cyklu 3+1.

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n*	N	%	n*	N	%			
1	65	65	100	66	66	100	1,000	1,00 (0,97; 1,03) p=1,000	0,00 (-0,03; 0,03) p=1,000
4	63	65	97	66	66	100	0,447	0,97 (0,92; 1,02) p=0,242	-0,03 (-0,08; 0,02) p=0,232
5	65	65	100	66	66	100	1,000	1,00 (0,97; 1,03) p=1,000	0,00 (-0,03; 0,03) p=1,000

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n*	N	%	n*	N	%			
6B	64	65	99	66	66	100	1,000	0,98 (0,94; 1,03) p=0,472	-0,02 (-0,06; 0,03) p=0,467
7F	64	65	99	66	66	100	1,000	0,98 (0,94; 1,03) p=0,472	-0,02 (-0,06; 0,03) p=0,467
9V	65	65	100	66	66	100	1,000	1,00 (0,97; 1,03) p=1,000	0,00 (-0,03; 0,03) p=1,000
14	65	65	100	66	66	100	1,000	1,00 (0,97; 1,03) p=1,000	0,00 (-0,03; 0,03) p=1,000
18C	65	65	100	66	66	100	1,000	1,00 (0,97; 1,03) p=1,000	0,00 (-0,03; 0,03) p=1,000
19F	65	65	100	57	66	86	0,003	<b>1,16 (1,05; 1,28) p&lt;0,004</b>	<b>0,14 (0,05; 0,22) p&lt;0,002</b>
23F	64	65	99	66	66	100	1,000	0,98 (0,94; 1,03) p=0,472	-0,02 (-0,06; 0,03) p=0,467
3†	65	65	100	36	66	55	<0,001	<b>1,82 (1,46; 2,27) p&lt;0,001</b>	<b>0,45 (0,33; 0,58) p&lt;0,001</b>
6A†	65	65	100	50	66	76	<0,001	<b>1,32 (1,15; 1,51) p&lt;0,001</b>	<b>0,24 (0,14; 0,35) p&lt;0,001</b>
19A†	65	65	100	50	66	76	<0,001	<b>1,32 (1,15; 1,51) p&lt;0,001</b>	<b>0,24 (0,14; 0,35) p&lt;0,001</b>

\* oszacowane na podstawie N oraz % dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał wg publikacji źródłowej  
† serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13

Tab. 40. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu NTR3069: udział dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał ( $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej w cyklu 3+1.

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n*	N	%	n*	N	%			
1	65	65	100	64	66	97	0,698	1,03 (0,98; 1,09) p=0,248	0,03 (-0,02; 0,08) p=0,235
4	58	65	89	61	66	92	0,561	0,97 (0,87; 1,08) p=0,528	-0,03 (-0,13; 0,07) p=0,526
5	64	65	99	66	66	100	1,000	0,98 (0,94; 1,03) p=0,472	-0,02 (-0,06; 0,03) p=0,467
6B	64	65	99	66	66	100	1,000	0,98 (0,94; 1,03) p=0,472	-0,02 (-0,06; 0,03) p=0,467
7F	64	65	99	66	66	100	1,000	0,98 (0,94; 1,03) p=0,472	-0,02 (-0,06; 0,03) p=0,467
9V	65	65	100	66	66	100	1,000	1,00 (0,97; 1,03) p=1,000	0,00 (-0,03; 0,03) p=1,000
14	65	65	100	63	66	96	0,314	1,05 (0,99; 1,11) p=0,133	0,05 (-0,01; 0,10) p=0,120
18C	64	65	99	66	66	100	1,000	0,98 (0,94; 1,03) p=0,472	-0,02 (-0,06; 0,03) p=0,467
19F	65	65	100	48	66	73	<0,001	<b>1,37 (1,18; 1,59) p&lt;0,001</b>	<b>0,27 (0,16; 0,38) p&lt;0,001</b>
23F	64	65	99	62	66	94	0,375	1,05 (0,98; 1,12) p=0,178	0,05 (-0,02; 0,11) p=0,172

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n*	N	%	n*	N	%			
3†	62	65	95	15	66	23	<0,001	4,20 (2,68; 6,57) p<0,001	0,73 (0,61; 0,84) p<0,001
6A†	65	65	100	29	66	44	<0,001	2,25 (1,72; 2,95) p<0,001	0,56 (0,44; 0,68) p<0,001
19A†	60	65	92	21	66	32	<0,001	2,90 (2,02; 4,16) p<0,001	0,60 (0,48; 0,73) p<0,001

\* oszacowane na podstawie N oraz % dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał wg publikacji źródłowej  
† serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13

#### 4.4.1.2.2 Stężenie przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae*

W Tab. 41. przedstawiono średnią geometryczną stężenia (GMC) przeciwciał w badaniu NTR3069, przeciwko serotypom szczepionkowym miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym oraz miesiąc po szczepieniu uzupełniającym PCV-13 w porównaniu z PCV-10.

Miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym średnia geometryczna stężenia (GMC) przeciwciał była istotnie mniejsza w grupie dzieci, które szczepiono PCV-13 w porównaniu do grupy szczepionej PCV-10 w odniesieniu do przeciwciał przeciwko serotypom zawartym w obu szczepionkach tj.:

- 1 (MD=-0,38 (95% CI: -0,70; -0,06) p=0,024);
- 6B (MD=-0,66 (95% CI: -0,93; -0,39) p<0,001);
- 9V (MD=-0,65 (95% CI: -0,89; -0,41) p<0,001);
- 18C (MD=-0,38 (95% CI: -0,63; -0,13) p=0,004);
- 23F (MD=-0,49 (95% CI: -0,89; -0,09) p=0,019).

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami pod względem GMC przeciwciał przeciwko pozostałym serotypom szczepionkowym po szczepieniu podstawowym.

Miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej wykazano, że GMC przeciwciał było istotnie większe w grupie dzieci zaszczepionych PCV-13 względem grupy zaszczepionej PCV-10 w odniesieniu do przeciwciał przeciwko serotypom wspólnym dla obu szczepionek tj.:

- 5 (MD=4,71 (95% CI: 2,16; 7,26) p<0,001);
- 6B (MD=3,01 (95% CI: 0,45; 5,57) p=0,023);
- 9V (MD=2,26 (95% CI: 0,02; 4,50) p=0,05);
- 14 (MD=6,71 (95% CI: 3,37; 10,05) p<0,001);
- 19F (MD=22,28 (95% CI: 15,46; 29,10) p<0,001);
- 23F (MD=5,35 (95% CI: 1,69; 9,01) p=0,005);

oraz zwartych wyłącznie w PCV-13 tj.:

- 3 (MD=3,42 (95% CI: 2,67; 4,17) p<0,001);



- 6A (MD=21,61 (95% CI: 16,98; 26,24)  $p<0,001$ );
- 19A (MD=8,11 (95% CI: 5,61; 10,61)  $p<0,001$ ).

Tab. 41. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu NTR3069: średnia geometryczna stężenia (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* po szczepieniu w cyklu 3+1.

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value
	GMC [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ] (95% CI)	SD*	N	GMC [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ] (95% CI)	SD*	N	
Miesiąc po szczepieniu podstawowym							
1	0,67 (0,53; 0,86)	0,47	31	1,05 (0,80; 1,36)	1,08	57	<b>-0,38 (-0,70; -0,06)</b> <b>p=0,024</b>
2	0,24 (0,18; 0,32)	0,20	31	0,30 (0,26; 0,36)	0,19	57	-0,06 (-0,15; 0,03) p=0,175
5	0,93 (0,71; 1,22)	0,72	31	0,87 (0,72; 1,06)	0,65	57	0,06 (-0,25; 0,37) p=0,702
6B	0,41 (0,29; 0,56)	0,38	31	1,07 (0,87; 1,33)	0,89	57	<b>-0,66 (-0,93; -0,39)</b> <b>p&lt;0,001</b>
7F	2,13 (1,73; 2,63)	1,28	31	2,29 (1,88; 2,78)	1,73	57	-0,16 (-0,80; 0,48) p=0,623
9V	0,52 (0,41; 0,66)	0,36	31	1,17 (0,98; 1,39)	0,79	57	<b>-0,65 (-0,89; -0,41)</b> <b>p&lt;0,001</b>
14	1,75 (1,19; 2,60)	2,00	31	1,09 (0,80; 1,47)	1,29	57	0,66 (-0,12; 1,44) p=0,101
18C	0,66 (0,54; 0,82)	0,40	31	1,04 (0,85; 1,26)	0,79	57	<b>-0,38 (-0,63; -0,13)</b> <b>p=0,004</b>
19F	1,25 (0,75; 2,11)	1,93	31	0,52 (0,38; 0,71)	0,64	57	<b>0,73 (0,03; 1,43) p=0,044</b>
23F	0,44 (0,26; 0,74)	0,68	31	0,93 (0,66; 1,30)	1,23	57	<b>-0,49 (-0,89; -0,09)</b> <b>p=0,019</b>
3†	0,47 (0,36; 0,60)	0,34	31	0,25 (0,18; 0,33)	0,29	57	<b>0,22 (0,08; 0,36) p=0,003</b>
6A†	0,74 (0,51; 1,08)	0,81	31	0,12 (0,08; 0,18)	0,19	57	<b>0,62 (0,33; 0,91) p&lt;0,001</b>
19A†	0,63 (0,39; 1,01)	0,88	31	0,28 (0,21; 0,37)	0,31	57	<b>0,35 (0,03; 0,67) p=0,035</b>
Miesiąc po szczepieniu uzupełniającym							
1	11,67 (9,33; 14,60)	10,92	66	12,2 (9,60; 15,51)	12,25	66	-0,53 (-4,49; 3,43) p=0,793
2	3,25 (2,57; 4,10)	3,17	66	3,3 (2,69; 4,05)	2,82	66	-0,05 (-1,07; 0,97) p=0,924
5	11,38 (9,38; 13,81)	9,18	66	6,67 (5,52; 8,06)	5,26	66	<b>4,71 (2,16; 7,26) p&lt;0,001</b>
6B	9,98 (8,00; 12,47)	9,26	66	6,97 (5,83; 8,34)	5,20	66	<b>3,01 (0,45; 5,57) p=0,023</b>
7F	14,99 (11,97; 18,75)	14,20	66	15,89 (13,28; 19,00)	11,85	66	-0,90 (-5,36; 3,56) p=0,693
9V	10,9 (9,31; 12,75)	7,13	66	8,64 (7,32; 10,20)	5,97	66	<b>2,26 (0,02; 4,50) p=0,05</b>
14	13,92 (11,35; 17,07)	11,96	66	7,21 (5,72; 9,10)	7,00	66	<b>6,71 (3,37; 10,05) p&lt;0,001</b>

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value
	GMC [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ] (95% CI)	SD*	N	GMC [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ] (95% CI)	SD*	N	
18C	9,81 (8,02; 12,00)	8,25	66	12,5 (10,56; 14,79)	8,77	66	-2,69 (-5,59; 0,21) p=0,072
19F	24,37 (18,54; 32,03)	28,04	66	2,09 (1,40; 3,12)	3,56	66	<b>22,28 (15,46; 29,10) p&lt;0,001</b>
23F	12,35 (9,52; 16,03)	13,49	66	7 (5,52; 8,87)	6,94	66	<b>5,35 (1,69; 9,01) p=0,005</b>
3†	3,86 (3,19; 4,67)	3,07	66	0,44 (0,33; 0,59)	0,54	66	<b>3,42 (2,67; 4,17) p&lt;0,001</b>
6A†	22,36 (18,22; 27,44)	19,15	66	0,75 (0,51; 1,13)	1,28	66	<b>21,61 (16,98; 26,24) p&lt;0,001</b>
19A†	8,9 (6,76; 11,72)	10,28	66	0,79 (0,55; 1,13)	1,20	66	<b>8,11 (5,61; 10,61) p&lt;0,001</b>

\* oszacowanie własne na podstawie danych z publikacji źródłowej  
† serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13

#### 4.4.1.2.3 Miano przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae*

Średnią geometryczną miana (GMT) opsonofagocytarnego przeciwciał w badaniu NTR3069 oceniano miesiąc po trzydawkowym cyklu podstawowym szczepienia oraz tydzień po szczepieniu uzupełniającym (Tab. 42). W publikacji źródłowej badania NTR3069 nie podano wartości GMT miesiąc po szczepieniu uzupełniającym.<sup>22</sup>

Ze względu na brak dokładnych danych dotyczących wielkości populacji miesiąc po szczepieniu podstawowym, niemożliwe było oszacowanie wartości MD dla GMT przeciwciał w celu porównania grupy szczepionych PCV-13 względem szczepionych PCV-10. Według Wijmenga-Monsuur i wsp. (2015) miesiąc po szczepieniu podstawowym wartość GMT przeciwciał była istotnie mniejsza w grupie dzieci stosujących PCV-13 względem dzieci stosujących PCV-10 dla serotypów wspólnych dla obu szczepionek tj. 6B ( $p < 0,05$ ) i 19F ( $p < 0,05$ ). Wartości GMT przeciwciał przeciwko pozostałym serotypom nie różniły się istotnie pomiędzy grupami.<sup>22</sup>

Tydzień po szczepieniu uzupełniającym wartość średniej geometrycznej miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał była istotnie większa w grupie dzieci zaszczepionych PCV-13 względem dzieci zaszczepionych PCV-10 wobec serotypu wspólnemu dla obu szczepionek tj. 23F (MD=4 462,00 (95% CI: 887,52; 8 036,48)  $p=0,018$ ) i serotypom zawartych wyłącznie w PCV-13 tj.:

- 3 (MD=142,00 (95% CI: 80,60; 203,40)  $p < 0,001$ );
- 6A (MD=15 206,00 (95% CI: 3 472,99; 26 939,01)  $p=0,014$ );
- 19A (MD=4 231,00 (2 368,64; 6 093,36)  $p < 0,001$ ).

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami pod względem GMT przeciwciał przeciwko pozostałym serotypom szczepionkowym w tydzień od szczepienia uzupełniającego.

Tab. 42. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu NTR3069: średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego (GMT) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* po szczepieniu w cyklu 3+1.

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value
	GMT [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ] (95% CI)	SD*	N	GMT [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ] (95% CI)	SD*	N	
Miesiąc po szczepieniu podstawowym							
1	4,1 (3,8; 4,5)	na	25-31	4,9 (3,6; 6,8)	na	22-27	na
2	14 (6,5; 30,0)	na	25-31	27,8 (16,2; 47,7)	na	22-27	na
5	8 (5,7; 11,4)	na	25-31	8,3 (5,8; 11,9)	na	22-27	na
6B	18,6 (10,0; 34,8)	na	25-31	112 (54,7; 229,4)	na	22-27	na
7F	471,1 (360,1; 616,2)	na	25-31	481,8 (329,2; 705,2)	na	22-27	na
9V	38 (16,9; 85,6)	na	25-31	22,8 (11,7; 44,5)	na	22-27	na
14	387,4 (222,6; 674,1)	na	25-31	280,2 (135,1; 581,0)	na	22-27	na
18C	66,3 (30,6; 143,6)	na	25-31	109,3 (57,3; 208,4)	na	22-27	na
19F	25,8 (11,8; 56,1)	na	25-31	136,1 (72,7; 254,6)	na	22-27	na
23F	48,5 (19,1; 123,3)	na	25-31	108,8 (57,6; 205,8)	na	22-27	na
3*	6,5 (4,8; 8,6)	na	25-31	9,5 (6,2; 14,5)	na	22-27	na
6A*	175,2 (93,1; 329,7)	na	25-31	61,2 (21,0; 178,2)	na	22-27	na
19A*	17,8 (8,0; 39,6)	na	25-31	10 (4,9; 20,4)	na	22-27	na
Tydzień po szczepieniu uzupełniającym							
1	267 (157; 455)	402,26	28	350 (236; 520)	376,46	27	-83,00 (-288,82; 122,82) p=0,433
2	3661 (2465; 5439)	4014,52	28	3427 (2605; 4507)	2521,19	27	234,00 (-1 531,07; 1 999,07) p=0,796
5	556 (380; 815)	587,19	28	347 (250; 480)	304,88	27	209,00 (-37,03; 455,03) p=0,102
6B	5173 (3633; 7367)	5040,43	28	4536 (3369; 6107)	3629,35	27	637,00 (-1 678,09; 2 952,09) p=0,592
7F	7850 (5648; 10910)	7103,03	28	5491 (4320; 6979)	3524,64	27	2 359,00 (-588,78; 5 306,78) p=0,123
9V	6274 (3671; 10725)	9522,00	28	3039 (2062; 4479)	3203,85	27	3 235,00 (-493,23; 6 963,23) p=0,095

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value
	GMT [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ] (95% CI)	SD*	N	GMT [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ] (95% CI)	SD*	N	
14	6461 (4504; 9271)	6434,85	28	5442 (3650; 8113)	5915,93	27	1 019,00 (-2 246,01; 4 284,01) p=0,543
18C	7328 (5349; 10039)	6330,90	28	4839 (3584; 6533)	3909,04	27	2 489,00 (-281,00; 5 259,00) p=0,084
19F	4649 (3196; 6763)	4815,00	28	3035 (1421; 6480)	6705,95	27	1 614,00 (-1 480,98; 4 708,98) p=0,311
23F	9002 (6210; 13048)	9230,43	28	4540 (3615; 5701)	2765,10	27	<b>4 462,00 (887,52; 8 036,48) p=0,018</b>
3†	154 (105; 227)	164,68	28	12 (7; 21)	18,56	27	<b>142,00 (80,60; 203,40) p&lt;0,001</b>
6A†	18094 (13293; 24629)	31452,04	28	2888 (1812; 4602)	3698,28	27	<b>15 206,00 (3 472,99; 26 939,01) p=0,014</b>
19A†	4516 (3031; 6729)	4991,83	28	285 (139; 585)	591,19	27	<b>4 231,00 (2 368,64; 6 093,36) p&lt;0,001</b>

\* oszacowanie własne na podstawie danych z publikacji źródłowej  
na - nie dotyczy; ze względu na brak dokładnej liczebności populacji dla każdej z grup w publikacji źródłowej niemożliwe było oszacowanie wartości SD oraz MD.  
† serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13

## 4.5 Analiza bezpieczeństwa

### 4.5.1 Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-10 (porównanie bezpośrednie)

Bezpośrednie porównanie bezpieczeństwa szczepionki PCV-13 ze szczepionką PCV-10 przeprowadzono na podstawie danych raportowanych w badaniach:

- Carmona Martinez 2019;
- NCT01641133;
- Odutola 2019;
- Prymula 2017;
- Temple 2019.

Dane dotyczące bezpieczeństwa, o ile była taka konieczność, uzupełniono o informacje opublikowane na stronie rejestrów badań klinicznych ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)).

W badaniu Odutola 2019 dostępne były dane dotyczące bezpieczeństwa szczepionki PCV-10 podawanej w dwóch grupach wg schematów 3+0 i 2+1 oraz bezpieczeństwa PCV-13 podawanej w jednej grupie wg schematu 3+0. Zgodnie z metodyką opisaną w Cochrane Handbook rozdział 16, sekcja 16.5 dane dotyczące bezpieczeństwa po każdej dawce PCV-10 w grupach 3+0 i 2+1 skumulowano.

W badaniu Temple 2019 dane dotyczące bezpieczeństwa oceniano w 2, 4, i 9,5 mies. podania szczepionki PCV-10 lub PCV-13. Dla obu szczepionek w badaniu zastosowano schemat dawkowania 2+1.

#### 4.5.1.1 Zdarzenia niepożądane ogółem w okresie okołoszczepionkowym

Poniżej zestawiono informacje dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz innych zdarzeń niepożądanych (AE), które nie były spodziewanymi zdarzeniami niepożdanymi związanymi z podaniem szczepionki. Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących SAE i AE w publikacjach informacje te uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie rejestrów badań klinicznych ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)).

##### 4.5.1.1.1 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano w większości badań przez cały okres trwania badania. W badaniu Carmona Martinez 2019 oraz Prymula 2017 rejestrowano ciężkie zdarzenia niepożądane także w trakcie podstawowego cyklu szczepień.

W Tab. 43 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których raportowano przynajmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane bez względu na rodzaj zaburzenia. SAE zdefiniowano jako każde zdarzenie medyczne, które spowodowało śmierć, zagrażało życiu, wymagało hospitalizacji lub przedłużenia hospitalizacji, powodowało niepełnosprawność pacjenta. AE uznawane za SAE obejmowały również inwazyjne lub złośliwe nowotwory, intensywne leczenie na oddziale ratunkowym lub w domu z powodu alergicznego skurczu oskrzeli, dyskrazji krwi lub drgawek.

Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego pomiędzy badanymi grupami w trakcie podstawowego cyklu szczepień.

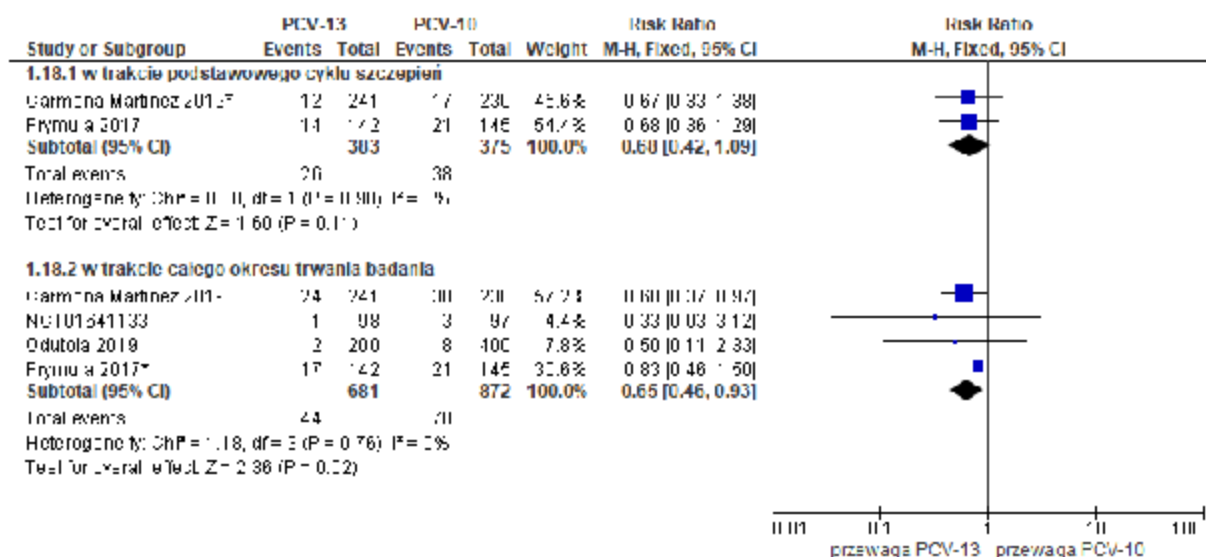
Metaanaliza badań wykazała znamienne większą częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów szczepionych PCV-10 w porównaniu ze szczepionymi PCV-13 (RR=0,65 (95%CI: 0,46; 0,93); p=0,02; I<sup>2</sup>=0%) w trakcie całego okresu trwania badania (Ryc. 18). Bezwzględna różnica ryzyka dla wystąpienia SAE nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami (RD=-0,02 (95% CI: -0,06; 0,01); p=0,13; I<sup>2</sup>=53%).



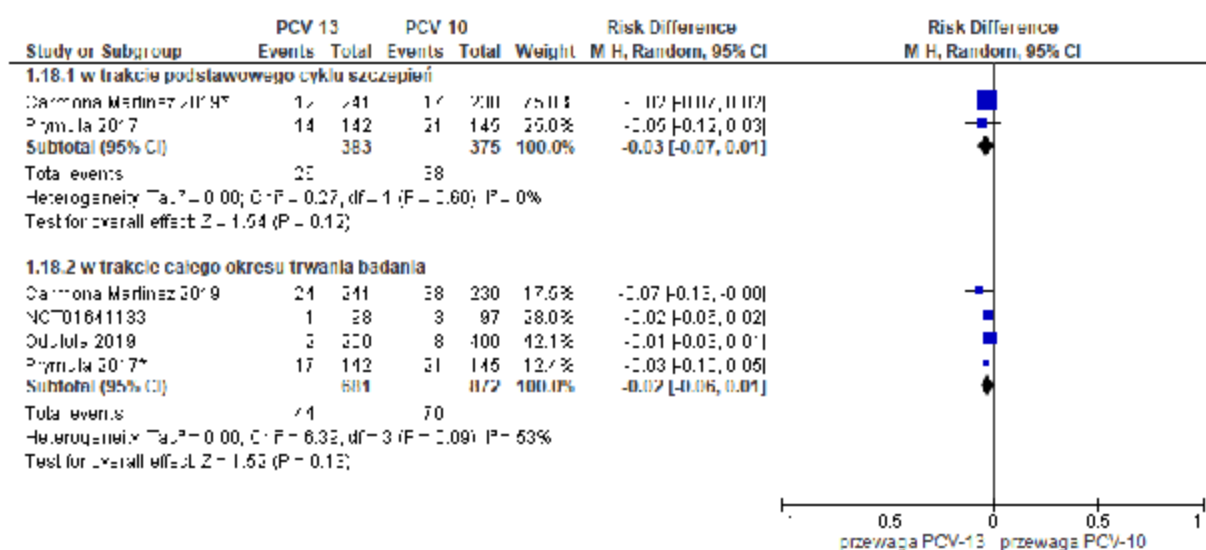
Tab. 43. Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-10: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i parametry bezwzględne (RD).

Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
<b>w trakcie podstawowego cyklu szczepień</b>									
Carmona Martinez 2019*	12	241	4,98	17	230	7,39	0,339	0,67 (0,33; 1,38) p=0,280	-0,02 (-0,07; 0,02) p=0,278
Prymula 2017	14	142	9,86	21	145	14,48	0,28	0,68 (0,36; 1,29) p=0,236	-0,05 (-0,12; 0,03) p=0,229
<b>Metaanaliza (fixed (RR)/random effect model (RD))</b>								<b>0,68 (0,42; 1,09); p=0,11</b>	<b>-0,03 (-0,07; 0,01); p=0,12</b>
<b>w trakcie całego okresu trwania badania</b>									
Carmona Martinez 2019	24	241	9,96	38	230	16,52	0,041	0,60 (0,37; 0,97) p=0,038	-0,07 (-0,13; 0,00) p=0,035
NCT01641133	1	98	1,02	3	97	3,09	0,369	0,33 (0,03; 3,12) p=0,333	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,307
Odutola 2019*	2	200	1,00	8**	400**	1,25	0,509	0,50 (0,11; 2,33) p=0,378	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,314 p=0,314
Prymula 2017	17	142	11,97	21	145	14,48	0,603	0,83 (0,46; 1,50) p=0,531	-0,03 (-0,10; 0,05) p=0,530
<b>Metaanaliza (fixed (RR)/random effect model (RD))</b>								<b>0,65 (0,46; 0,93); p=0,02</b>	<b>-0,02 (-0,06; 0,01); p=0,13</b>
*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Odutola 2019 NCT01262872									
** dane dla PCV-10 skumulowane z grup szczepionych wg schematu 3+0 i 2+1									

**Ryc. 18. Metaanaliza bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-10: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne (RR).**



**Ryc. 19. Metaanaliza bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-10: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).**



#### 4.5.1.1.2 Zdarzenia niepożądane ogółem

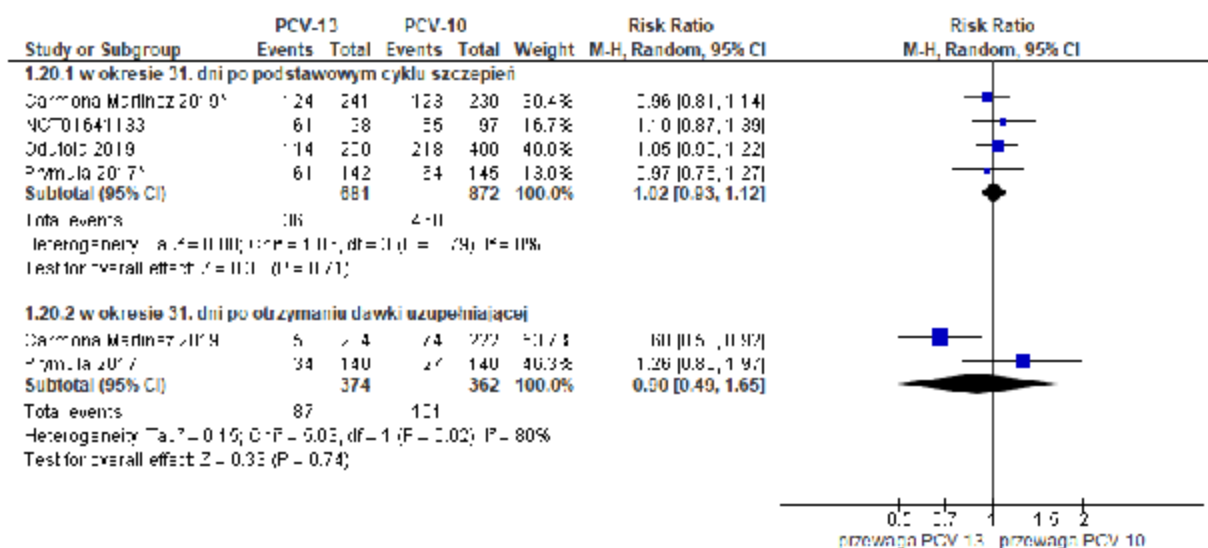
W większości badań zdarzenia niepożądane, które nie były spodziewanymi zdarzeniami występującymi po szczepieniu raportowano w ciągu 31-dniowego okresu (dzień 0-30) po każdej dawce szczepionki. W Tab. 44 zestawiono średnią częstość występowania zdarzeń niepożądanych po równomiernym rozłożeniu na wszystkie dawki cyklu podstawowego oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych po podaniu dawki uzupełniającej.

W Tab. 44 zestawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których raportowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane bez względu na rodzaj zaburzenia. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pod względem ryzyka wystąpienia niespodziewanych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-10 w każdym z analizowanych okresów (Ryc. 20, Ryc. 21).

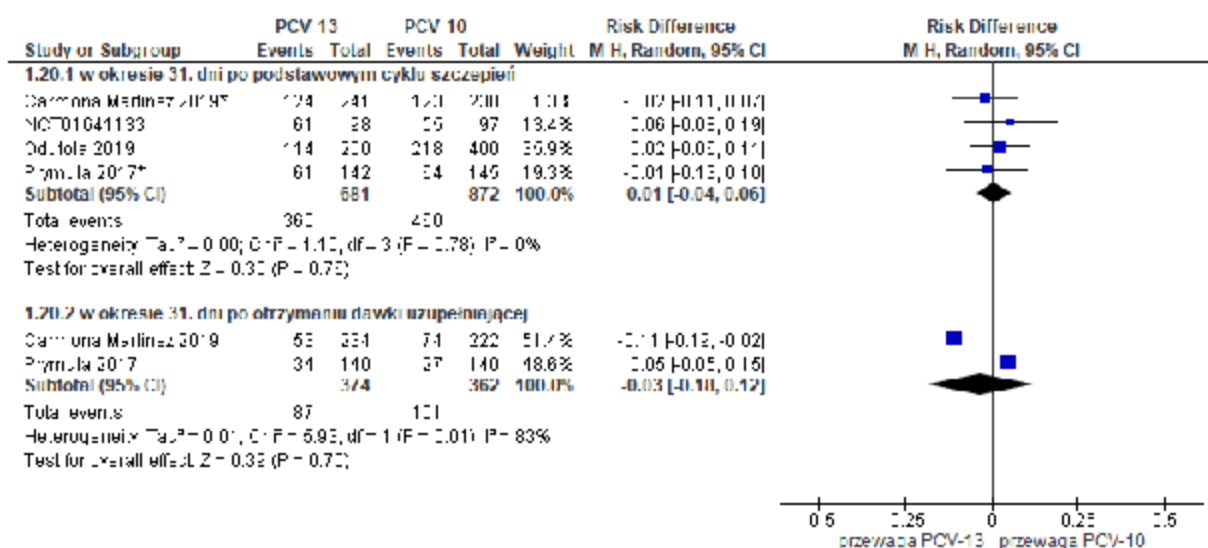
Tab. 44. Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-10: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i parametry bezwzględne (RD).

Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
<b>w okresie 31 dni po podstawowym cyklu szczepień</b>									
Carmona Martinez 2019*	124	241	51,45	123	230	53,48	0,66	0,96 (0,81; 1,14) p=0,660	-0,02 (-0,11; 0,07) p=0,660
NCT01641133	61	98	62,24	55	97	56,70	0,468	1,10 (0,87; 1,39) p=0,431	0,06 (-0,08; 0,19) p=0,430
Odutola 2019*	114	200	57,00	218**	400**	54,50	0,561	1,05 (0,90; 1,22) p=0,558	0,02 (-0,06; 0,11) p=0,561
Prymula 2017*	61	142	42,96	64	145	44,14	0,905	0,97 (0,75; 1,27) p=0,840	-0,01 (-0,13; 0,10) p=0,840
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>1,02 (0,93; 1,12); p=0,71</b>	<b>0,01 (-0,04; 0,06); p=0,76</b>
<b>w okresie 31 dni po otrzymaniu dawki uzupełniającej</b>									
Carmona Martinez 2019	53	234	22,65	74	222	33,33	0,011	0,68 (0,50; 0,92) p=0,012	-0,11 (-0,19; -0,02) p=0,011
Prymula 2017	34	140	24,29	27	140	19,29	0,385	1,26 (0,80; 1,97) p=0,313	0,05 (-0,05; 0,15) p=0,310
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>0,90 (0,49; 1,65); p=0,74</b>	<b>-0,03 (-0,18; 0,12); p=0,70</b>
*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Odutola 2019 NCT01262872; Prymula 2017 NCT01204658									
** dane dla PCV-10 skumulowane z grup szczepionych wg schematu 3+0 i 2+1									

Ryc. 20. Metaanaliza bez pieczęrstwa PCV-13 vs PCV-10: niespodziewane zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



Ryc. 21. Metaanaliza bez pieczęrstwa PCV-13 vs PCV-10: niespodziewane zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).



#### 4.5.1.2 Zgony

Zgony raportowano w jednym badaniu: Odutola 2019. Odsetki zgonów nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupą szczepionych PCV-13 a PCV-10 (Tab. 45). Analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pod względem ryzyka wystąpienia tego zdarzenia pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-10. Żaden ze zgonów jakie wystąpiły w badaniach klinicznych nie uznano za związany z podaną szczepionką. W pozostałych badaniach nie wystąpiły zgony w analizowanych grupach.

**Tab. 45. Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-10: zgony. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i parametry bezwzględne (RD).**

Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
Odutola 2019	2	200	1,00	1**	400**	0,25	0,259	4,00 (0,36; 43,85) p=0,256	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,315

\*\* dane dla PCV-10 skumulowane z grup szczepionych wg schematu 3+0 i 2+1

### 4.5.1.3 Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji

#### 4.5.1.3.1 Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji bez względu na stopień nasilenia

Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji raportowano w poszczególnych badaniach po podaniu każdej dawki szczepionki w następujących momentach czasowych:

- w ciągu 4 dni (dni 0-3) w badaniach: Carmona Martinez 2019, NCT01641133, Odutola 2019, Temple 2019;
- w ciągu 7 dni (dni 0-6 dni) w badaniu: Prymula 2017.

##### 4.5.1.3.1.1 Zaczerwienienie

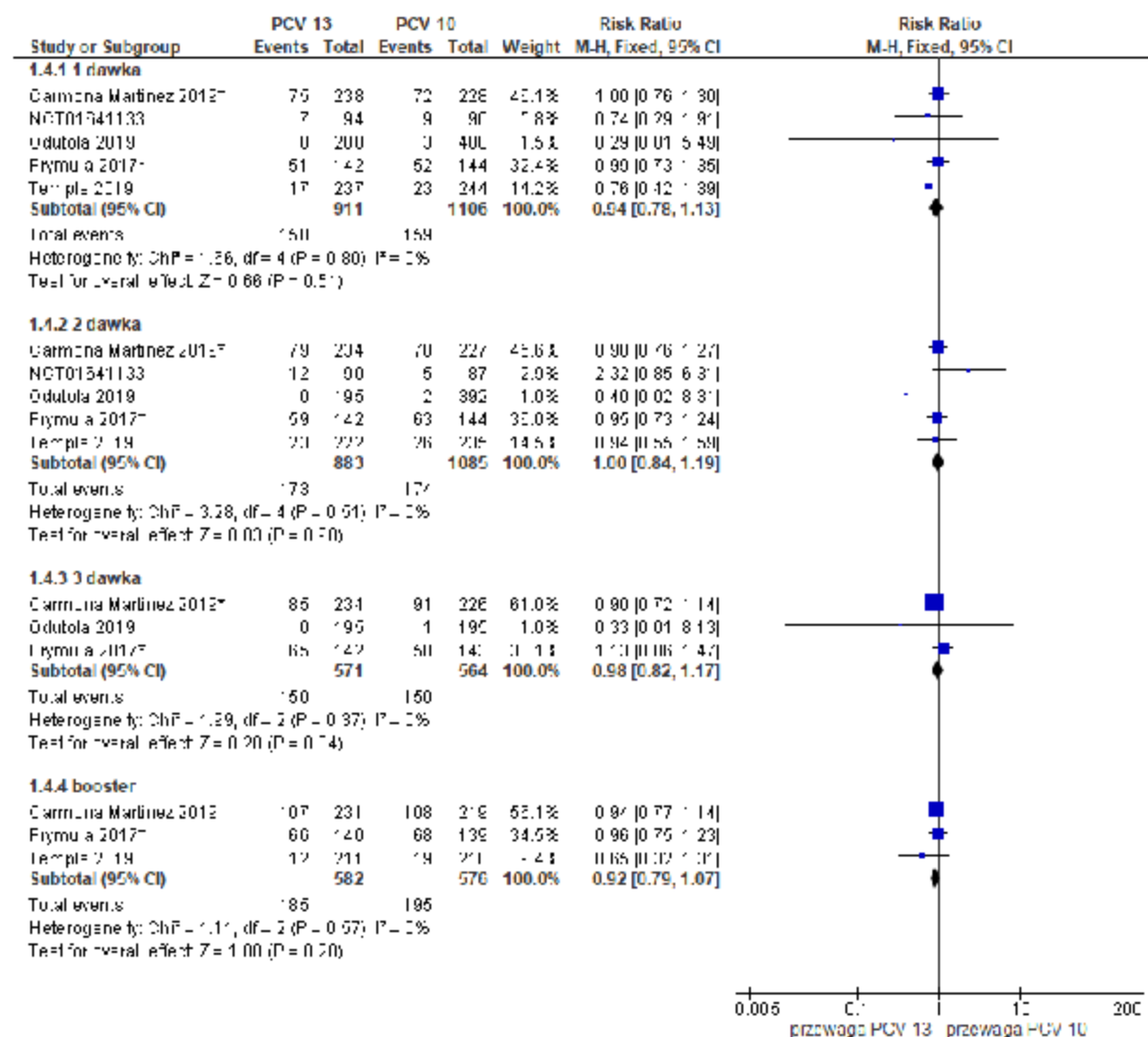
W Tab. 46 zestawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiło zaczerwienienie bez względu na stopień nasilenia w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pod względem ryzyka wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-10 po każdej dawce szczepionki (Ryc. 22, Ryc. 23).

Tab. 46. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: zaczerwienie. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
<b>po dawce 1.</b>									
Carmona Martinez 2019*	75	238	31,51	72	228	31,6	0,988	1,00 (0,76; 1,30) p=0,988	0,00 (-0,09; 0,08) p=0,988
NCT01641133	7	94	7,45	9	90	10,00	0,607	0,74 (0,29; 1,91) p=0,541	-0,03 (-0,11; 0,06) p=0,540
Odutola 2019	0	200	0	3**	400**	0,75	0,554	0,29 (0,01; 5,49) p=0,406	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,198
Prymula 2017*	51	142	35,92	52	144	36,1	1,000	0,99 (0,73; 1,35) p=0,973	0,00 (-0,11; 0,11) p=0,973
Temple 2019	17	237	7,17	23	244	9,43	0,411	0,76 (0,42; 1,39) p=0,373	-0,02 (-0,07; 0,03) p=0,370
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>0,94 (0,78; 1,13); p=0,51</b>	<b>-0,01 (-0,04; 0,02); p=0,49</b>
<b>po dawce 2.</b>									
Carmona Martinez 2019*	79	234	33,76	78	227	34,4	0,892	0,98 (0,76; 1,27) p=0,892	-0,01 (-0,09; 0,08) p=0,892
NCT01641133	12	90	13,33	5	87	5,75	0,125	2,32 (0,85; 6,31) p=0,099	0,08 (-0,01; 0,16) p=0,082
Odutola 2019	0	195	0	2**	392**	1	0,51	0,40 (0,02; 8,31) p=0,555	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,344
Prymula 2017*	59	142	41,55	63	144	43,8	0,721	0,95 (0,73; 1,24) p=0,707	-0,02 (-0,14; 0,09) p=0,707
Temple 2019	23	222	10,36	26	235	11	0,88	0,94 (0,55; 1,59) p=0,808	-0,01 (-0,06; 0,05) p=0,808
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>1,00 (0,84; 1,19); p=0,98</b>	<b>0,00 (-0,03; 0,03); p=0,96</b>
<b>po dawce 3.</b>									
Carmona Martinez 2019*	85	234	36,32	91	226	40,27	0,385	0,90 (0,72; 1,14) p=0,385	-0,04 (-0,13; 0,05) p=0,384
Odutola 2019	0	195	0,00	1	195	0,50	0,5	0,34 (0,01; 8,33) p=0,508	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,484
Prymula 2017*	65	142	45,77	58	143	40,56	0,404	1,13 (0,86; 1,47) p=0,375	0,05 (-0,06; 0,17) p=0,373
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>0,98 (0,82; 1,17); p=0,84</b>	<b>0,00 (-0,05; 0,04); p=0,84</b>
<b>po dawce uzupełniającej</b>									
Carmona Martinez 2019	107	231	46,32	108	219	49,32	0,525	0,94 (0,77; 1,14) p=0,525	-0,03 (-0,12; 0,06) p=0,525
Prymula 2017*	66	140	47,1	68	139	48,92	0,766	0,96 (0,75; 1,23) p=0,766	-0,02 (-0,14; 0,10) p=0,766
Temple 2019***	12	211	5,69	19	218	8,72	0,265	0,65 (0,32; 1,31) p=0,230	-0,03 (-0,08; 0,02) p=0,224
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>0,92 (0,79; 1,07); p=0,28</b>	<b>-0,03 (-0,08; 0,02); p=0,28</b>

Badanie	PCV-13			PCV-10			<i>p-value</i>	RR (95% CI), <i>p-value</i>	RD (95% CI), <i>p-value</i>
	n	N	%	n	N	%			
<p>*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Camona Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658</p> <p>** dane dla PCV-10 skumulowane z grup szczepionych wg schematu 3+0 i 2+1</p> <p>***dane dla dawki uzupełniającej w badaniu Temple 2019 w schemacie 2+1, pozostałe badania w schemacie 3+1</p>									

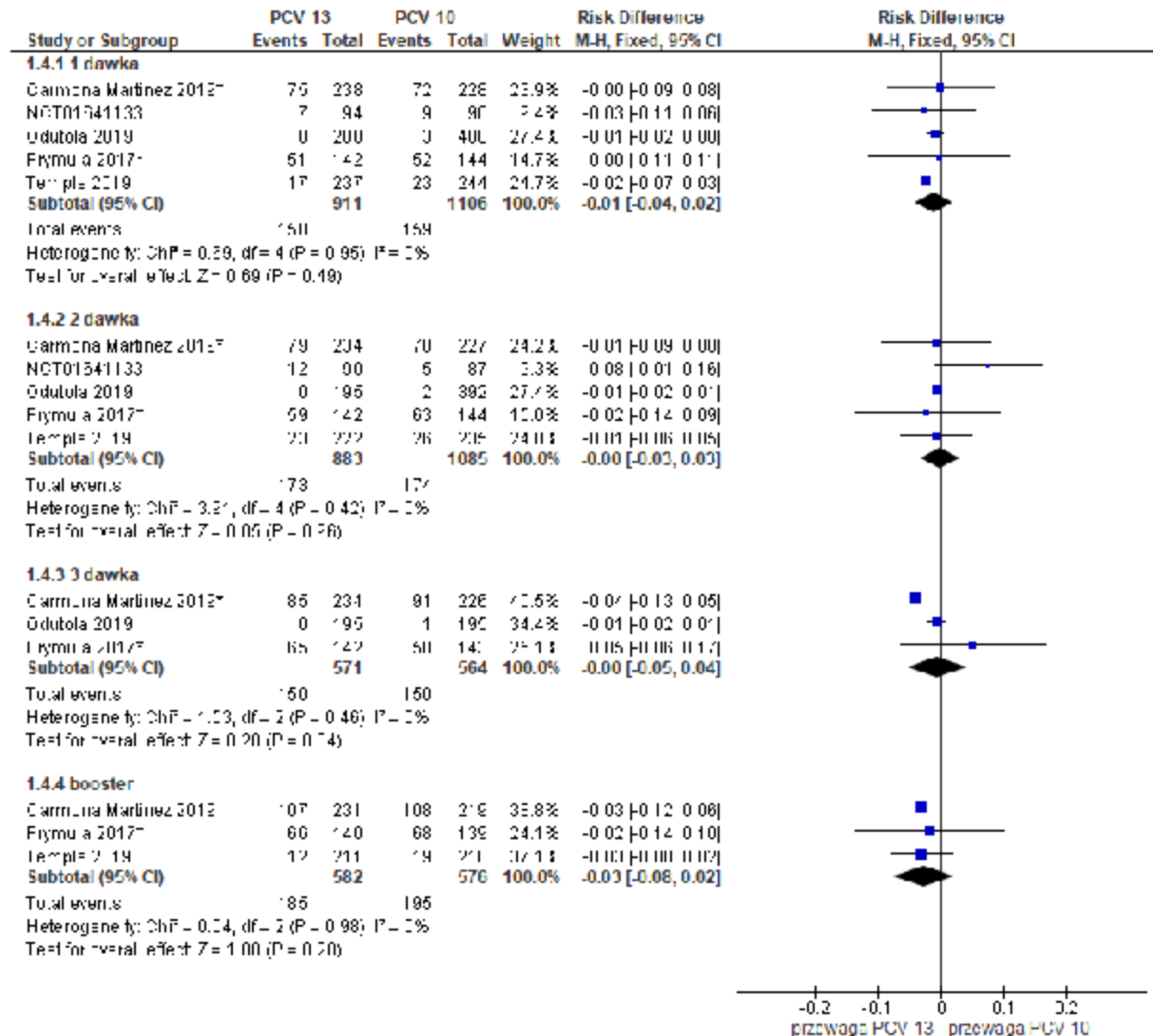
Ryc. 22. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: zacierwienie jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Frymula 2017 NCT01204658



**Ryc. 23. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: zaczerwienienie jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).**



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martínez 2019 NCT01641133; Frymula 2017 NCT01204658

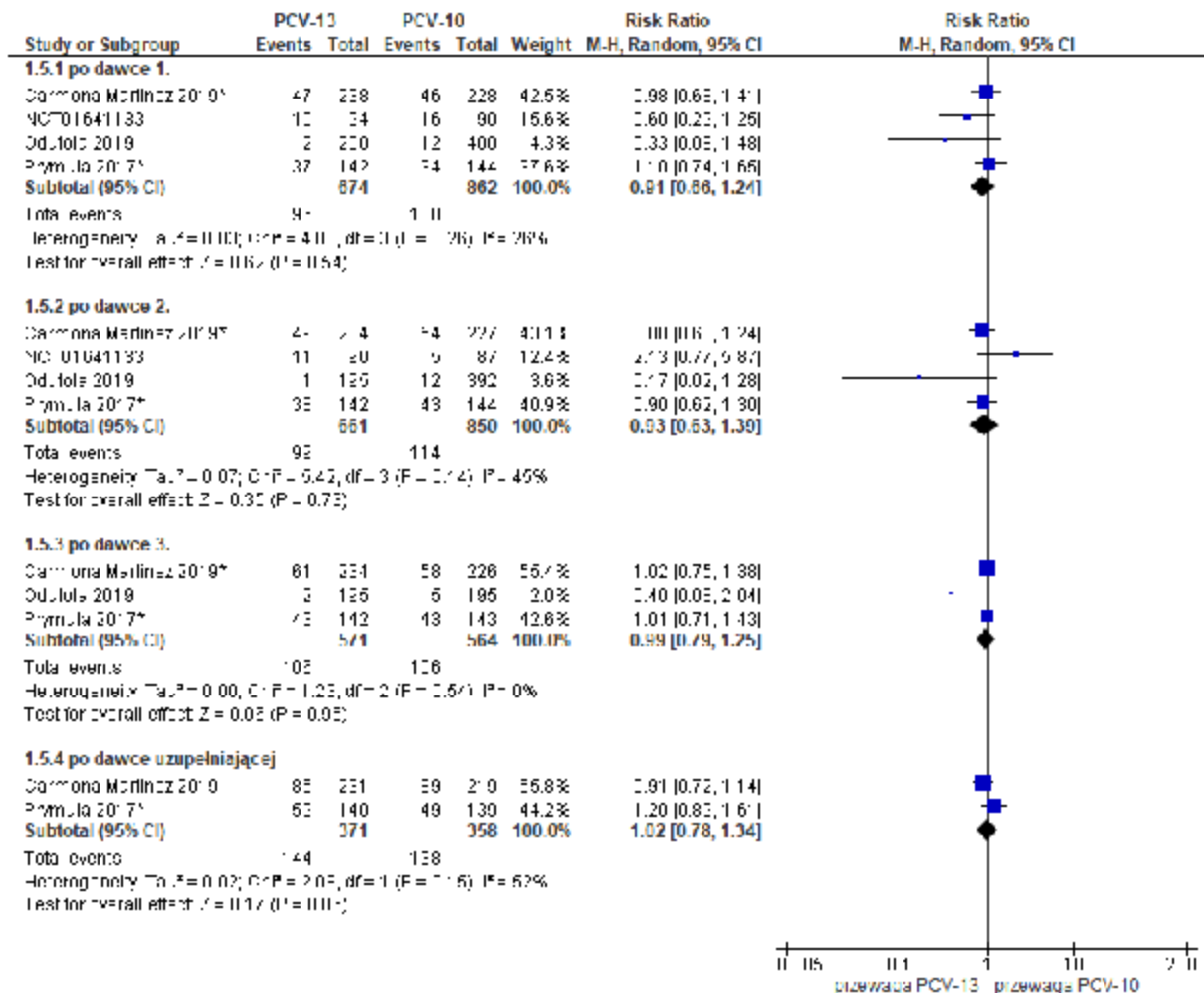
#### 4.5.1.3.1.2 Obrzęk

W Tab. 47 zestawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpił obrzęk bez względu na nasilenie w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pod względem ryzyka wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-10 po każdej z dawek szczepionki (Ryc. 24, Ryc. 25).

Tab. 47. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: obrzęk. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

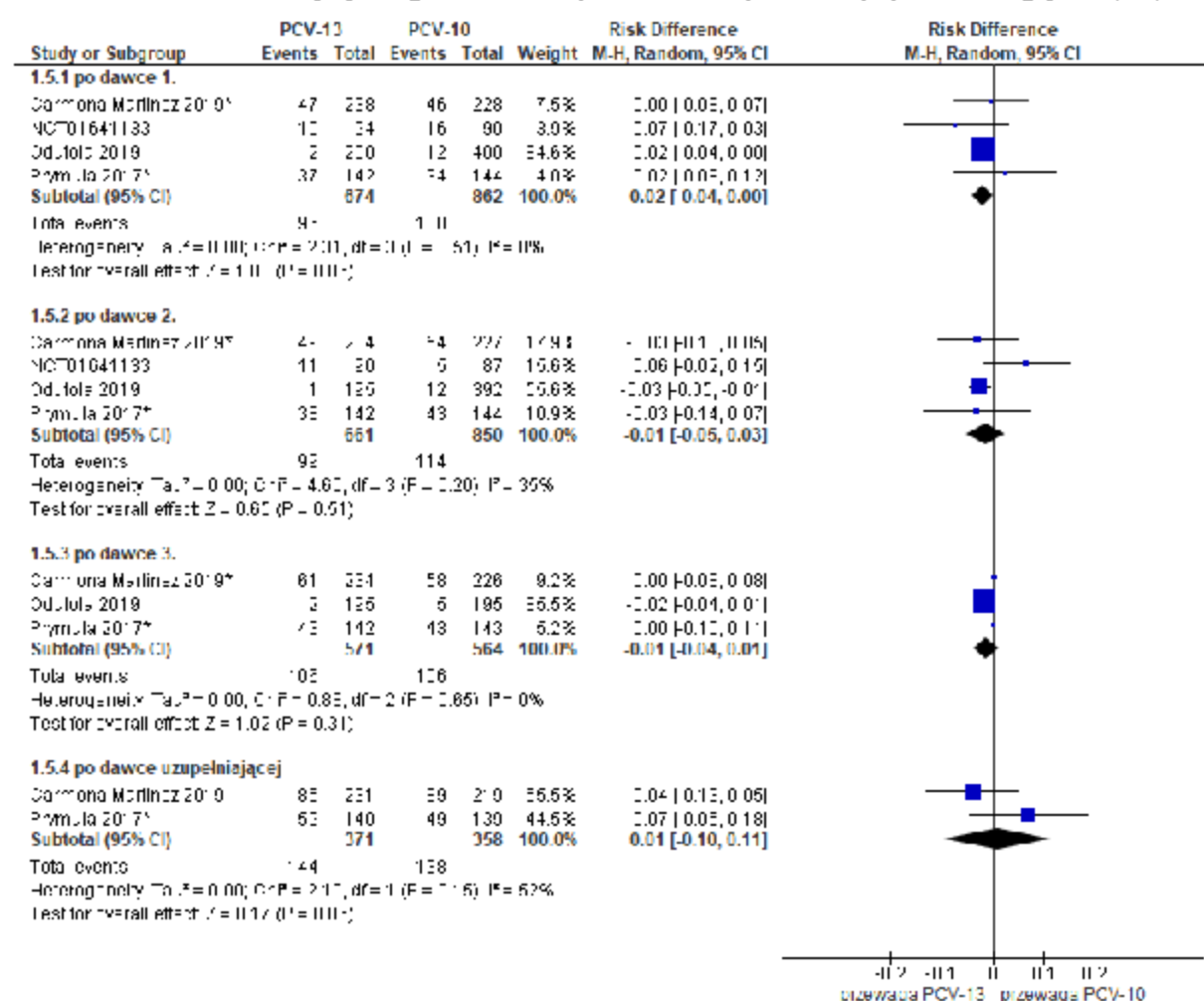
Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
<b>po dawce 1.</b>									
Carmona Martinez 2019*	47	238	19,75	46	228	20,18	0,908	0,98 (0,68; 1,41) p=0,908	0,00 (-0,08; 0,07) p=0,908
NCT01641133	10	94	10,64	16	90	17,78	0,205	0,60 (0,29; 1,25) p=0,171	-0,07 (-0,17; 0,03) p=0,164
Odutola 2019	2	200	1,00	12**	400**	3,00	0,158	0,33 (0,08; 1,48) p=0,148	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,070
Prymula 2017*	37	142	26,06	34	144	23,61	0,682	1,10 (0,74; 1,65) p=0,632	0,02 (-0,08; 0,12) p=0,632
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>0,91 (0,66; 1,24); p=0,54</b>	<b>-0,02 (-0,04; 0,00); p=0,06</b>
<b>po dawce 2.</b>									
Carmona Martinez 2019*	49	234	20,94	54	227	23,79	0,463	0,88 (0,63; 1,24) p=0,463	-0,03 (-0,10; 0,05) p=0,463
NCT01641133	11	90	12,22	5	87	5,75	0,19	2,13 (0,77; 5,87) p=0,145	0,06 (-0,02; 0,15) p=0,129
Odutola 2019	1	195	0,50	12**	392**	3,06	0,002	0,16 (0,02; 1,28) p=0,084	-0,03 (-0,05; -0,01) p=0,011
Prymula 2017*	38	142	26,76	43	144	29,86	0,601	0,90 (0,62; 1,30) p=0,561	-0,03 (-0,14; 0,07) p=0,560
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>0,93 (0,63; 1,39); p=0,73</b>	<b>-0,01 (-0,05; 0,03); p=0,51</b>
<b>po dawce 3.</b>									
Carmona Martinez 2019*	61	234	26,07	58	226	25,66	0,921	1,02 (0,75; 1,38) p=0,921	0,00 (-0,08; 0,08) p=0,921
Odutola 2019	2	195	1,00	5	195	2,50	0,5	0,40 (0,08; 2,04) p=0,270	-0,02 (-0,04; 0,01) p=0,252
Prymula 2017*	43	142	30,28	43	143	30,07	1	1,01 (0,71; 1,43) p=0,969	0,00 (-0,10; 0,11) p=0,969
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>0,99 (0,79; 1,25); p=0,95</b>	<b>-0,01 (-0,04; 0,01); p=0,89</b>
<b>Po dawce uzupełniającej</b>									
Carmona Martinez 2019	85	231	36,80	89	219	40,64	0,403	0,91 (0,72; 1,14) p=0,403	-0,04 (-0,13; 0,05) p=0,403
Prymula 2017*	59	140	42,14	49	139	35,25	0,269	1,20 (0,89; 1,61) p=0,239	0,07 (-0,05; 0,18) p=0,236
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>1,02 (0,78; 1,34); p=0,86</b>	<b>0,01 (-0,10; 0,11); p=0,86</b>
*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658									
** dane dla PCV-10 skumulowane z grup szczepionych wg schematu 3+0 i 2+1									

Ryc. 24. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: obrzęk jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01641133; Prymula 2017 NCT01204658

**Ryc. 25. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: obrzęk jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).**



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martínez 2019 NCT01641133; Prymula 2017 NCT01204658

#### 4.5.1.3.1.3 Ból

W Tab. 48 zestawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji bez względu na nasilenie w zależności od przyjętej dawki szczepionki.

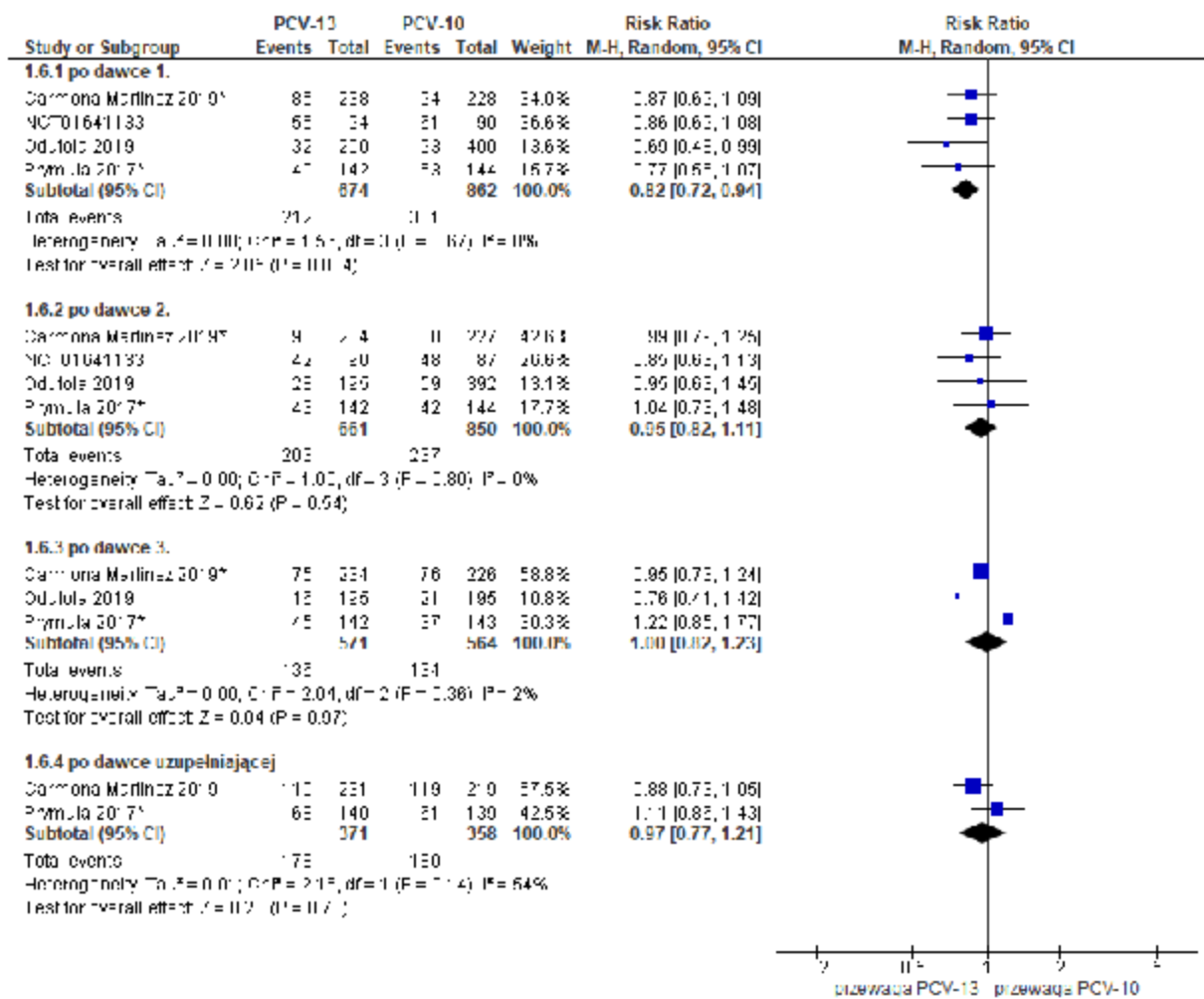
Metaanaliza badań wykazała znamienne większą częstość występowania bólu w miejscu podania w grupie pacjentów szczepionych PCV-10 w porównaniu ze szczepionymi PCV-13 (RR=0,82 (95%CI: 0,72; 0,94); Tab. 48) po 1. dawce (Ryc. 26, Ryc. 27).

Metaanaliza badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pod względem ryzyka wystąpienia bólu w miejscu iniekcji pomiędzy grupą PCV-13 a PCV-10 po kolejnych dawkach szczepionki (po dawce 2., 3., uzupełniającej) (Ryc. 26, Ryc. 27).

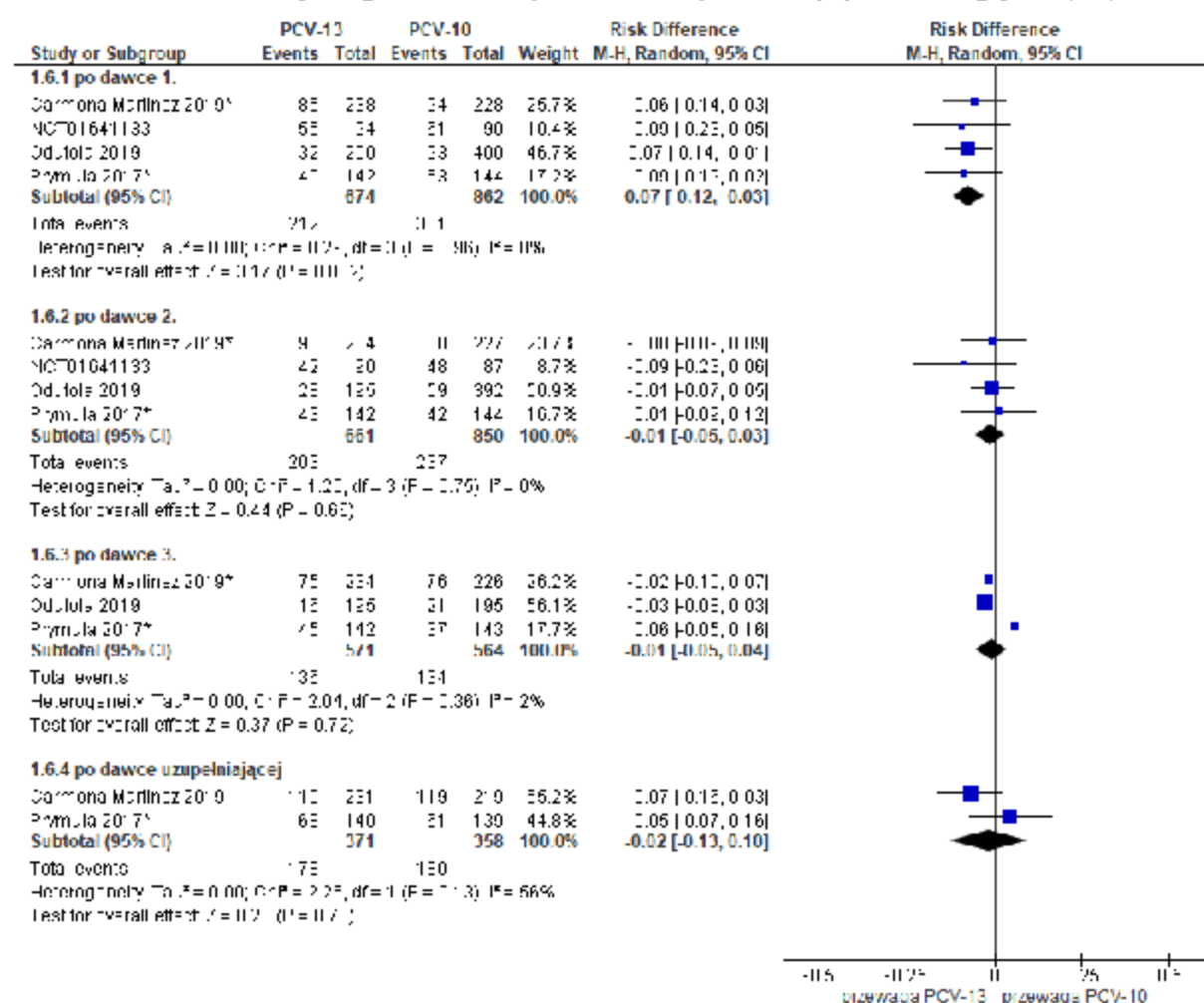
Tab. 48. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: ból w miejscu podania. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
<b>po dawce 1.</b>									
Carmona Martínez 2019*	85	238	35,71	94	228	41,23%	0,221	0,87 (0,69; 1,09) p=0,222	-0,06 (-0,14; 0,03) p=0,221
NCT01641133	55	94	58,51	61	90	67,78	0,223	0,86 (0,69; 1,08) p=0,194	-0,09 (-0,23; 0,05) p=0,190
Odutola 2019	32	200	16,00	93**	400**	23,25	0,039	0,69 (0,48; 0,99) p=0,044	-0,07 (-0,14; -0,01) p=0,030
Prymula 2017*	40	142	28,17	53	144	36,8	0,131	0,77 (0,55; 1,07) p=0,122	-0,09 (-0,19; 0,02) p=0,117
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>0,82 (0,72; 0,94); p=0,004</b>	<b>-0,07 (-0,12; -0,03); p=0,002</b>
<b>po dawce 2.</b>									
Carmona Martínez 2019*	90	234	38,46	88	227	38,77	0,946	0,99 (0,79; 1,25) p=0,946	0,00 (-0,09; 0,09) p=0,946
NCT01641133	42	90	46,67	48	87	55,17	0,294	0,85 (0,63; 1,13) p=0,259	-0,09 (-0,23; 0,06) p=0,256
Odutola 2019	28	195	14,60	59**	392**	15,09	0,668	0,97 (0,64; 1,46) p=0,875	0,00 (-0,07; 0,06) p=0,874
Prymula 2017*	43	142	30,28	42	144	29,17	0,897	1,04 (0,73; 1,48) p=0,837	0,01 (-0,09; 0,12) p=0,837
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>0,95 (0,82; 1,11); p=0,54</b>	<b>-0,01 (-0,06; 0,03); p=0,66</b>
<b>po dawce 3.</b>									
Carmona Martínez 2019*	75	234	32,05	76	226	33,63	0,719	0,95 (0,73; 1,24) p=0,719	-0,02 (-0,10; 0,07) p=0,719
Odutola 2019	16	195	8,10	21	195	10,60	0,49	0,76 (0,41; 1,43) p=0,398	-0,03 (-0,08; 0,03) p=0,396
Prymula 2017*	45	142	31,69	37	143	25,9	0,297	1,22 (0,85; 1,77) p=0,280	0,06 (-0,05; 0,16) p=0,277
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>1,00 (0,82; 1,23); p=0,97</b>	<b>-0,01 (-0,05; 0,04); p=0,72</b>
<b>po dawce uzupełniającej</b>									
Carmona Martínez 2019	110	231	47,6	119	219	54,34	0,154	0,88 (0,73; 1,05) p=0,155	-0,07 (-0,16; 0,03) p=0,153
Prymula 2017*	68	140	48,6	61	139	43,89	0,472	1,11 (0,86; 1,43) p=0,433	0,05 (-0,07; 0,16) p=0,432
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>0,97 (0,77; 1,21); p=0,78</b>	<b>-0,02 (-0,13; 0,10); p=0,78</b>
*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martínez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658									
** dane dla PCV-10 skumulowane z grup szczepionych wg schematu 3+0 i 2+1									

Ryc. 26. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: ból jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01641133; Prymula 2017 NCT01204658

**Ryc. 27. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: ból jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).**

\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Camrona Martinez 2019 NCT01641133; Prymula 2017 NCT01204658

#### 4.5.1.3.2 Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji umiarkowanego lub ciężkiego stopnia

Poniżej zestawiono zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego i ciężkiego, które raportowano po podaniu każdej dawki szczepionki w okresie:

- 4 dni (dni 0-3) w badaniach: Camrona Martinez 2019, NCT01641133, Odutola 2019, Temple 2019;
- 7 dni (dni 0-6 dni) w badaniu Prymula 2017.

##### 4.5.1.3.2.1 Zaczerwienienie

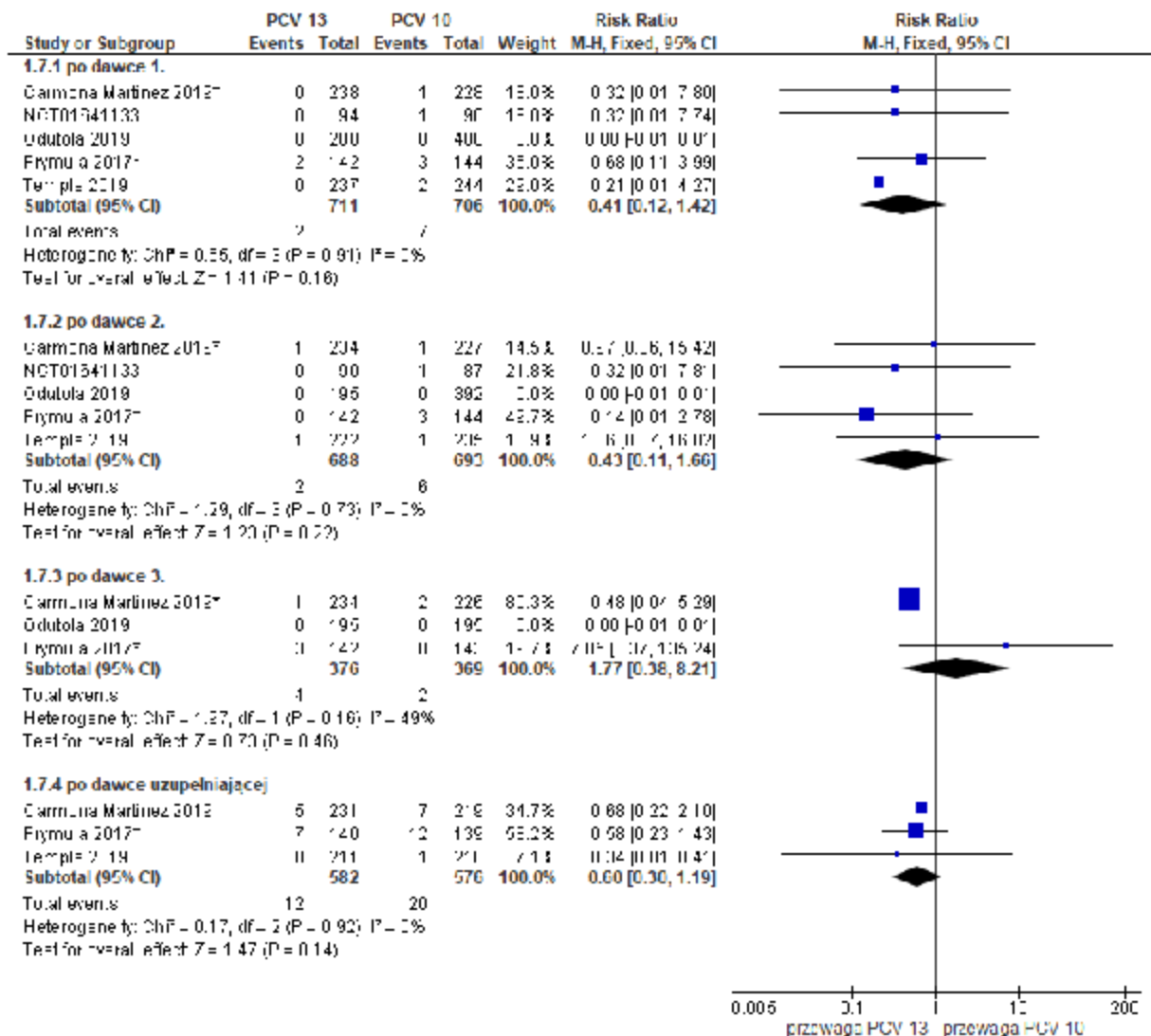
W Tab. 49 zestawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których w miejscu iniekcji wystąpiło zaczerwienienie stopnia umiarkowanego lub ciężkiego w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Zaczerwienienie umiarkowane lub silne zdefiniowano jako zaczerwienienia powyżej 30 mm powierzchni. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pod względem ryzyka wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego lub ciężkiego pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-10 po każdej dawce szczepionki (Ryc. 28, Ryc. 29).

Tab. 49. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: zacerwienie. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
<b>po dawce 1.</b>									
Carmona Martinez 2019*	0	238	0,00	1	228	0,44	0,306	0,32 (0,01; 7,80) p=0,484	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,472
NCT01641133	0	94	0,00	1	90	1,11	0,489	0,32 (0,01; 7,74) p=0,483	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,467
Prymula 2017*	2	142	1,41	3	144	2,08	1	0,68 (0,11; 3,99) p=0,665	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,663
Temple 2019	0	237	0,00	2	244	0,82	0,499	0,21 (0,01; 4,27) p=0,307	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,247
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>0,41 (0,12; 1,42); p= 0,16</b>	<b>-0,01 (-0,02; 0,00); p=0,15</b>
<b>po dawce 2.</b>									
Carmona Martinez 2019*	1	234	0,43	1	227	0,44	0,983	0,97 (0,06; 15,42) p=0,983	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,983
NCT01641133	0	90	0,00	1	87	1,15	0,492	0,32 (0,01; 7,81) p=0,486	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,468
Prymula 2017*	0	142	0,00	3	144	2,08	0,247	0,14 (0,01; 2,78) p=0,200	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,127
Temple 2019	1	222	0,45	1	235	0,43	1	1,06 (0,07; 16,82) p=0,968	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,968
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>0,43 (0,11; 1,66); p=0,22</b>	<b>-0,01 (-0,01; 0,00); p=0,21</b>
<b>po dawce 3.</b>									
Carmona Martinez 2019*	1	234	0,43	2	226	0,88	0,542	0,48 (0,04; 5,29) p=0,551	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,544
Prymula 2017*	3	142	2,11	0	143	0,00	0,122	7,05 (0,37; 135,24) p=0,195	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,126
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>1,77 (0,38; 8,21); p=0,46</b>	<b>0,01 (-0,01; 0,02); p=0,46</b>
<b>po dawce uzupełniającej</b>									
Carmona Martinez 2019	5	231	2,16	7	219	3,20	0,567	0,68 (0,22; 2,10) p=0,500	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,499
Prymula 2017*	7	140	5,00	12	139	8,63	0,245	0,58 (0,23; 1,43) p=0,235	-0,04 (-0,10; 0,02) p=0,228
Temple 2019***	0	211	0,00	1	218	0,46	1	0,34 (0,01; 8,41) p=0,513	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,480
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>0,60 (0,30; 1,19); p=0,14</b>	<b>-0,01 (-0,03; 0,00); p=0,14</b>
*dane z CT.									
** dane dla PCV-10 połączone z dwóch schematów									
***dane dawki uzupełniającej w schemacie 2+1, reszta 3+1									

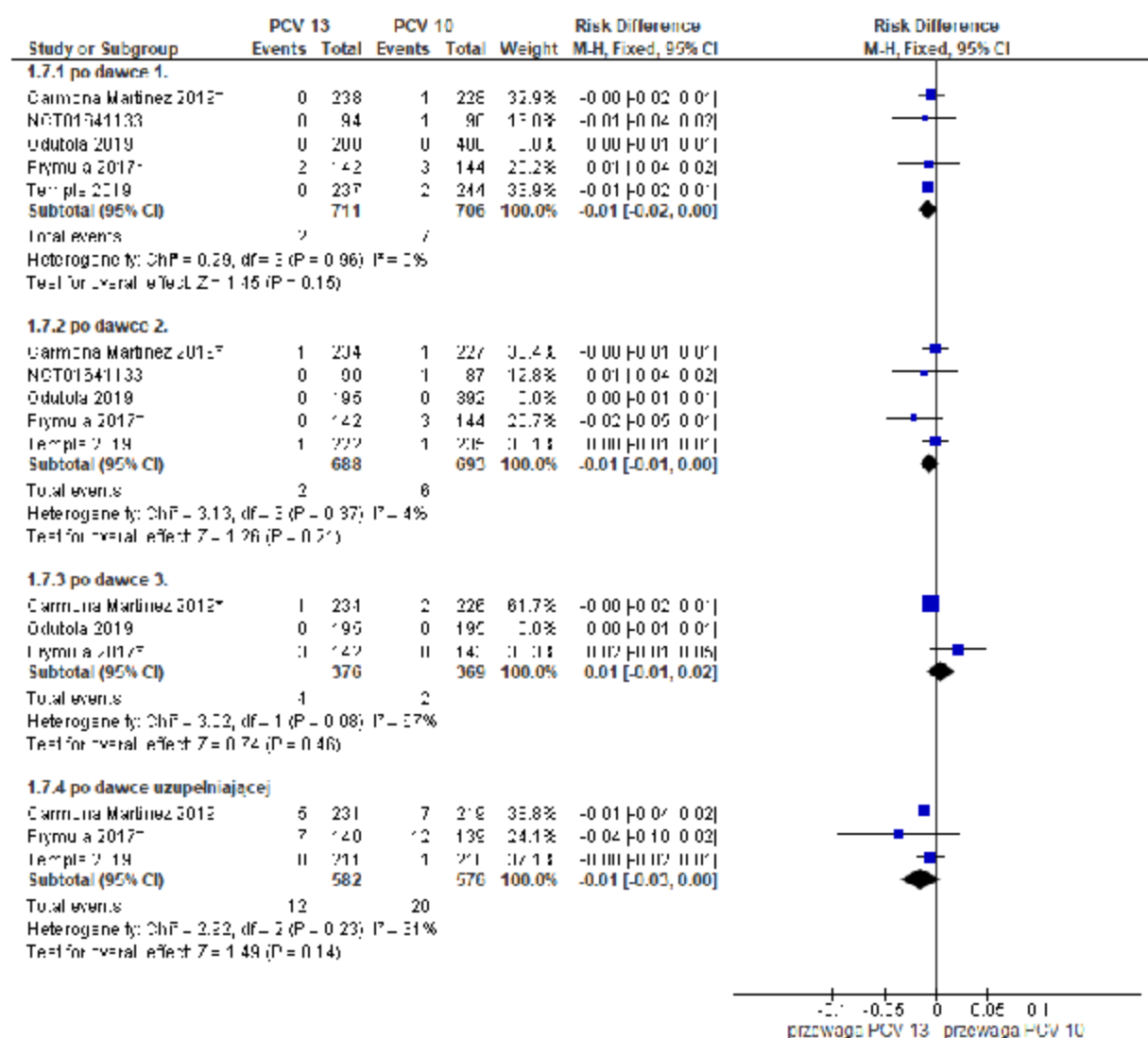


Ryc. 28. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: zaczerwieńnienie stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Frymula 2017 NCT01204658

**Ryc. 29. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: zaczerwienie nie stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko bez-względne (RD).**



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martínez 2019 NCT01616459; Frymula 2017 NCT01204658

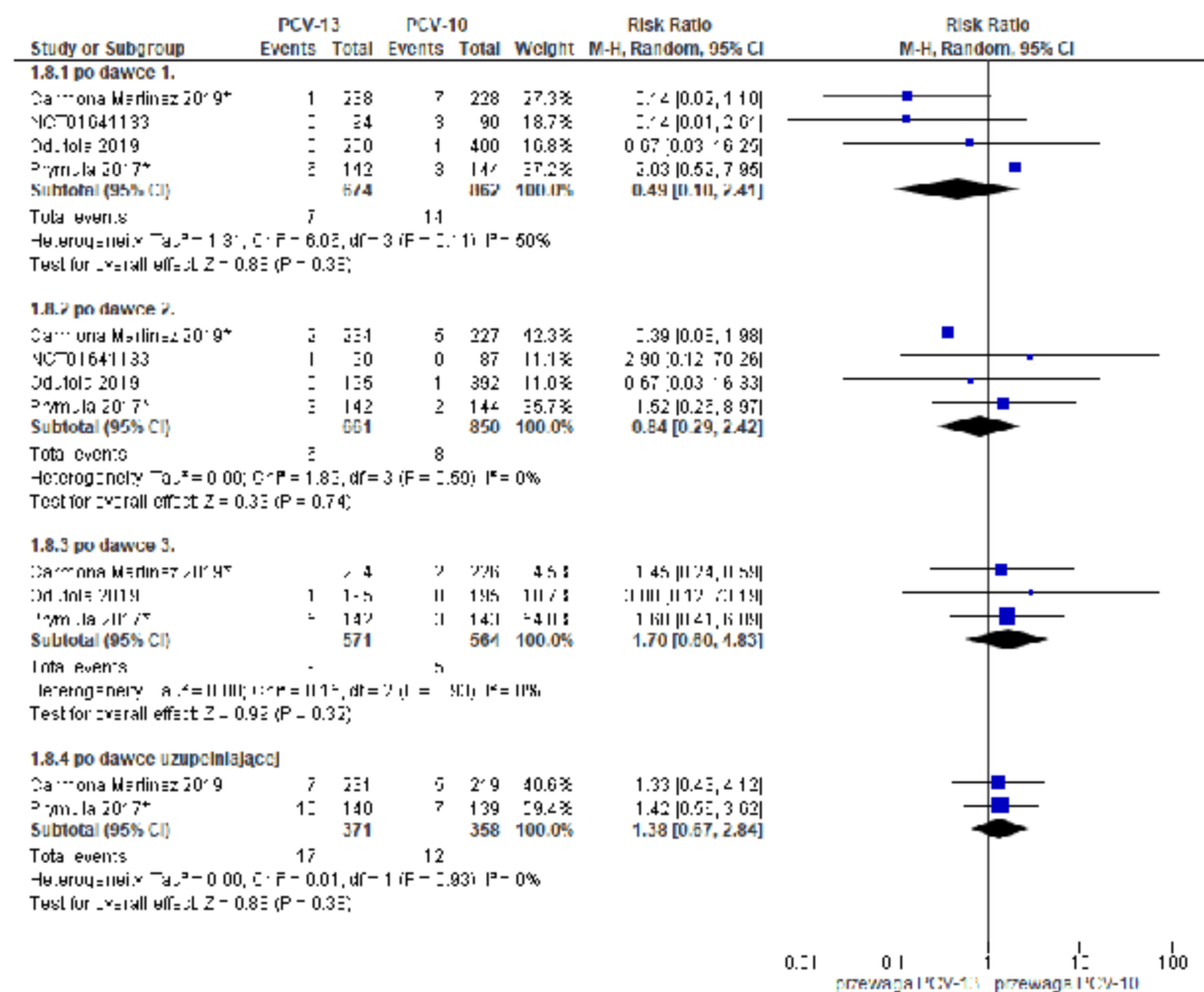
#### 4.5.1.3.2 Obrzęk

W Tab. 50 zestawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których w miejscu iniekcji wystąpił obrzęk stopnia umiarkowanego lub ciężkiego w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Obrzęk umiarkowany lub silny zdefiniowano jako obrzęk powyżej 30 mm powierzchni. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia obrzęku stopnia umiarkowanego lub ciężkiego w miejscu iniekcji pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-10 po każdej dawce szczepionki (Ryc. 30, Ryc. 31).

Tab. 50. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: obrzęk. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

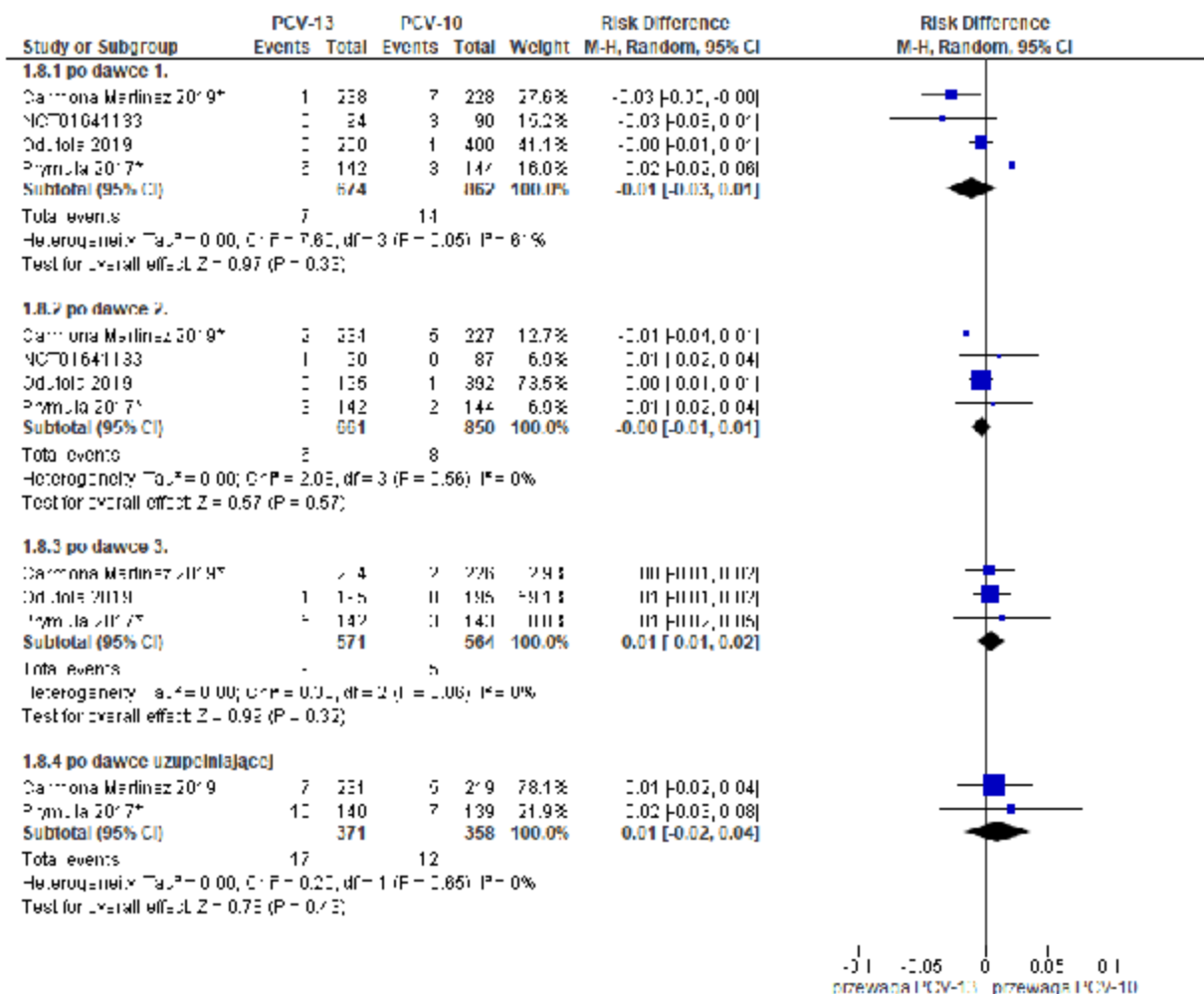
Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
<b>po dawce 1.</b>									
Carmona Martinez 2019*	1	238	0,42	7	228	3,07	0,028	0,14 (0,02; 1,10) p=0,062	-0,03 (-0,05; 0,00) p=0,029
NCT01641133	0	94	0,00	3	90	3,33	0,115	0,14 (0,01; 2,61) p=0,186	-0,03 (-0,08; 0,01) p=0,121
Odutola 2019	0	200	0,00	1**	400**	0,25	1	0,67 (0,03; 16,25) p=0,802	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,591
Prymula 2017*	6	142	4,23	3	144	2,08	0,333	2,03 (0,52; 7,95) p=0,310	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,300
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>0,49 (0,10; 2,41); p=0,38</b>	<b>-0,01 (-0,03; 0,01); p=0,33</b>
<b>po dawce 2.</b>									
Carmona Martinez 2019*	2	234	0,85	5	227	2,20	0,279	0,39 (0,08; 1,98) p=0,255	-0,01 (-0,04; 0,01) p=0,239
NCT01641133	1	90	1,11	0	87	0,00	1	2,90 (0,12; 70,27) p=0,512	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,475
Odutola 2019	0	195	0,00	1**	392**	0,26	1	0,67 (0,03; 16,33) p=0,805	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,592
Prymula 2017*	3	142	2,11	2	144	1,39	0,683	1,52 (0,26; 8,97) p=0,643	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,641
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>0,84 (0,29; 2,42); p=0,74</b>	<b>-0,00 (-0,01; 0,01); p=0,57</b>
<b>po dawce 3.</b>									
Carmona Martinez 2019*	3	234	1,28	2	226	0,88	1	1,45 (0,24; 8,59) p=0,683	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,680
Odutola 2019	1	195	0,50	0	195	0,00	0,5	2,95 (0,12; 72,47) p=0,508	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,484
Prymula 2017*	5	142	3,52	3	143	2,09	0,501	1,68 (0,41; 6,89) p=0,472	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,467
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>1,70 (0,60; 4,83); p=0,32</b>	<b>0,01 (-0,01; 0,02); p=0,32</b>
<b>po dawce uzupełniającej</b>									
Carmona Martinez 2019	7	231	3,03	5	219	2,28	0,772	1,33 (0,43; 4,12) p=0,624	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,622
Prymula 2017*	10	140	7,14	7	139	5,04	0,618	1,42 (0,56; 3,62) p=0,465	0,02 (-0,03; 0,08) p=0,461
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>1,38 (0,67; 2,84); p=0,38</b>	<b>0,01 (-0,02; 0,04); p=0,43</b>
*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658									
** dane dla PCV-10 skumulowane z grup szczepionych wg schematu 3+0 i 2+1									

**Ryc. 30. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: obrzęk stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne (RR).**



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martínez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658

**Ryc. 31. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: obrzęk stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).**



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martínez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658

#### 4.5.1.3.2.3 Ból

W Tab. 51 zestawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których w miejscu iniekcji wystąpił ból stopnia ciężkiego w zależności od przyjętej dawki szczepionki.

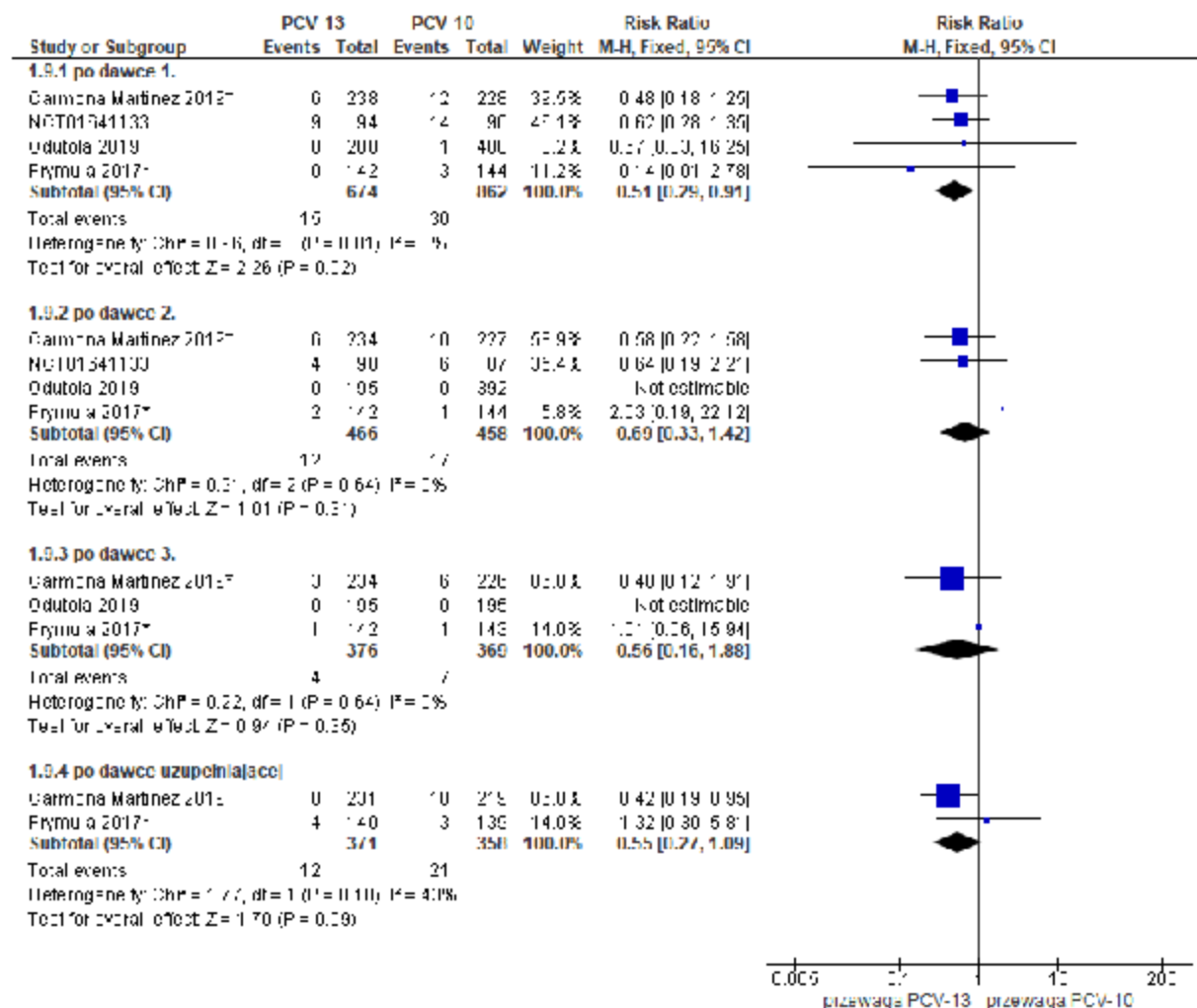
Metaanaliza badań wykazała znamienne większą częstość występowania bólu w miejscu podania w grupie pacjentów szczepionych PCV-10 w porównaniu ze szczepionymi PCV-13 (RR=0,51 (95%CI: 0,29; 0,91); Tab. 51) po 1. dawce (Ryc. 32). Ryzyko bezwzględne nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami (Ryc. 33).

Metaanaliza badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pod względem ryzyka wystąpienia bólu w miejscu iniekcji pomiędzy grupą PCV-13 a PCV-10 po kolejnych dawkach szczepionki (po dawce 2., 3., uzupełniającej) (Ryc. 32, Ryc. 33).

Tab. 51. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: ból w miejscu podania. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

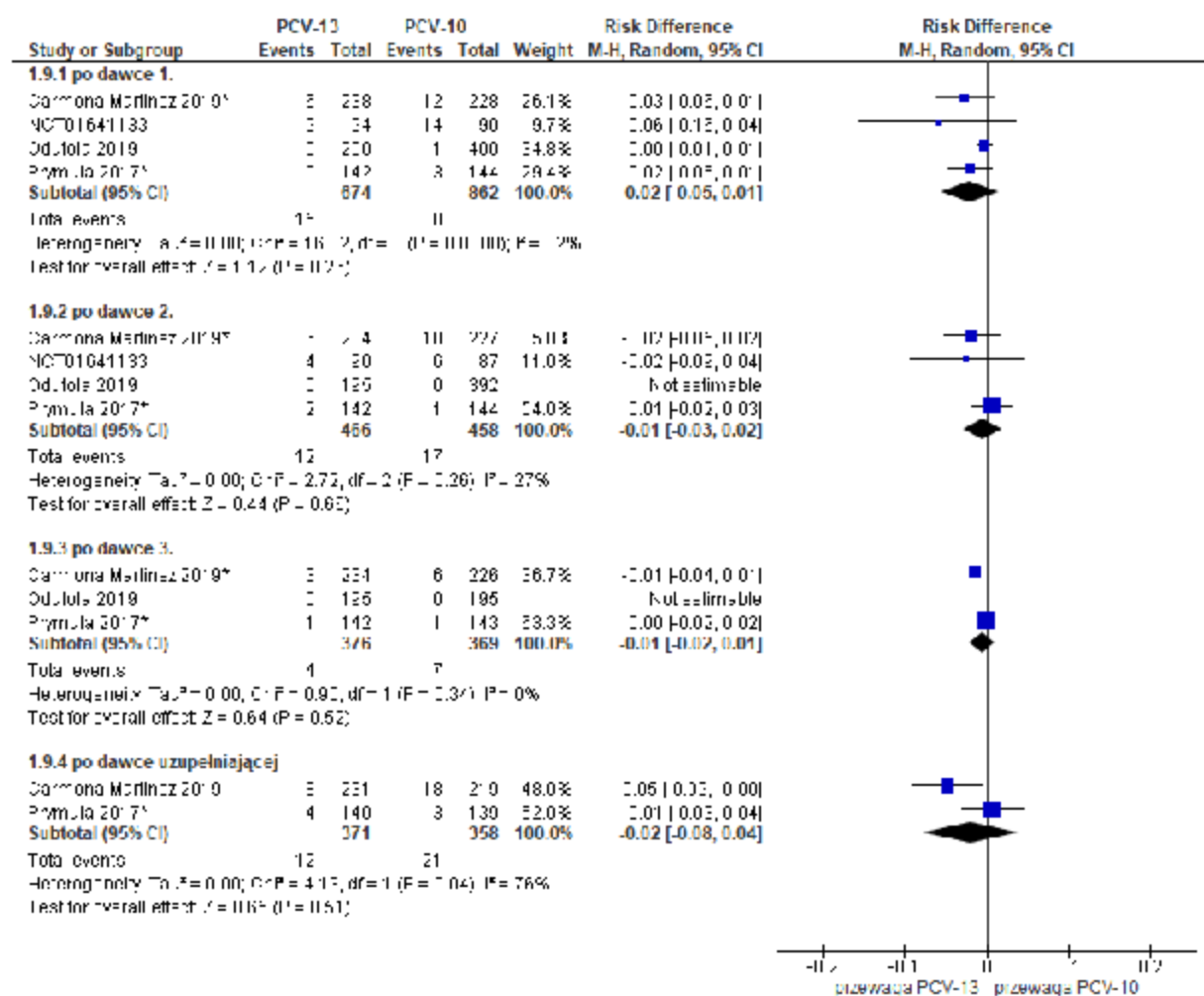
Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
<b>po dawce 1.</b>									
Carmona Martinez 2019*	6	238	2,52	12	228	5,26	0,152	0,48 (0,18; 1,25) p=0,134	-0,03 (-0,06; 0,01) p=0,126
NCT01641133	9	94	9,57	14	90	15,56	0,268	0,62 (0,28; 1,35) p=0,226	-0,06 (-0,16; 0,04) p=0,220
Odutola 2019	0	200	0,00	1**	400**	0,25	1	0,67 (0,03; 16,25) p=0,802	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,591
Prymula 2017*	0	142	0,00	3	144	2,08	0,247	0,14 (0,01; 2,78) p=0,200	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,127
<b>Metaanaliza (fixed (RR)/random (RD) effect model)</b>								<b>0,51 (0,29; 0,91); p=0,02</b>	<b>-0,02 (-0,05; 0,01); p=0,26</b>
<b>po dawce 2.</b>									
Carmona Martinez 2019*	6	234	2,56	10	227	4,41	0,317	0,58 (0,22; 1,58) p=0,287	-0,02 (-0,05; 0,02) p=0,282
NCT01641133	4	90	4,44	6	87	6,90	0,531	0,64 (0,19; 2,21) p=0,484	-0,02 (-0,09; 0,04) p=0,481
Prymula 2017*	2	142	1,41	1	144	0,69	0,621	2,03 (0,19; 22,12) p=0,562	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,554
<b>Metaanaliza (fixed (RR)/random (RD) effect model)</b>								<b>0,69 (0,33; 1,42); p=0,31</b>	<b>-0,01 (-0,03; 0,02); p=0,66</b>
<b>po dawce 3.</b>									
Carmona Martinez 2019*	3	234	1,28	6	226	2,65	0,331	0,48 (0,12; 1,91) p=0,299	-0,01 (-0,04; 0,01) p=0,290
Prymula 2017*	1	142	0,70	1	143	0,70	1	1,01 (0,06; 15,94) p=0,996	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,996
<b>Metaanaliza (fixed (RR)/random (RD) effect model)</b>								<b>0,56 (0,16; 1,88); p=0,35</b>	<b>-0,01 (-0,02; 0,01); p=0,52</b>
<b>Po dawce uzupełniającej</b>									
Carmona Martinez 2019	8	231	3,46	18	219	8,22	0,042	0,42 (0,19; 0,95) p=0,037	-0,05 (-0,09; 0,00) p=0,032
Prymula 2017*	4	140	2,86	3	139	2,16	1	1,32 (0,30; 5,81) p=0,710	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,709
<b>Metaanaliza (fixed (RR)/random (RD) effect model)</b>								<b>0,55 (0,27; 1,09); p=0,09</b>	<b>-0,02 (-0,08; 0,04); p=0,51</b>
*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658									
** dane dla PCV-10 skumulowane z grup szczepionych wg schematu 3+0 i 2+1									

Ryc. 32. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: ból stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Frymura 2017 NCT01204658

Ryc. 33. Metaanaliza występowania niejaskowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: ból stopnia ciężkiego. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01641133; Prymula 2017 NCT01204658

#### 4.5.1.4 Uogólnione zdarzenia niepożądane bez względu na przyczynę.

Poniżej zestawiono dane dotyczące uogólnionych zdarzeń niepożądanych bez względu na przyczynę. Uogólnione zdarzenia niepożądane raportowano po każdej dawce szczepionki w okresie:

- 4 dni (dni 0-3) w badaniach Carmona Martinez 2019, NCT01641133, Odutola 2019, Temple 2019;
- 7 dni (dni 0-6 dni) w badaniu Prymula 2017.

##### 4.5.1.4.1 Uogólnione zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia

###### 4.5.1.4.1.1 Gorączka

W zależności od badania za gorączkę uznawano temperaturę ciała na poziomie:

- $\geq 38,0^\circ\text{C}$  temperatura w odbycie w badaniach Carmona Martinez 2019, Prymula 2017;



- $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  temperatura pod pachą w badaniach NCT01641133, Oduola 2019, Temple 2019.

W Tab. 52. zestawiono odsetki pacjentów, u których wystąpiła gorączka w poszczególnych badaniach. Metaanaliza badań wykazała znamienne większą częstość występowania gorączki w grupie pacjentów szczepionych PCV-10 w porównaniu ze szczepionymi PCV-13 (RR=0,80 (95%CI: 0,66; 0,97); Tab. 52) po 1. dawce (Ryc. 34, Ryc. 35).

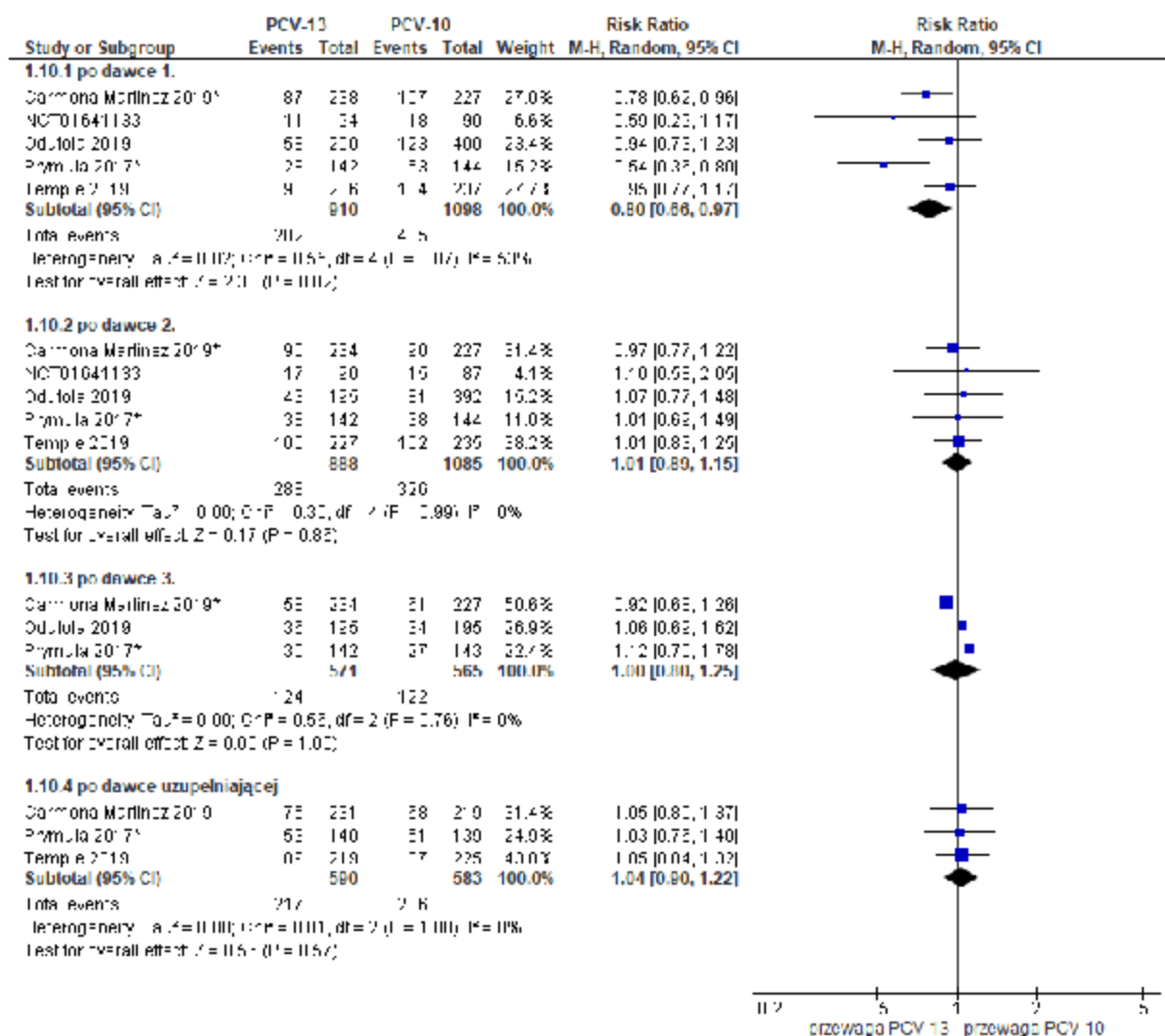
Metaanaliza badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pod względem ryzyka gorączki pomiędzy grupą PCV-13 a PCV-10 po kolejnych dawkach szczepionki (po dawce 2., 3., uzupełniającej) (Ryc. 34, Ryc. 35).

Tab. 52. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: gorączka. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

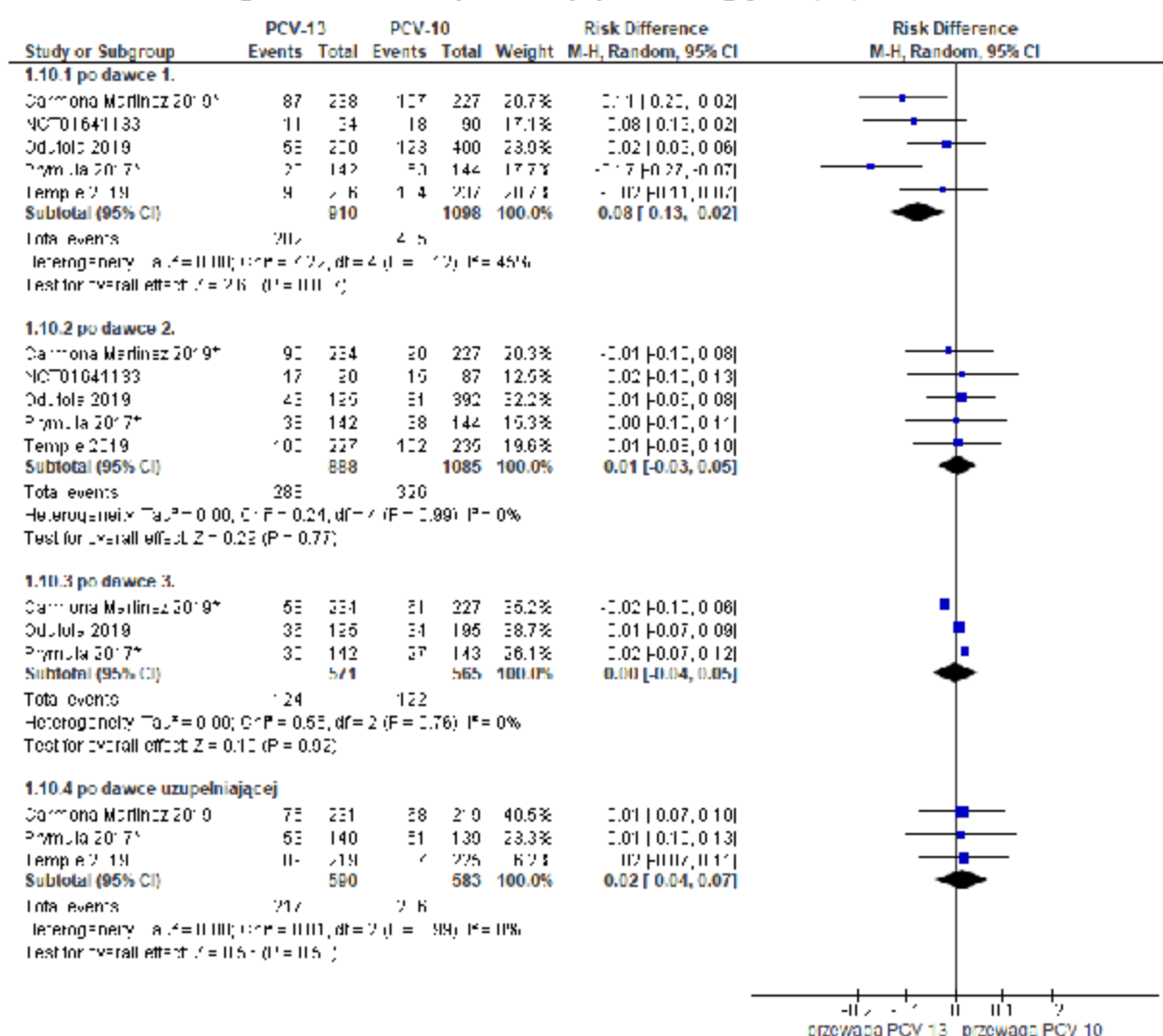
Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
<b>po dawce 1.</b>									
Carmona /Martinez 2019*	87	238	36,55	107	227	47,14	0,021	0,78 (0,62; 0,96) p=0,022	-0,11 (-0,20; -0,02) p=0,020
NCT01641133	11	94	11,70	18	90	20,00	0,157	0,59 (0,29; 1,17) p=0,129	-0,08 (-0,19; 0,02) p=0,122
Odutola 2019	58	200	29,00	123**	400**	30,75	0,66	0,94 (0,73; 1,23) p=0,661	-0,02 (-0,09; 0,06) p=0,658
Prymula 2017*	28	142	19,72	53	144	36,81	0,002	0,54 (0,36; 0,80) p=0,002	-0,17 (-0,27; -0,07) p=0,001
Temple 2019^	98	236	41,53	104	237	43,88	0,604	0,95 (0,77; 1,17) p=0,605	-0,02 (-0,11; 0,07) p=0,604
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>0,80 (0,66; 0,97); p=0,02</b>	<b>-0,08 (-0,13; -0,02); p=0,007</b>
<b>po dawce 2.</b>									
Carmona /Martinez 2019*	90	234	38,46	90	227	39,65	0,794	0,97 (0,77; 1,22) p=0,794	-0,01 (-0,10; 0,08) p=0,794
NCT01641133	17	90	18,89	15	87	17,24	0,846	1,10 (0,58; 2,05) p=0,776	0,02 (-0,10; 0,13) p=0,776
Odutola 2019	43	195	22,20	81**	392**	20,65	0,665	1,08 (0,78; 1,49) p=0,664	0,02 (-0,06; 0,09) p=0,668
Prymula 2017*	38	142	26,76	38	144	26,39	1	1,01 (0,69; 1,49) p=0,943	0,00 (-0,10; 0,11) p=0,943
Temple 2019^	100	227	44,05	102	235	43,40	0,888	1,01 (0,83; 1,25) p=0,888	0,01 (-0,08; 0,10) p=0,888
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>1,01 (0,89; 1,15); p=0,86</b>	<b>0,01 (-0,03; 0,05); p=0,77</b>
<b>po dawce 3.</b>									
Carmona /Martinez 2019*	58	234	24,79	61	227	26,87	0,609	0,92 (0,68; 1,26) p=0,609	-0,02 (-0,10; 0,06) p=0,609
Odutola 2019	36	195	18,70	34	195	17,20	0,003	1,06 (0,69; 1,62) p=0,792	0,01 (-0,07; 0,09) p=0,792
Prymula 2017*	30	142	21,13	27	143	18,88	0,659	1,12 (0,70; 1,78) p=0,636	0,02 (-0,07; 0,12) p=0,636
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>1,00 (0,80; 1,25); p=1,00</b>	<b>0,00 (-0,04; 0,05); p=0,92</b>
<b>po dawce uzupełniającej</b>									
Carmona /Martinez 2019	75	231	32,47	68	219	31,05	0,747	1,05 (0,80; 1,37) p=0,747	0,01 (-0,07; 0,10) p=0,747
Prymula 2017*	53	140	37,86	51	139	36,69	0,902	1,03 (0,76; 1,40) p=0,840	0,01 (-0,10; 0,13) p=0,840
Temple 2019***^	89	219	40,64	87	225	38,67	0,671	1,05 (0,84; 1,32) p=0,671	0,02 (-0,07; 0,11) p=0,671
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>1,04 (0,90; 1,22); p=0,57</b>	<b>0,02 (-0,04; 0,07); p=0,58</b>

Badanie	PCV-13			PCV-10			<i>p-value</i>	RR (95% CI), <i>p-value</i>	RD (95% CI), <i>p-value</i>
	n	N	%	n	N	%			
^ szczepienie przeciw pneumokoką połączone ze szczepieniem DTaP-IPV-Hib-HepB *dane z CT ** dane dla PCV-10 połączone z dwóch schematów dawkowania (3+0; 2+1) ***dane dawki uzupełniające w schemacie 2+1, reszta 3+1									

Ryc. 34. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: gorączka. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



**Ryc. 35. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: gorączka. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).**



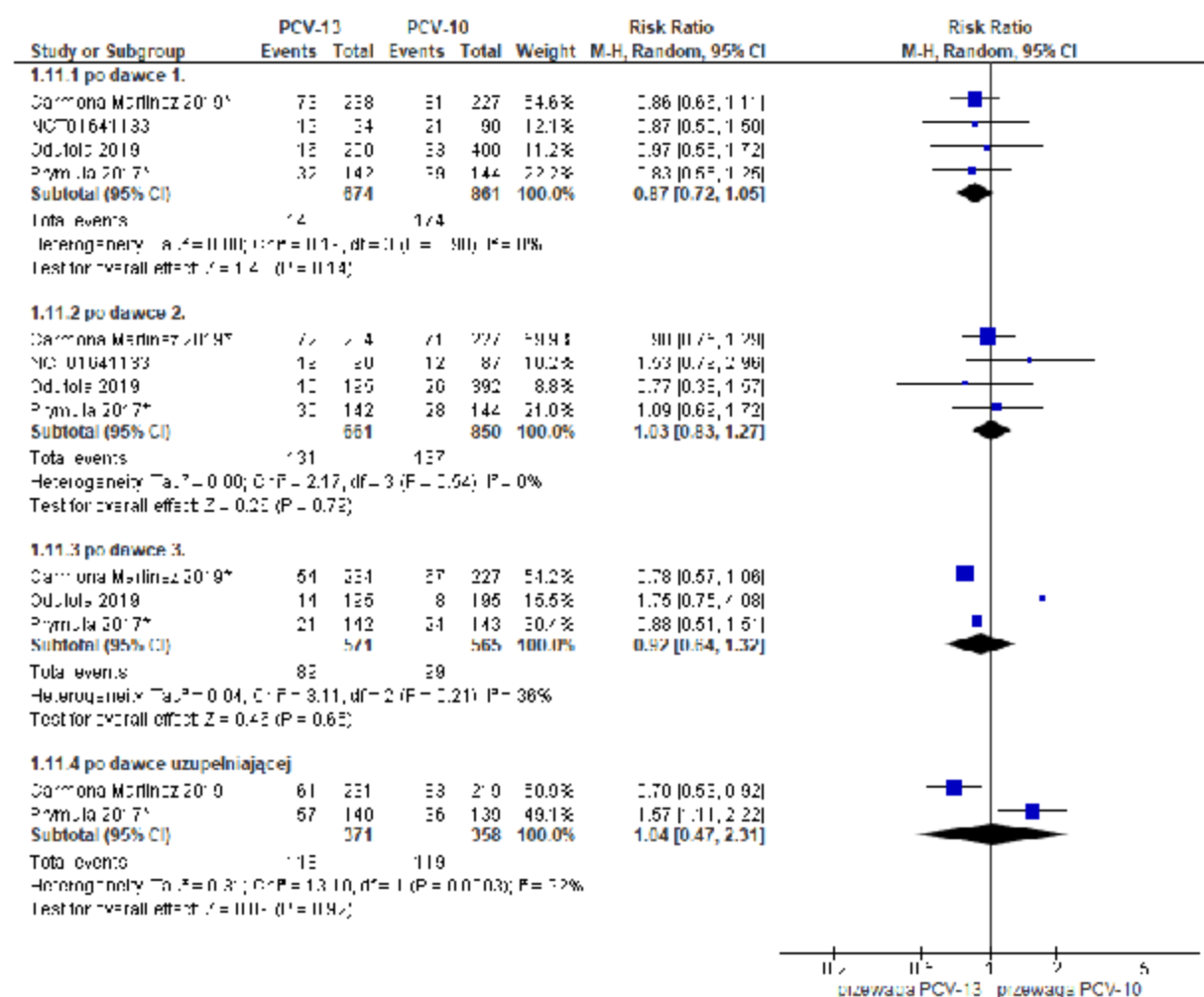
#### 4.5.1.4.1.2 Utrata apetytu

W Tab. 53. zestawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła utrata apetytu w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami pod względem ryzyka wystąpienia utraty apetytu po każdej dawce szczepionki (Ryc. 36, Ryc. 37).

Tab. 53. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: utrata apetytu. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

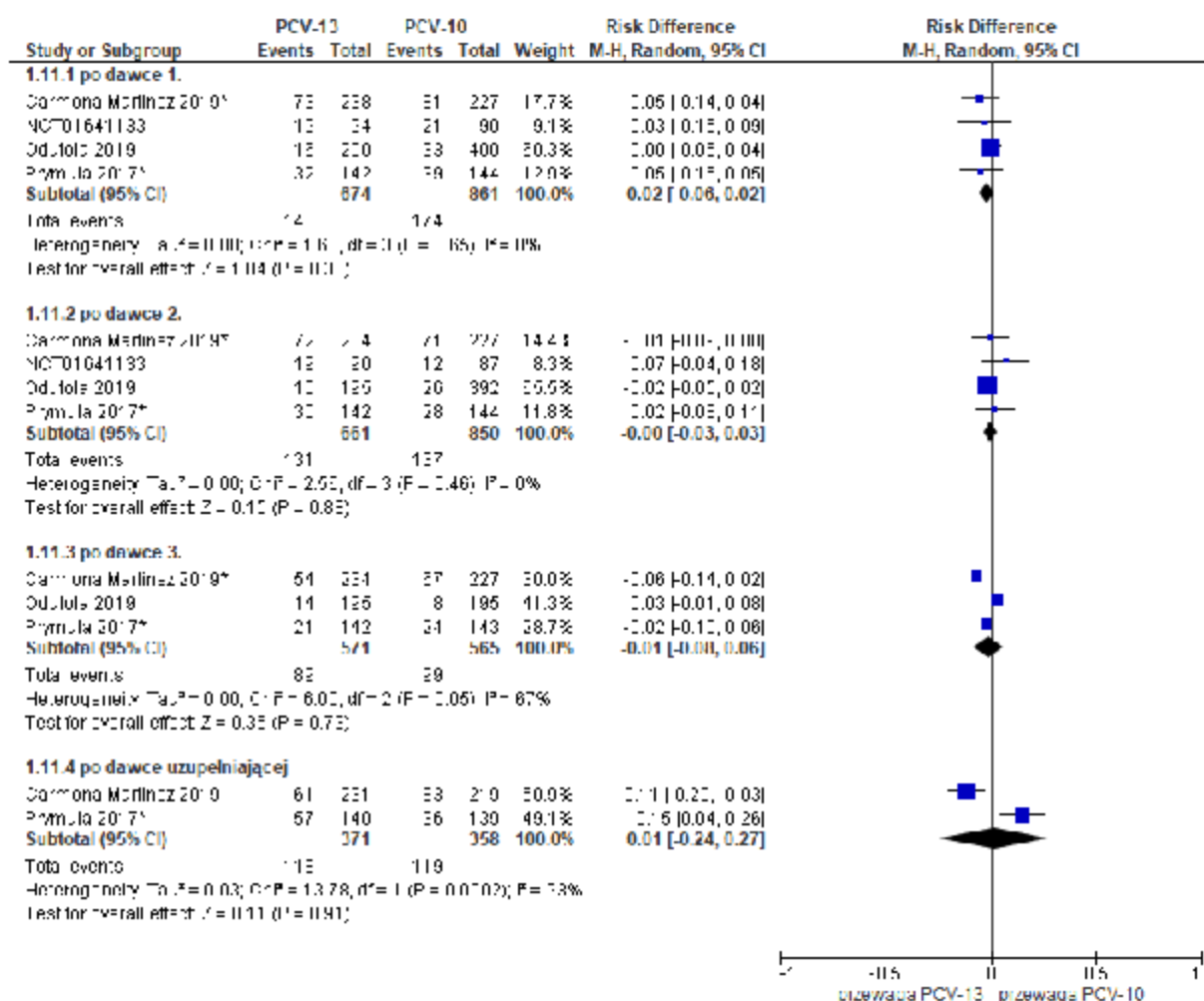
Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
<b>po dawce 1.</b>									
Carmona Martinez 2019*	73	238	30,67	81	227	35,68	0,251	0,86 (0,66; 1,11) p=0,252	-0,05 (-0,14; 0,04) p=0,251
NCT01641133	19	94	20,21	21	90	23,33	0,721	0,87 (0,50; 1,50) p=0,608	-0,03 (-0,15; 0,09) p=0,608
Odutola 2019	16	200	8	33**	400**	8,25	1	0,97 (0,55; 1,72) p=0,916	0,00 (-0,05; 0,04) p=0,916
Prymula 2017*	32	142	22,54	39	144	27,08	0,413	0,83 (0,55; 1,25) p=0,375	-0,05 (-0,15; 0,05) p=0,372
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>0,87 (0,72; 1,05); p=0,14</b>	<b>-0,02 (-0,06; 0,02); p=0,3</b>
<b>po dawce 2.</b>									
Carmona Martinez 2019*	72	234	30,77	71	227	31,28	0,906	0,98 (0,75; 1,29) p=0,906	-0,01 (-0,09; 0,08) p=0,906
NCT01641133	19	90	21,11	12	87	13,79	0,238	1,53 (0,79; 2,96) p=0,206	0,07 (-0,04; 0,18) p=0,197
Odutola 2019	10	195	5,1	26**	392**	6,50	1	0,78 (0,38; 1,59) p=0,491	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,472
Prymula 2017*	30	142	21,13	28	144	19,44	0,77	1,09 (0,69; 1,72) p=0,724	0,02 (-0,08; 0,11) p=0,724
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>1,03 (0,83; 1,27); p=0,79</b>	<b>-0,00 (-0,03; 0,03); p=0,88</b>
<b>po dawce 3.</b>									
Carmona Martinez 2019*	54	234	23,08	67	227	29,52	0,116	0,78 (0,57; 1,06) p=0,118	-0,06 (-0,14; 0,02) p=0,116
Odutola 2019	14	195	7,10	8	195	4,00	0,5	1,78 (0,76; 4,17) p=0,188	0,03 (-0,01; 0,08) p=0,180
Prymula 2017*	21	142	14,79	24	143	16,78	0,746	0,88 (0,51; 1,51) p=0,645	-0,02 (-0,10; 0,06) p=0,644
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>0,92 (0,64; 1,32); p=0,65</b>	<b>-0,01 (-0,08; 0,06); p=0,73</b>
<b>po dawce uzupełniającej</b>									
Carmona Martinez 2019	61	231	26,41	83	219	37,90	0,009	0,70 (0,53; 0,92) p=0,010	-0,11 (-0,20; -0,03) p=0,009
Prymula 2017*	57	140	40,71	36	139	25,90	0,011	1,57 (1,11; 2,22) p=0,010	0,15 (0,04; 0,26) p=0,008
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>1,04 (0,47; 2,31); p=0,92</b>	<b>0,01 (-0,24; 0,27); p=0,91</b>
*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinical trial s.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658									
** dane dla PCV-10 skumulowane z grup szczepionych wg schematu 3+0 i 2+1									

Ryc. 36. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: utrata apetytu. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658

**Ryc. 37. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: utrata apetytu. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).**



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01641133; Prymula 2017 NCT01204658

#### 4.5.1.4.1.3 Senność

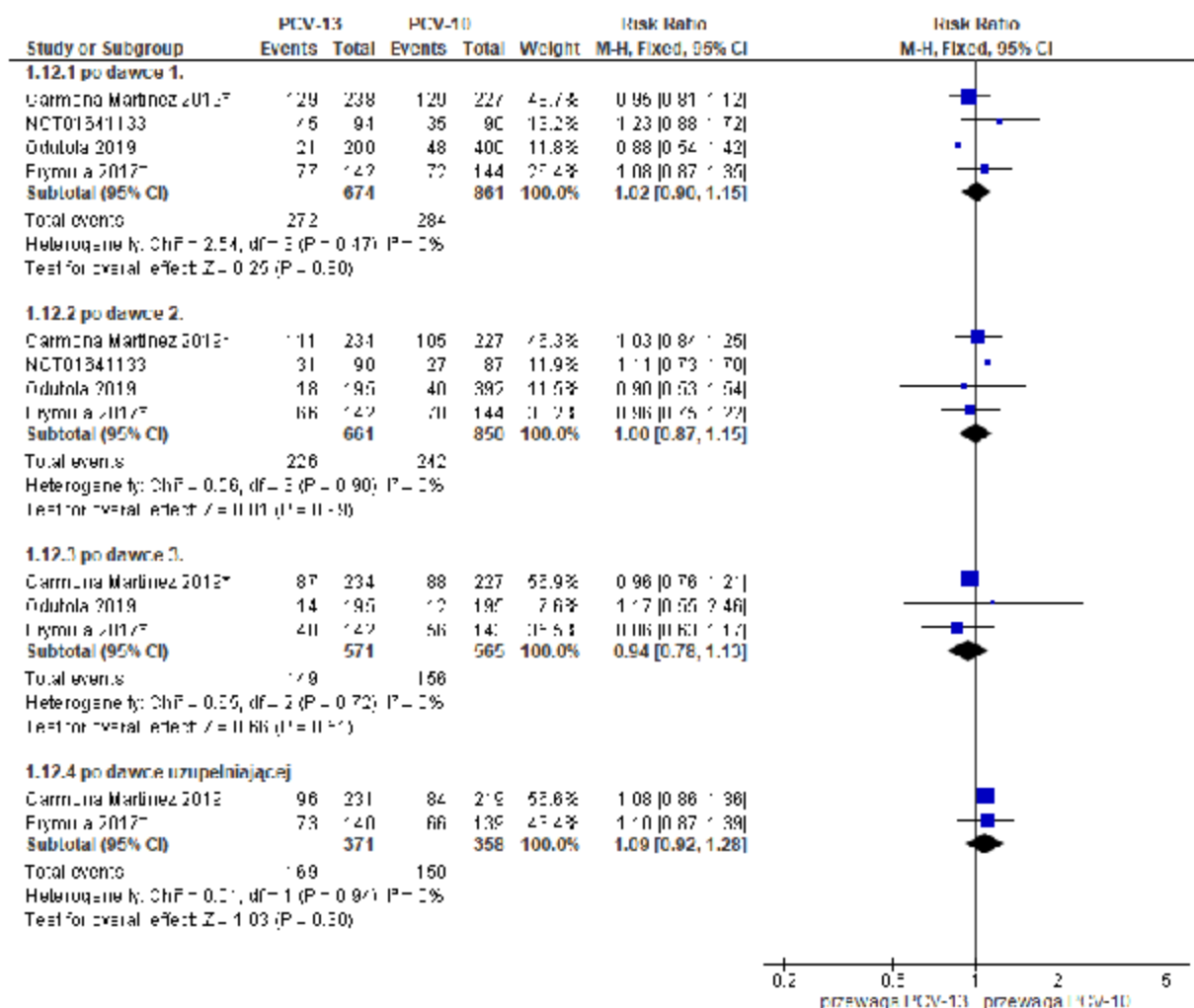
W Tab. 54 zestawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła senność w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pod względem ryzyka wystąpienia senności pomiędzy badanymi grupami po każdej dawce szczepionki (Ryc. 38, Ryc. 39).



Tab. 54. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: senność. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

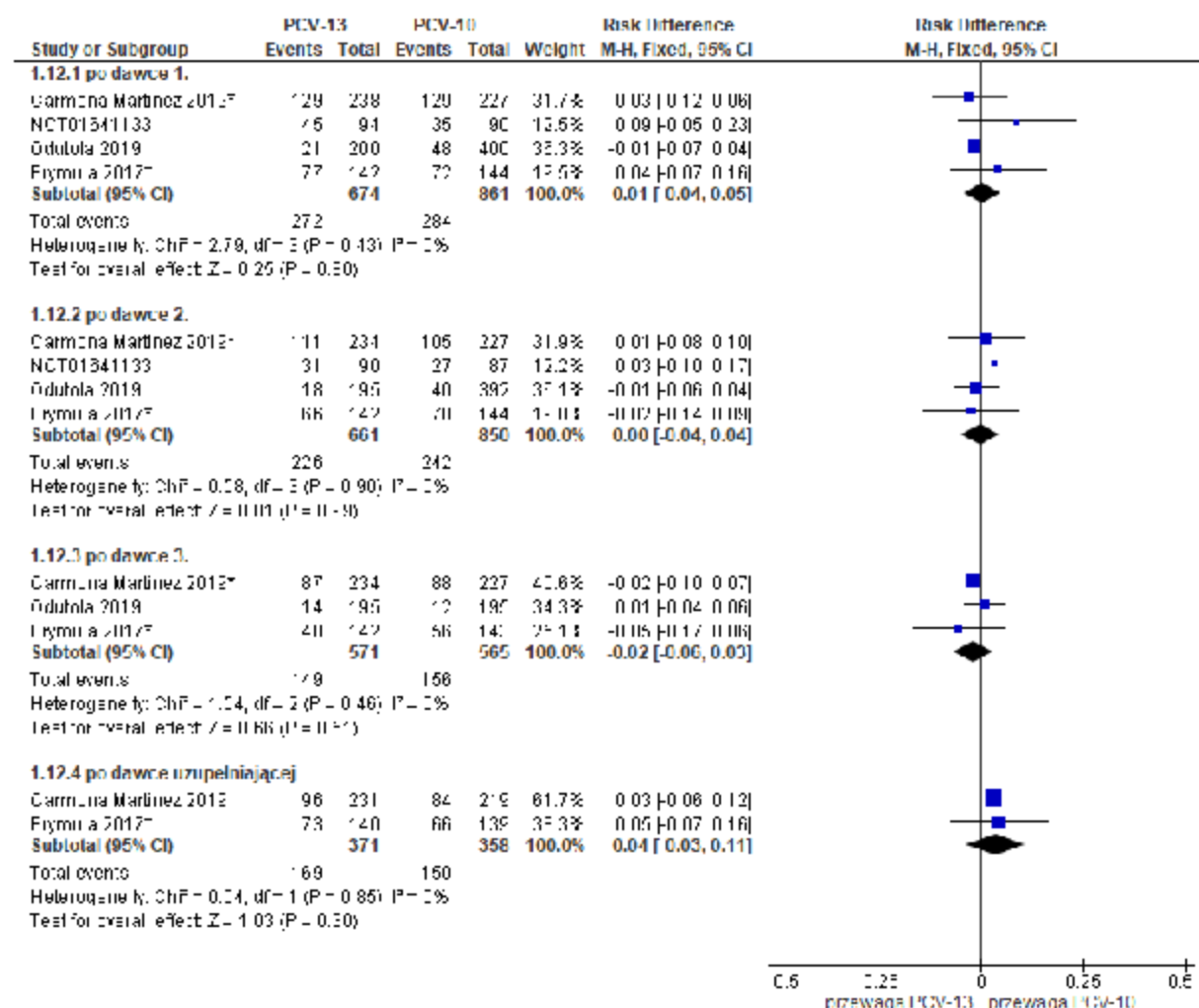
Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
<b>po dawce 1.</b>									
Carmona Martinez 2019*	129	238	54,20	129	227	56,83	0,569	0,95 (0,81; 1,12) p=0,569	-0,03 (-0,12; 0,06) p=0,569
NCT01641133	45	94	47,87	35	90	38,89	0,237	1,23 (0,88; 1,72) p=0,223	0,09 (-0,05; 0,23) p=0,217
Odutola 2019**	21	200	10,5	48	400	12,00	0,684	0,88 (0,54; 1,42) p=0,589	-0,02 (-0,07; 0,04) p=0,580
Prymula 2017*	77	142	54,23	72	144	50,00	0,474	1,08 (0,87; 1,35) p=0,475	0,04 (-0,07; 0,16) p=0,474
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>1,02 (0,90; 1,15); p=0,8</b>	<b>0,01 (-0,04; 0,05); p=0,8</b>
<b>po dawce 2.</b>									
Carmona Martinez 2019*	111	234	47,44	105	227	46,26	0,8	1,03 (0,84; 1,25) p=0,800	0,01 (-0,08; 0,10) p=0,800
NCT01641133	31	90	34,44	27	87	31,03	0,635	1,11 (0,73; 1,70) p=0,629	0,03 (-0,10; 0,17) p=0,629
Odutola 2019**	18	195	9,10	40	392	10,20	0,77	0,89 (0,52; 1,52) p=0,673	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,667
Prymula 2017*	66	142	46,48	70	144	48,61	0,718	0,96 (0,75; 1,22) p=0,718	-0,02 (-0,14; 0,09) p=0,718
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>1,00 (0,87; 1,15); p=0,99</b>	<b>0,00 (-0,04; 0,04); p=0,99</b>
<b>po dawce 3.</b>									
Carmona Martinez 2019*	87	234	37,18	88	227	38,76	0,726	0,96 (0,76; 1,21) p=0,726	-0,02 (-0,10; 0,07) p=0,726
Odutola 2019	14	195	7,10	12	195	6,10	0,84	1,16 (0,55; 2,46) p=0,691	0,01 (-0,04; 0,06) p=0,691
Prymula 2017*	48	142	33,80	56	143	39,16	0,39	0,86 (0,63; 1,17) p=0,349	-0,05 (-0,17; 0,06) p=0,347
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>0,94 (0,78; 1,13); p=0,51</b>	<b>-0,02 (-0,06; 0,03); p=0,51</b>
<b>po dawce uzupełniającej</b>									
Carmona Martinez 2019	96	231	41,56	84	219	38,36	0,488	1,08 (0,86; 1,36) p=0,489	0,03 (-0,06; 0,12) p=0,488
Prymula 2017*	73	140	52,14	66	139	47,48	0,436	1,10 (0,87; 1,39) p=0,437	0,05 (-0,07; 0,16) p=0,436
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>1,09 (0,92; 1,28); p=0,3</b>	<b>0,04 (-0,03; 0,11); p=0,3</b>
*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658									
** dane dla PCV-10 skumulowane z grup szczepionych wg schematu 3+0 i 2+1									

Ryc. 38. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: senność. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Frymula 2017 NCT01204658

Ryc. 39. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: senność. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658

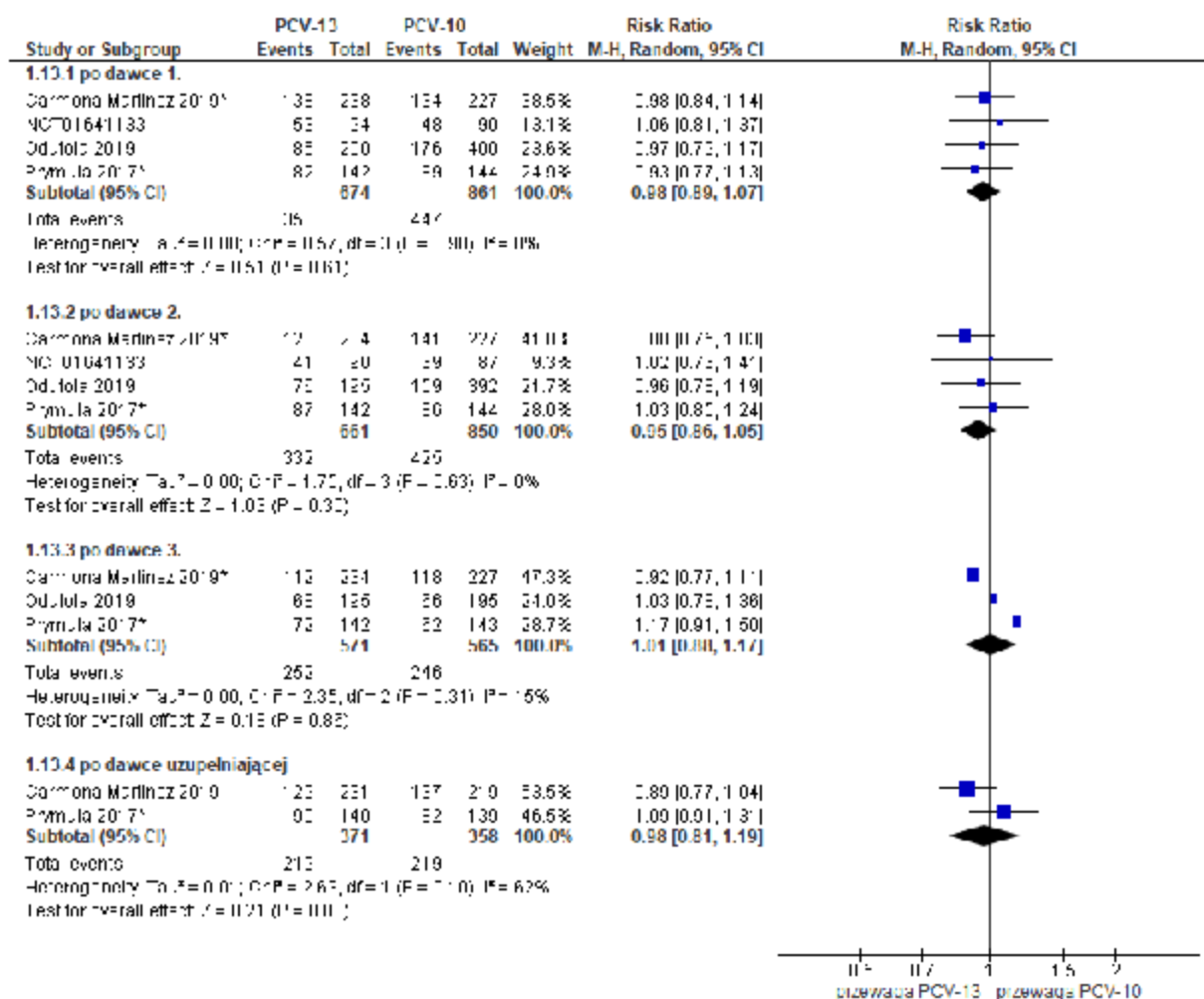
#### 4.5.1.4.1.4 Drażliwość

W Tab. 55. zestawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła drażliwość w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia drażliwości pomiędzy badanymi grupami po każdej dawce szczepionki (Ryc. 40, Ryc. 41).

Tab. 55. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: drażliwość. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

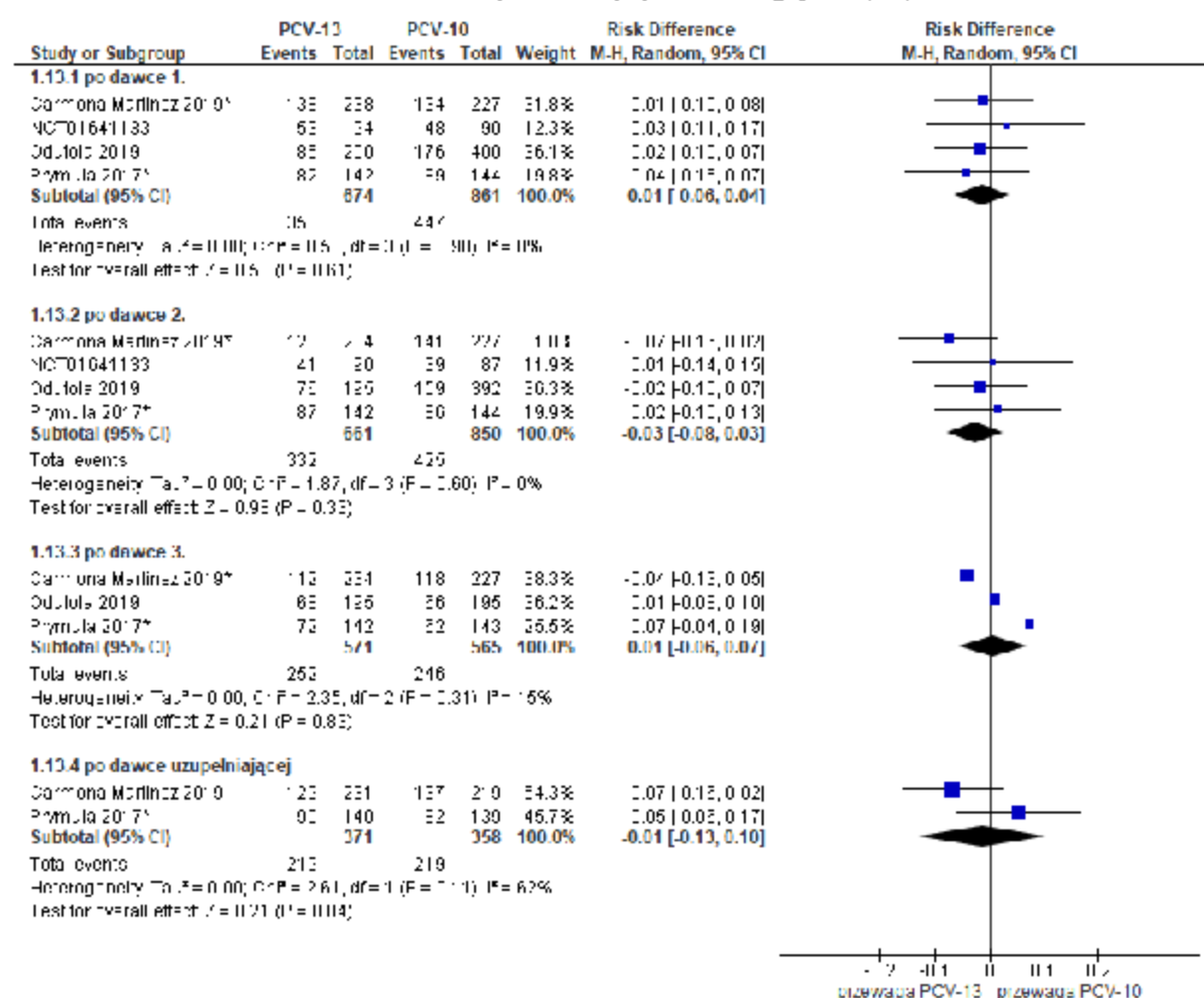
Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
<b>po dawce 1.</b>									
Carmona Martinez 2019*	138	238	57,98	134	227	59,03	0,819	0,98 (0,84; 1,14) p=0,819	-0,01 (-0,10; 0,08) p=0,819
NCT01641133	53	94	56,38	48	90	53,33	0,767	1,06 (0,81; 1,37) p=0,678	0,03 (-0,11; 0,17) p=0,678
Odutola 2019	85	200	42,50	176**	400**	44,00	0,727	0,97 (0,79; 1,17) p=0,728	-0,02 (-0,10; 0,07) p=0,726
Prymula 2017*	82	142	57,75	89	144	61,81	0,547	0,93 (0,77; 1,13) p=0,485	-0,04 (-0,15; 0,07) p=0,484
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>0,98 (0,89; 1,07); p=0,61</b>	<b>-0,01 (-0,06; 0,04); p=0,61</b>
<b>po dawce 2.</b>									
Carmona Martinez 2019*	128	234	54,70	141	227	62,1	0,106	0,88 (0,75; 1,03) p=0,107	-0,07 (-0,16; 0,02) p=0,105
NCT01641133	41	90	45,56	39	87	44,83	1	1,02 (0,73; 1,41) p=0,923	0,01 (-0,14; 0,15) p=0,922
Odutola 2019	76	195	38,90	159**	392**	40,56	0,65	0,96 (0,78; 1,19) p=0,700	-0,02 (-0,10; 0,07) p=0,698
Prymula 2017*	87	142	61,27	86	144	59,72	0,81	1,03 (0,85; 1,24) p=0,789	0,02 (-0,10; 0,13) p=0,789
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>0,95 (0,86; 1,05); p=0,3</b>	<b>-0,03 (-0,08; 0,03); p=0,33</b>
<b>po dawce 3.</b>									
Carmona Martinez 2019*	112	234	47,86	118	227	51,98	0,377	0,92 (0,77; 1,11) p=0,377	-0,04 (-0,13; 0,05) p=0,376
Odutola 2019	68	195	34,8	66	195	33,80	0,831	1,03 (0,78; 1,36) p=0,835	0,01 (-0,08; 0,10) p=0,835
Prymula 2017*	72	142	50,70	62	143	43,36	0,214	1,17 (0,91; 1,50) p=0,216	0,07 (-0,04; 0,19) p=0,213
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>1,01 (0,88; 1,17); p=0,86</b>	<b>0,01 (-0,06; 0,07); p=0,83</b>
<b>po dawce uzupełniającej</b>									
Carmona Martinez 2019	129	231	55,84	137	219	62,56	0,148	0,89 (0,77; 1,04) p=0,148	-0,07 (-0,16; 0,02) p=0,146
Prymula 2017*	90	140	64,29	82	139	58,99	0,39	1,09 (0,91; 1,31) p=0,364	0,05 (-0,06; 0,17) p=0,363
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>0,98 (0,81; 1,19); p=0,83</b>	<b>-0,01 (-0,13; 0,10); p=0,84</b>
*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658									
** dane dla PCV-10 skumulowane z grup szczepionych wg schematu 3+0 i 2+1									

Ryc. 40. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: drażliwość. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01644599; Prymula 2017 NCT01204658

**Ryc. 41. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: drażliwość. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).**



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01641133; Prymula 2017 NCT01204658

#### 4.5.1.4.2 Uogólnione zdarzenia niepożądane umiarkowanego lub ciężkiego stopnia

Poniżej zestawiono uogólnione zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego i ciężkiego, które raportowano w okresie:

- w ciągu 4 dni (dni 0-3) po podaniu każdej dawki szczepionki: Carmona Martinez 2019, NCT01641133, Odutola 2019, Temple 2019;
- w ciągu 7 dni (dni 0-6 dni) po podaniu każdej dawki szczepionki: Prymula 2017.

##### 4.5.1.4.2.1 Gorączka

W Tab. 56. zestawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła gorączka stopnia umiarkowanego lub ciężkiego:

- Carmona Martinez 2019:  $>40,0^\circ\text{C}$  temperatura w obycie;
- NCT01641133:  $>39,5^\circ\text{C}$  temperatura pod pachą;
- Odutola 2019:  $>39,5^\circ\text{C}$  temperatura pod pachą;

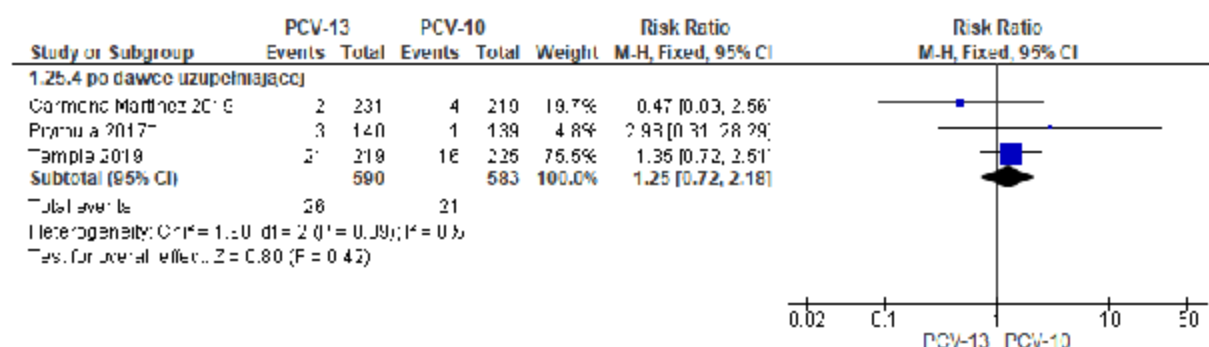
- Prymula 2017: >40,0° C temperatura w obycie, >39,5° C temperatura pod pachą, w jamie ustnej, uchu;
- Temple 2019: ≥ 38,5° C temperatura pod pachą.

Metaanaliza badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem ryzyka wystąpienia gorączki stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po każdej dawce szczepionki (Ryc. 42, Ryc. 43).

**Tab. 56. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: gorączka stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).**

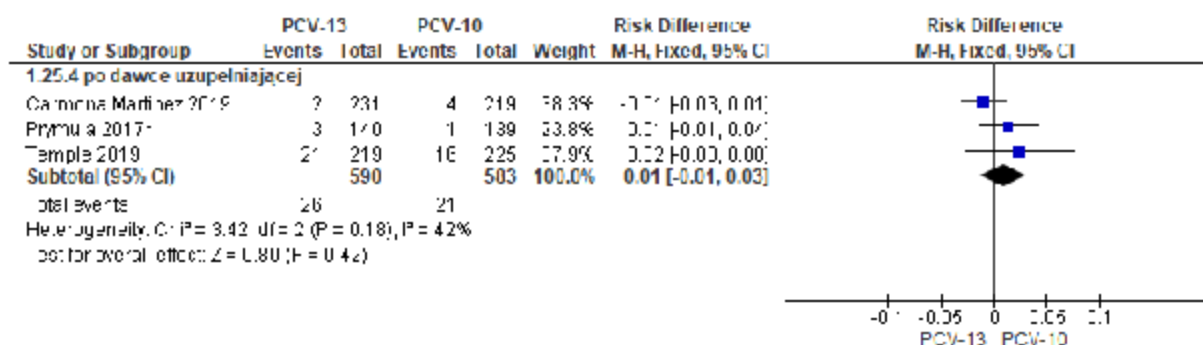
Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
<b>po dawce 1.</b>									
Temple 2019	9	236	3,81	10	237	4,22	1	0,90 (0,37; 2,18) p=0,822	0,00 (-0,04; 0,03) p=0,822
<b>po dawce 2.</b>									
Temple 2019	20	227	8,81	11	235	4,68	0,094	1,88 (0,92; 3,84) p=0,082	0,04 (0,00; 0,09) p=0,077
<b>po dawce uzupełniającej</b>									
Carmona Martinez 2019	2	231	0,87	4	219	1,83	0,439	0,47 (0,09; 2,56) p=0,386	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,379
Prymula 2017*	3	140	2,14	1	139	0,72	0,622	2,98 (0,31; 28,29) p=0,342	0,01 (-0,01; 0,04) p=0,316
Temple 2019***	21	219	9,59	16	225	0,71	0,392	1,35 (0,72; 2,51) p=0,347	0,02 (-0,03; 0,08) p=0,345
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>1,25 (0,72; 2,18); p=0,42</b>	<b>0,01 (-0,01; 0,03); p=0,42</b>
*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Prymula 2017 NCT01204658									
***dane dawki uzupełniającej w schemacie 2+1, reszta 3+1									

**Ryc. 42. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: gorączka stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne (RR).**



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Prymula 2017 NCT01204658

**Ryc. 43. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: gorączka stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).**



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Prymula 2017 NCT01204658

#### 4.5.1.4.2.2 Utrata apetytu

W Tab. 57. zestawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła utrata apetytu stopnia umiarkowanego lub ciężkiego w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami pod względem ryzyka wystąpienia utraty apetytu po każdej dawce szczepionki (Ryc. 44, Ryc. 45).

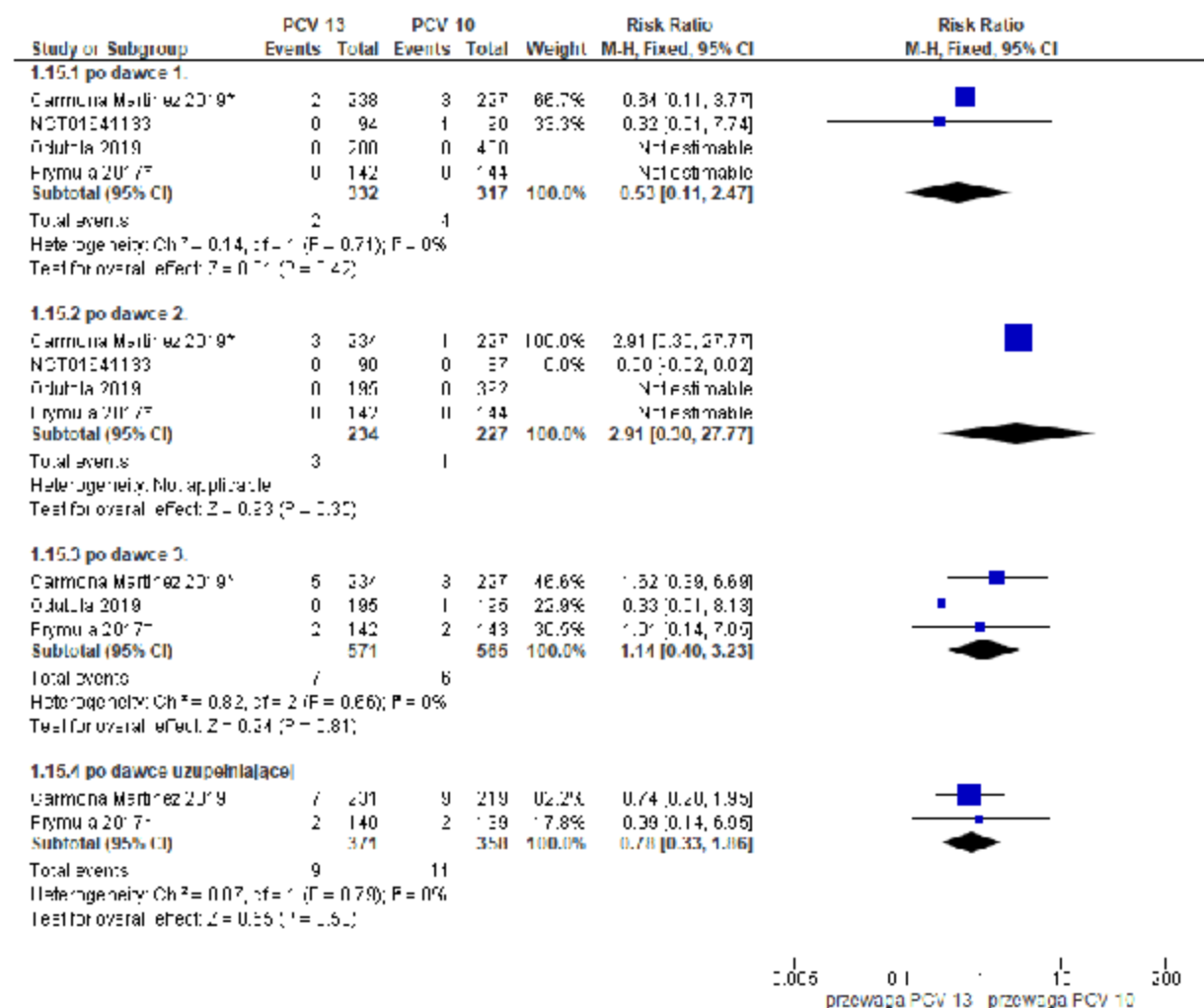


Tab. 57. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: utrata apetytu stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
<b>po dawce 1.</b>									
Carmona Martinez 2019*	2	238	0,84	3	227	1,32	0,679	0,64 (0,11; 3,77) p=0,618	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,617
NCT01641133	0	94	0,00	1	90	1,11	0,489	0,32 (0,01; 7,74) p=0,483	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,467
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>0,53 (0,11; 2,47); p=0,42</b>	<b>-0,01 (-0,02; 0,01); p=0,42</b>
<b>po dawce 2.</b>									
Carmona Martinez 2019*	3	234	1,28	1	227	0,44	0,624	2,91 (0,30; 27,77) p=0,353	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,326
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>2,91 (0,30; 27,77); p=0,35</b>	<b>0,01 (-0,01; 0,02); p=0,22</b>
<b>po dawce 3.</b>									
Carmona Martinez 2019*	5	234	2,14	3	227	1,32	0,724	1,62 (0,39; 6,69) p=0,507	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,501
Odutola 2019	0	195	0,00	1	195	0,50	0,5	0,34 (0,01; 8,33) p=0,508	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,484
Prymula 2017*	2	142	1,41	2	143	1,40	1	1,01 (0,14; 7,05) p=0,994	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,994
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>1,14 (0,40; 3,23); p=0,81</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,01); p=0,81</b>
<b>Po dawce uzupełniającej</b>									
Carmona Martinez 2019	7	231	3,03	9	219	4,11	0,615	0,74 (0,28; 1,95) p=0,538	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,538
Prymula 2017*	2	140	1,43	2	139	1,44	1	0,99 (0,14; 6,95) p=0,994	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,994
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>0,78 (0,33; 1,86); p=0,58</b>	<b>-0,01 (-0,03; 0,02); p=0,58</b>

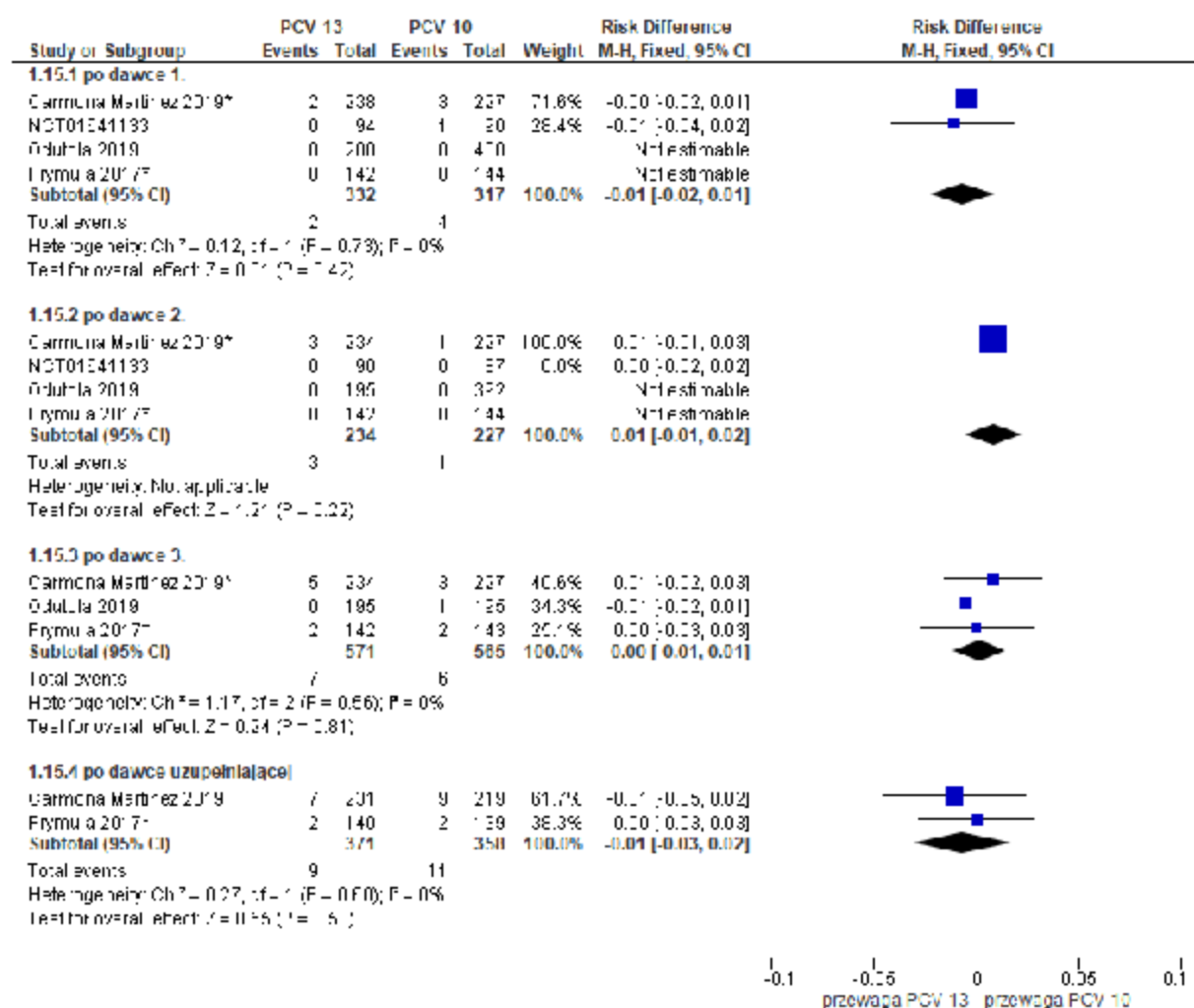
\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658

**Ryc. 44. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: utraty apetytu stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne (RR).**



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martínez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658

**Ryc. 45. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: utrata apetytu stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).**



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martínez 2019 NCT01641133; Frymula 2017 NCT01204658

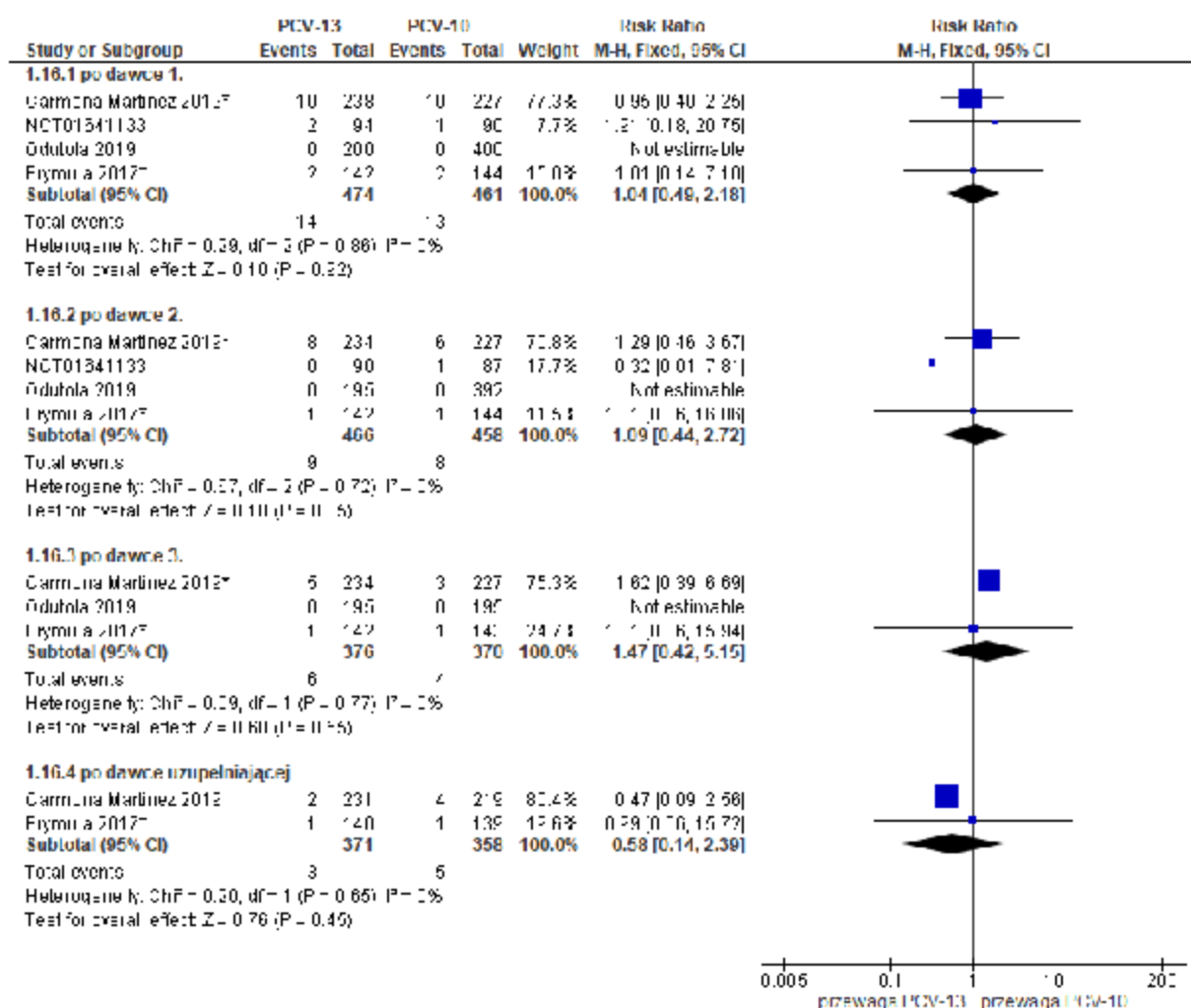
#### 4.5.1.4.2.3 Senność

W Tab. 58 zestawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła senność w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pod względem ryzyka wystąpienia senności pomiędzy badanymi grupami po każdej dawce szczepionki (Ryc. 46, Ryc. 47).

Tab. 58. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: senność stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

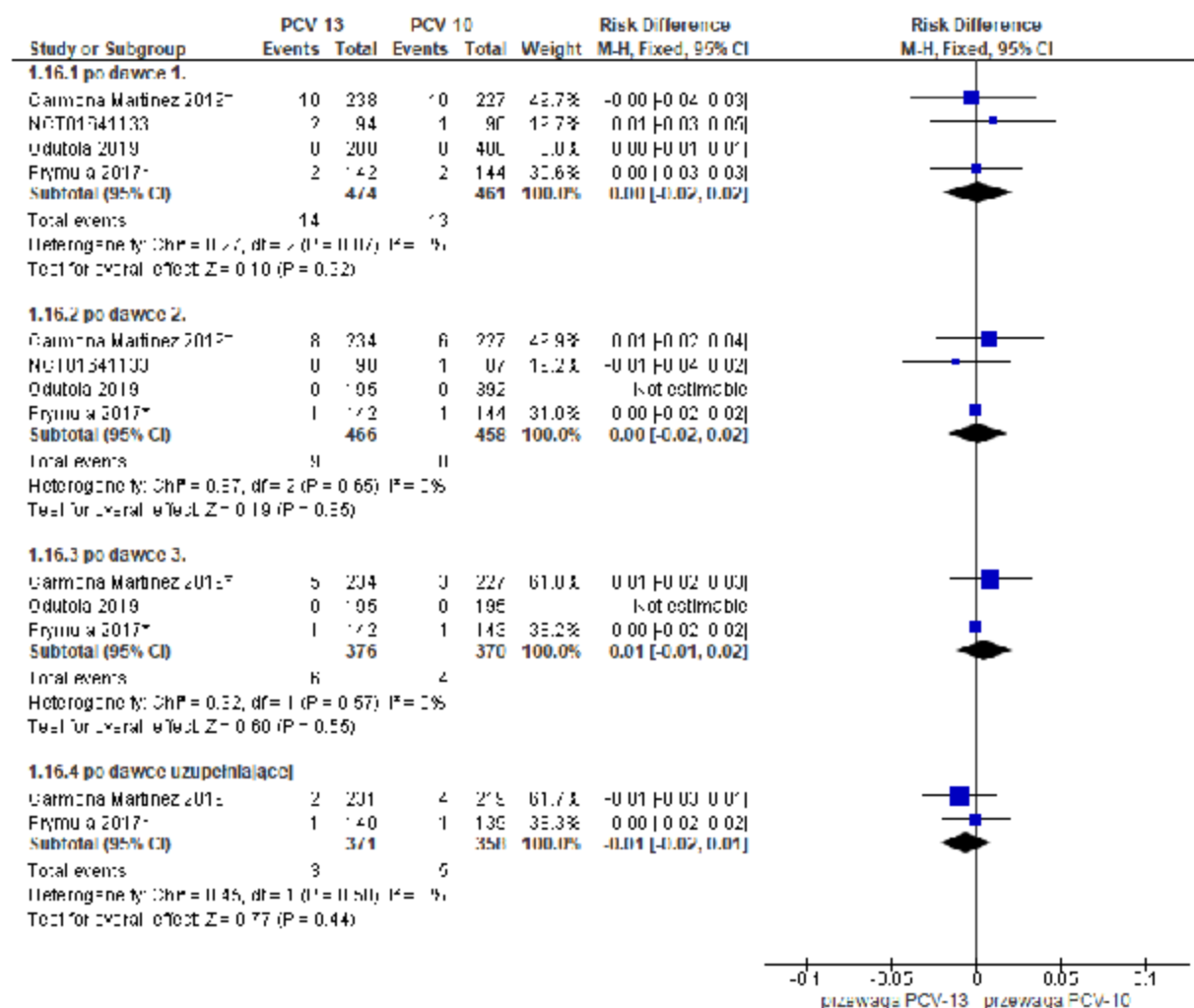
Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
<b>po dawce 1.</b>									
Carmona Martinez 2019*	10	238	4,20	10	227	4,41	1	0,95 (0,40; 2,25) p=0,914	0,00 (-0,04; 0,03) p=0,914
NCT01641133	2	94	2,13	1	90	1,11	1	1,91 (0,18; 20,75) p=0,593	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,583
Prymula 2017*	2	142	1,41	2	144	1,39	1	1,01 (0,14; 7,10) p=0,989	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,989
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>1,04 (0,49; 2,18); p=0,92</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,01); p=0,93</b>
<b>po dawce 2.</b>									
Carmona Martinez 2019*	8	234	3,42	6	227	2,64	0,788	1,29 (0,46; 3,67) p=0,629	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,627
NCT01641133	0	90	0,00	1	87	1,15	0,492	0,32 (0,01; 7,81) p=0,486	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,468
Prymula 2017*	1	142	0,70	1	144	0,69	1	1,01 (0,06; 16,06) p=0,992	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,992
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>1,09 (0,44; 2,72); p=0,85</b>	<b>0,00 (-0,02; 0,02); p=0,85</b>
<b>po dawce 3.</b>									
Carmona Martinez 2019*	5	234	2,14	3	227	1,32	0,724	1,62 (0,39; 6,69) p=0,507	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,501
Prymula 2017*	1	142	0,70	1	143	0,70	1	1,01 (0,06; 15,94) p=0,996	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,996
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>1,47 (0,42; 5,15); p=0,55</b>	<b>0,01 (-0,01; 0,02); p=0,55</b>
<b>Po dawce uzupełniającej</b>									
Carmona Martinez 2019	2	231	0,87	4	219	1,83	0,439	0,47 (0,09; 2,56) p=0,386	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,379
Prymula 2017*	1	140	0,71	1	139	0,72	1	0,99 (0,06; 15,72) p=0,996	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,996
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>0,58 (0,14; 2,39); p=0,45</b>	<b>-0,01 (-0,02; 0,01); p=0,44</b>
*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658									

Ryc. 46. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: senność umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Frymura 2017 NCT01204658

**Ryc. 47. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: senność umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).**



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmena Martinez 2019 NCT01641133; Prymula 2017 NCT01204658

#### 4.5.1.4.2.4 Drażliwość

W Tab. 59. zestawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła drażliwość w zależności od przyjętej dawki szczepionki.

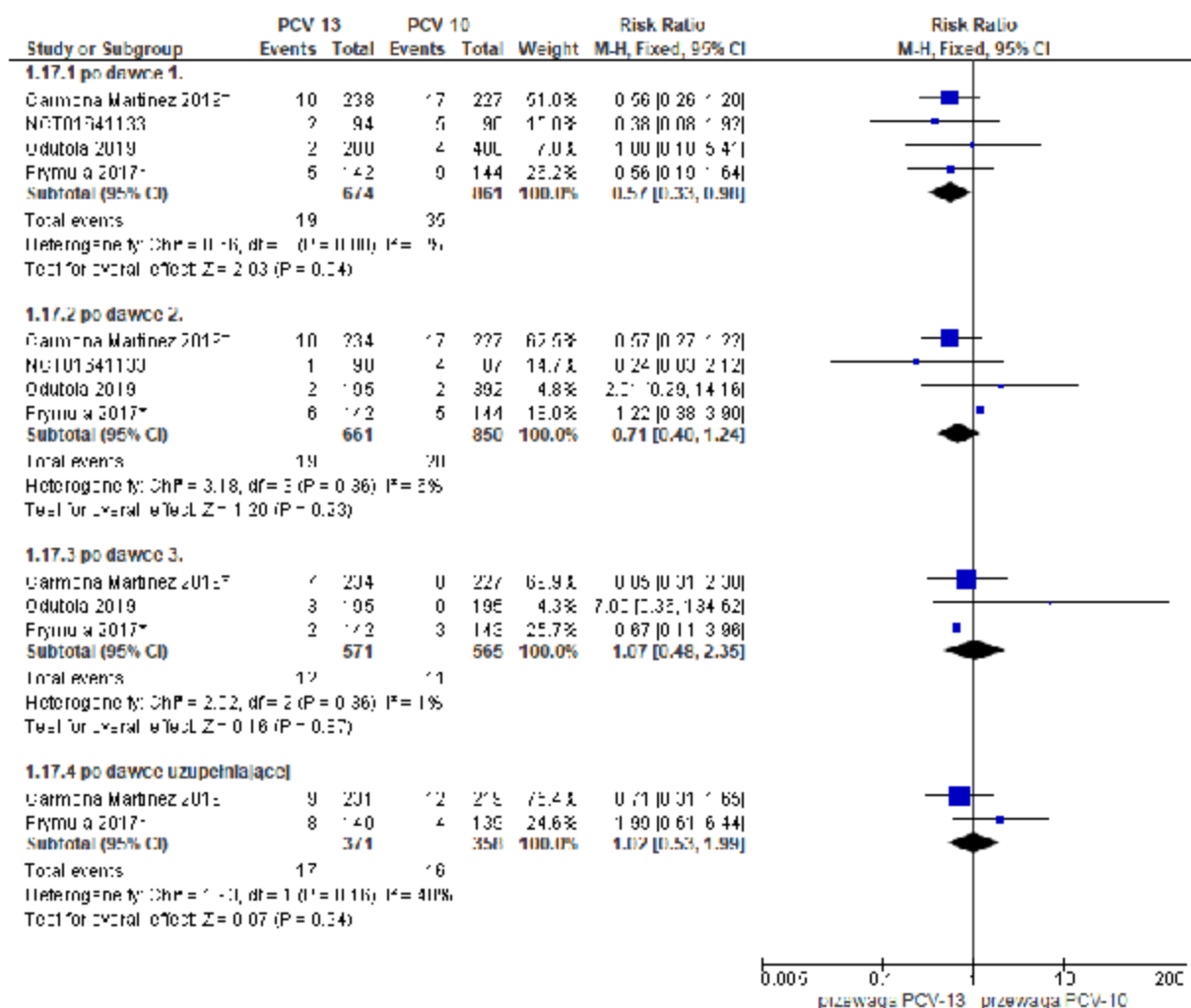
Metaanaliza badań wykazała znamienne większą częstość występowania drażliwości w grupie pacjentów szczepionych PCV-10 w porównaniu ze szczepionymi PCV-13 (RR=0,57 (95%CI: 0,33; 0,98); Tab. 59) w okresie po 1. dawce (Ryc. 48).

Metaanaliza badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pod względem ryzyka wystąpienia drażliwości pomiędzy grupą PCV-13 a PCV-10 po kolejnych dawkach szczepionki (po dawce 2., 3., uzupełniającej) (Ryc. 48, Ryc. 49).

Tab. 59. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: drażliwość stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
<b>po dawce 1.</b>									
Carmona Martinez 2019*	10	238	4,20	17	227	7,49	0,165	0,56 (0,26; 1,20) p=0,136	-0,03 (-0,08; 0,01) p=0,131
NCT01641133	2	94	2,13	5	90	5,56	0,271	0,38 (0,08; 1,92) p=0,244	-0,03 (-0,09; 0,02) p=0,227
Odutola 2019	2	200	1,00	4**	400**	1,00	1	1,00 (0,18; 5,41) p=1,000	0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000
Prymula 2017*	5	142	3,52	9	144	6,25	0,412	0,56 (0,19; 1,64) p=0,292	-0,03 (-0,08; 0,02) p=0,283
<b>Metaanaliza (fixed (RR)/random (RD) effect model)</b>								<b>0,57 (0,33; 0,98); p=0,04</b>	<b>-0,02 (-0,05; 0,01); p=0,19</b>
<b>po dawce 2.</b>									
Carmona Martinez 2019*	10	234	4,27	17	227	7,49	0,167	0,57 (0,27; 1,22) p=0,148	-0,03 (-0,08; 0,01) p=0,142
NCT01641133	1	90	1,11	4	87	4,60	0,206	0,24 (0,03; 2,12) p=0,200	-0,03 (-0,08; 0,01) p=0,164
Odutola 2019	2	195	1,00	2**	392**	0,50	0,603	2,01 (0,29; 14,16) p=0,483	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,523
Prymula 2017*	6	142	4,23	5	144	3,47	0,769	1,22 (0,38; 3,90) p=0,741	0,01 (-0,04; 0,05) p=0,741
<b>Metaanaliza (fixed (RR)/random (RD) effect model)</b>								<b>0,71 (0,40; 1,24); p=0,23</b>	<b>-0,01 (-0,04; 0,02); p=0,48</b>
<b>po dawce 3.</b>									
Carmona Martinez 2019*	7	234	2,99	8	227	3,5	0,798	0,85 (0,31; 2,30) p=0,747	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,747
Odutola 2019	3	195	1,50	0	195	0,00	0,124	6,85 (0,35; 132,28) p=0,203	0,02 (0,00; 0,03) p=0,135
Prymula 2017*	2	142	1,41	3	143	2,10	1	0,67 (0,11; 3,96) p=0,660	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,657
<b>Metaanaliza (fixed (RR)/random (RD) effect model)</b>								<b>1,07 (0,48; 2,35); p=0,87</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,02); p=0,56</b>
<b>po dawce uzupełniającej</b>									
Carmona Martinez 2019	9	231	3,90	12	219	5,48	0,505	0,71 (0,31; 1,65) p=0,429	-0,02 (-0,05; 0,02) p=0,428
Prymula 2017*	8	140	5,71	4	139	2,88	0,377	1,99 (0,61; 6,44) p=0,253	0,03 (-0,02; 0,08) p=0,241
<b>Metaanaliza (fixed (RR)/random (RD) effect model)</b>								<b>1,02 (0,53; 1,99); p=0,94</b>	<b>0,00 (-0,04; 0,05); p=0,85</b>
*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658									
** dane dla PCV-10 skumulowane z grup szczepionych wg schematu 3+0 i 2+1									

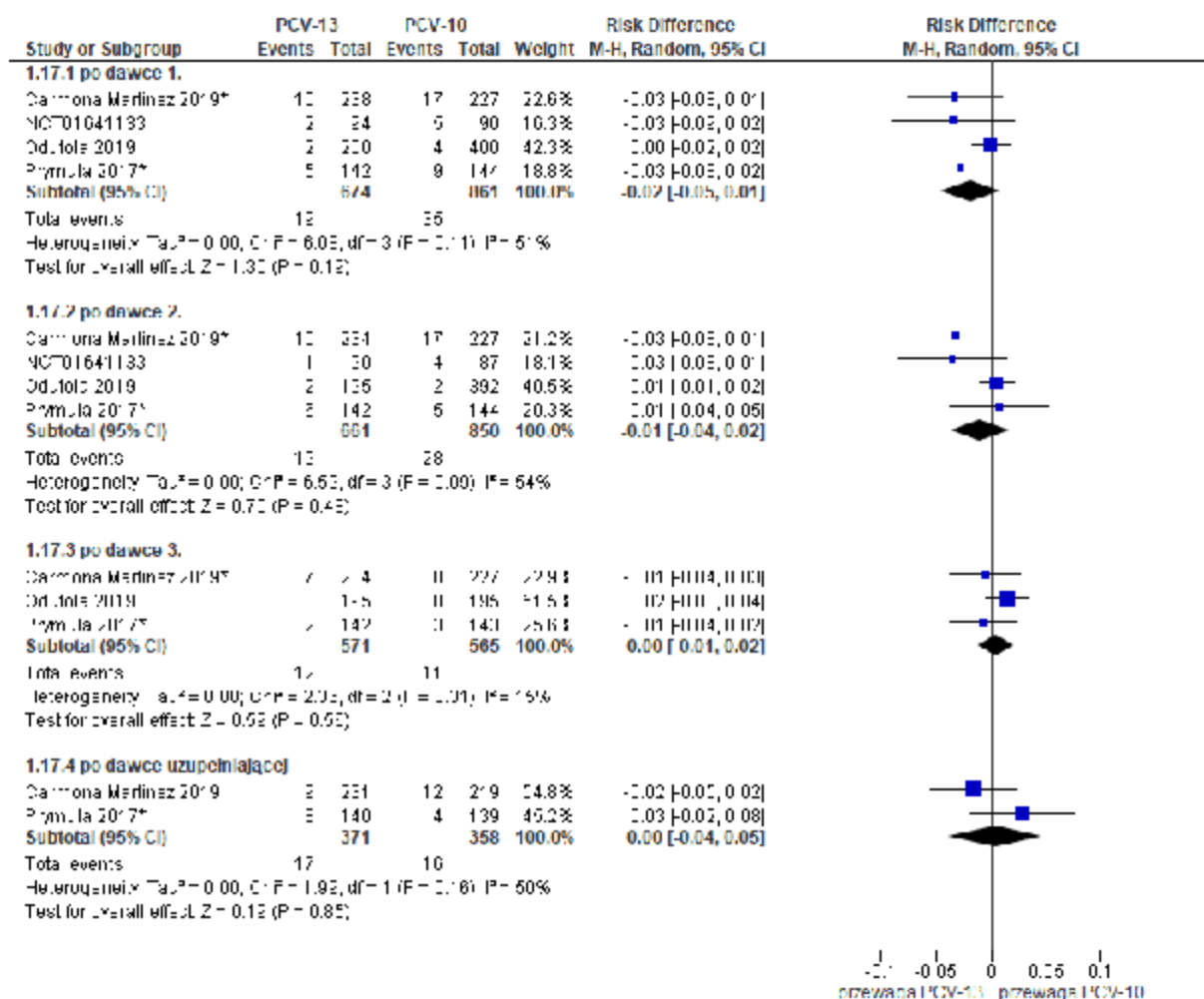
Ryc. 48. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: drażliwość stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658



**Ryc. 49. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: drażliwość stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).**



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martínez 2019 NCT01641133; Prymula 2017 NCT01204658

#### 4.5.1.5 Uogólnione zdarzenia niepożądane związane z podaniem szczepionki

Poniżej zestawiono dane dotyczące uogólnionych zdarzeń niepożądanych, ocenionych jako **związane z podaniem szczepionki**, które wystąpiły w okresie:

- 4 dni (dni 0-3) po podaniu każdej dawki szczepionki w badaniach Carmona Martínez 2019, NCT01641133, Odutola 2019;
- 7 dni (dni 0-6 dni) po podaniu każdej dawki szczepionki w badaniu Prymula 2017.

##### 4.5.1.5.1.1 Gorączka

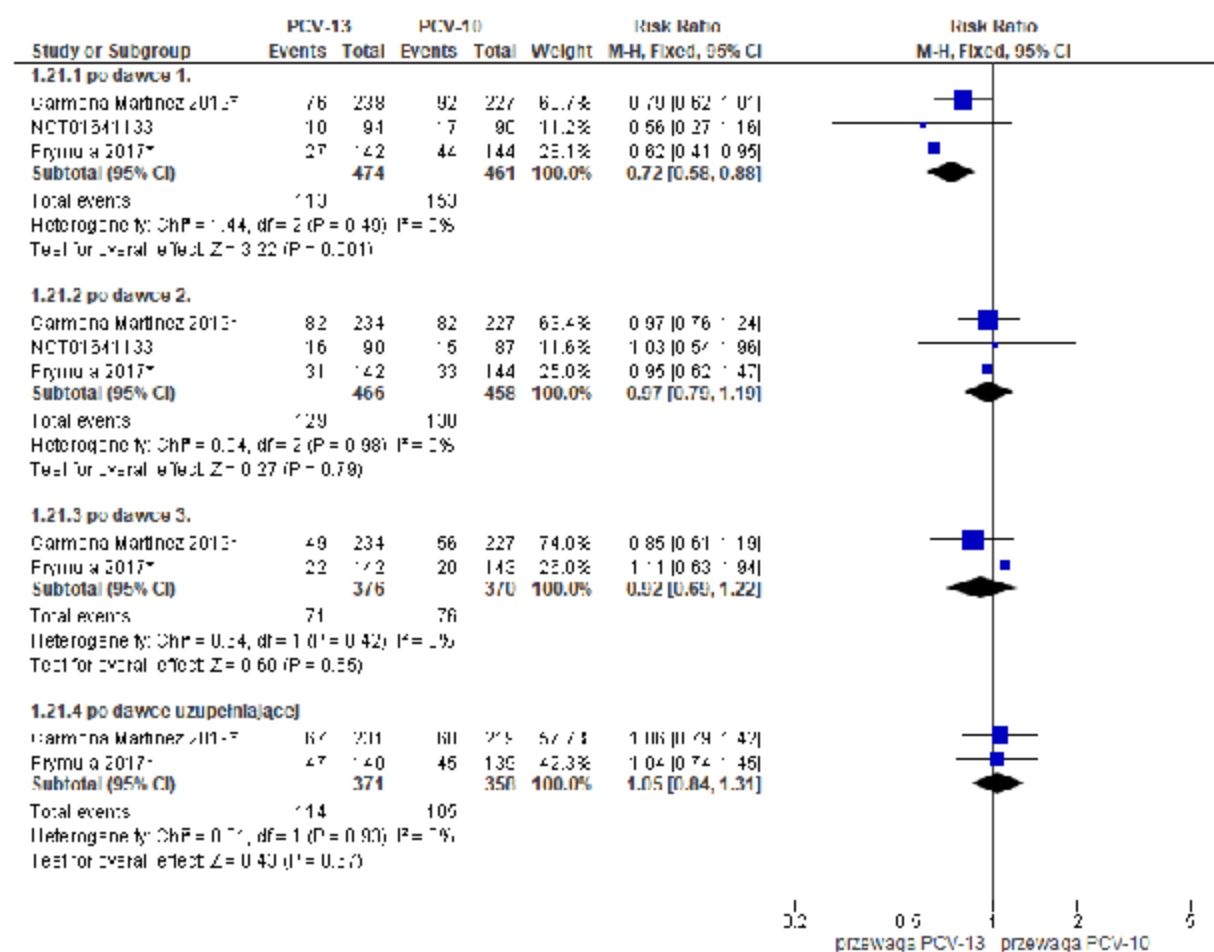
W Tab. 60 zestawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła gorączka związana ze szczepieniem. Metaanaliza badań wykazała znamiennej mniejszą częstość występowania gorączki związanej ze szczepieniem w grupie pacjentów stosujących PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-10 (RR=0,72 (95%CI: 0,58; 0,88); Tab. 60) po 1 dawce.

Metaanaliza badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pod względem ryzyka wystąpienia gorączki związanej ze szczepieniem pomiędzy grupą PCV-13 a PCV-10 po kolejnych dawkach szczepionki (po dawce 2., 3., uzupełniającej) (Ryc. 50, Ryc. 51).

Tab. 60. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: gorączka związana ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

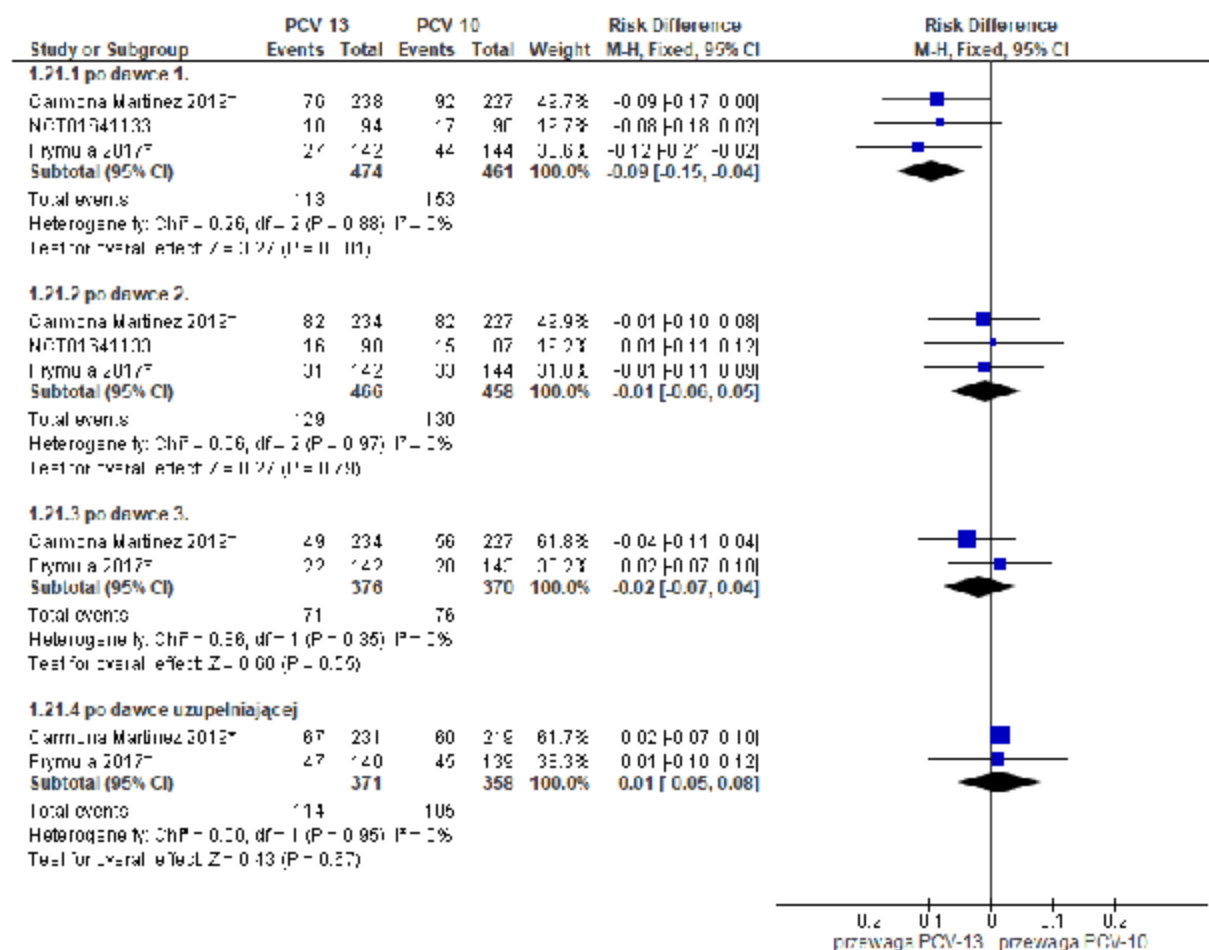
Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
<b>po dawce 1.</b>									
Carmona Martinez 2019*	76	238	31,93	92	227	40,53	0,054	0,79 (0,62; 1,01) p=0,055	-0,09 (-0,17; 0,00) p=0,053
NCT01641133	10	94	10,64	17	90	18,89	0,145	0,56 (0,27; 1,16) p=0,121	-0,08 (-0,18; 0,02) p=0,113
Prymula 2017*	27	142	19,01	44	144	30,56	0,028	0,62 (0,41; 0,95) p=0,027	-0,12 (-0,21; -0,02) p=0,022
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>0,72 (0,58; 0,88); p=0,001</b>	<b>-0,09 (-0,15; -0,04); p=0,001</b>
<b>po dawce 2.</b>									
Carmona Martinez 2019*	82	234	35,04	82	227	36,1	0,809	0,97 (0,76; 1,24) p=0,809	-0,01 (-0,10; 0,08) p=0,809
NCT01641133	16	90	17,78	15	87	17,2	1	1,03 (0,54; 1,96) p=0,925	0,01 (-0,11; 0,12) p=0,925
Prymula 2017*	31	142	21,83	33	144	22,9	0,887	0,95 (0,62; 1,47) p=0,826	-0,01 (-0,11; 0,09) p=0,826
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>0,97 (0,79; 1,19); p=0,79</b>	<b>-0,01 (-0,06; 0,05); p=0,79</b>
<b>po dawce 3.</b>									
Carmona Martinez 2019*	49	234	20,94	56	227	24,67	0,375	0,85 (0,61; 1,19) p=0,341	-0,04 (-0,11; 0,04) p=0,340
Prymula 2017*	22	142	15,49	20	143	13,99	0,741	1,11 (0,63; 1,94) p=0,720	0,02 (-0,07; 0,10) p=0,720
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>0,92 (0,69; 1,22); p=0,55</b>	<b>-0,02 (-0,07; 0,04); p=0,55</b>
<b>Po dawce uzupełniającej</b>									
Carmona Martinez 2019*	67	231	29,00	60	219	27,40	0,705	1,06 (0,79; 1,42) p=0,705	0,02 (-0,07; 0,10) p=0,705
Prymula 2017*	47	140	33,57	45	139	32,37	0,899	1,04 (0,74; 1,45) p=0,832	0,01 (-0,10; 0,12) p=0,832
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>1,05 (0,84; 1,31); p=0,67</b>	<b>0,01 (-0,05; 0,08); p=0,67</b>
*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658									

Ryc. 50. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: gorączka powiązana ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01641133; Prymula 2017 NCT01204658

**Ryc. 51. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: gorączka powiązana ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).**



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martínez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658

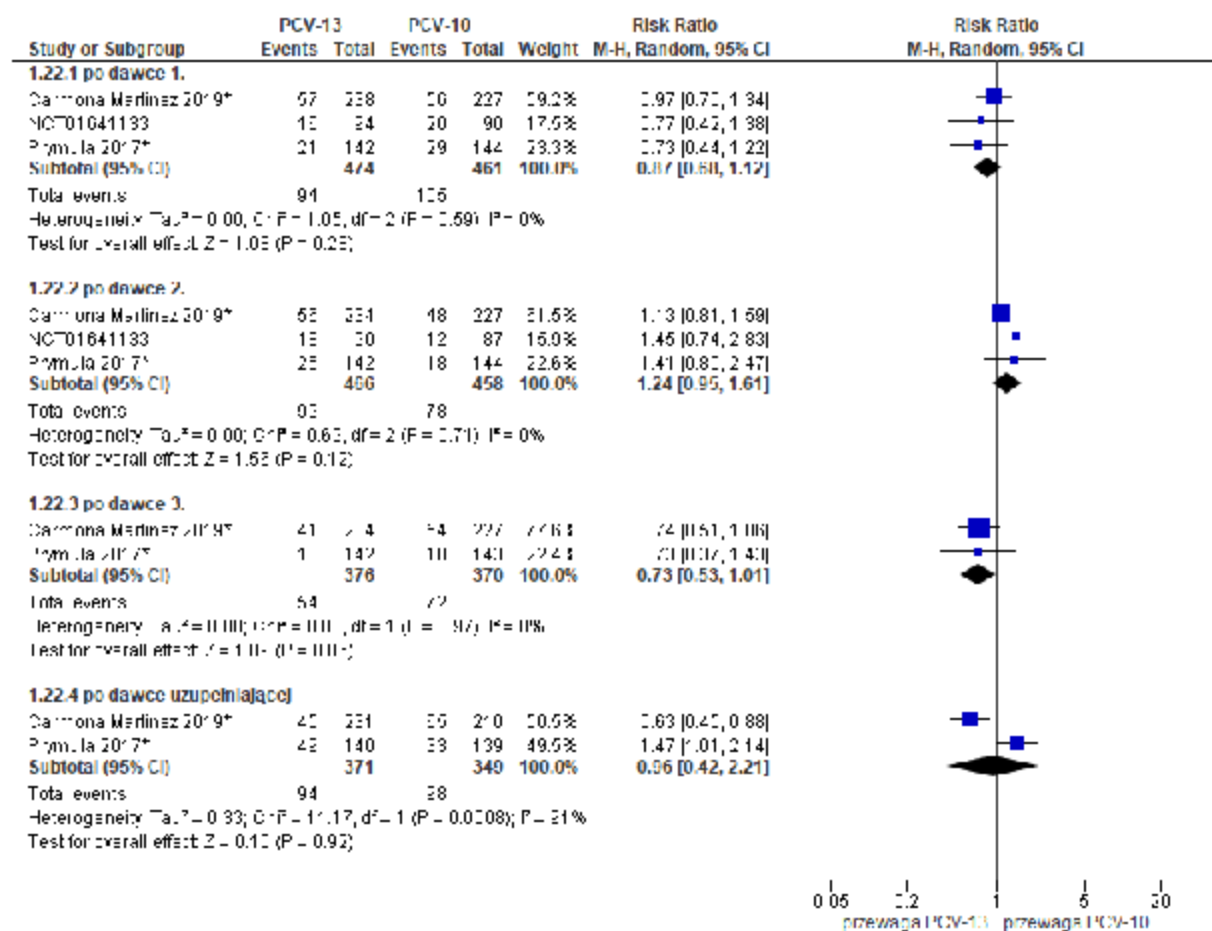
#### 4.5.1.5.1.2 Utrata apetytu

W Tab. 61 zestawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła utrata apetytu związana ze szczepieniem. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pod względem ryzyka utraty apetytu związanej ze szczepieniem pomiędzy grupą PCV-13 a PCV-10 po 1., 2. i uzupełniającej dawce szczepionki (Ryc. 52, Ryc. 53). Metaanaliza wykazała tendencję do mniejszego ryzyka wystąpienia utraty apetytu po 3. dawce w grupie PCV-13 w porównaniu z PCV-10 (RR=0,73 (95%CI: 0,53; 1,01); Tab. 61). Różnica pomiędzy grupami była bliska granicy istotności statystycznej (p=0,06) (Ryc. 52, Ryc. 53).

Tab. 61. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: utrata apetytu związana ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

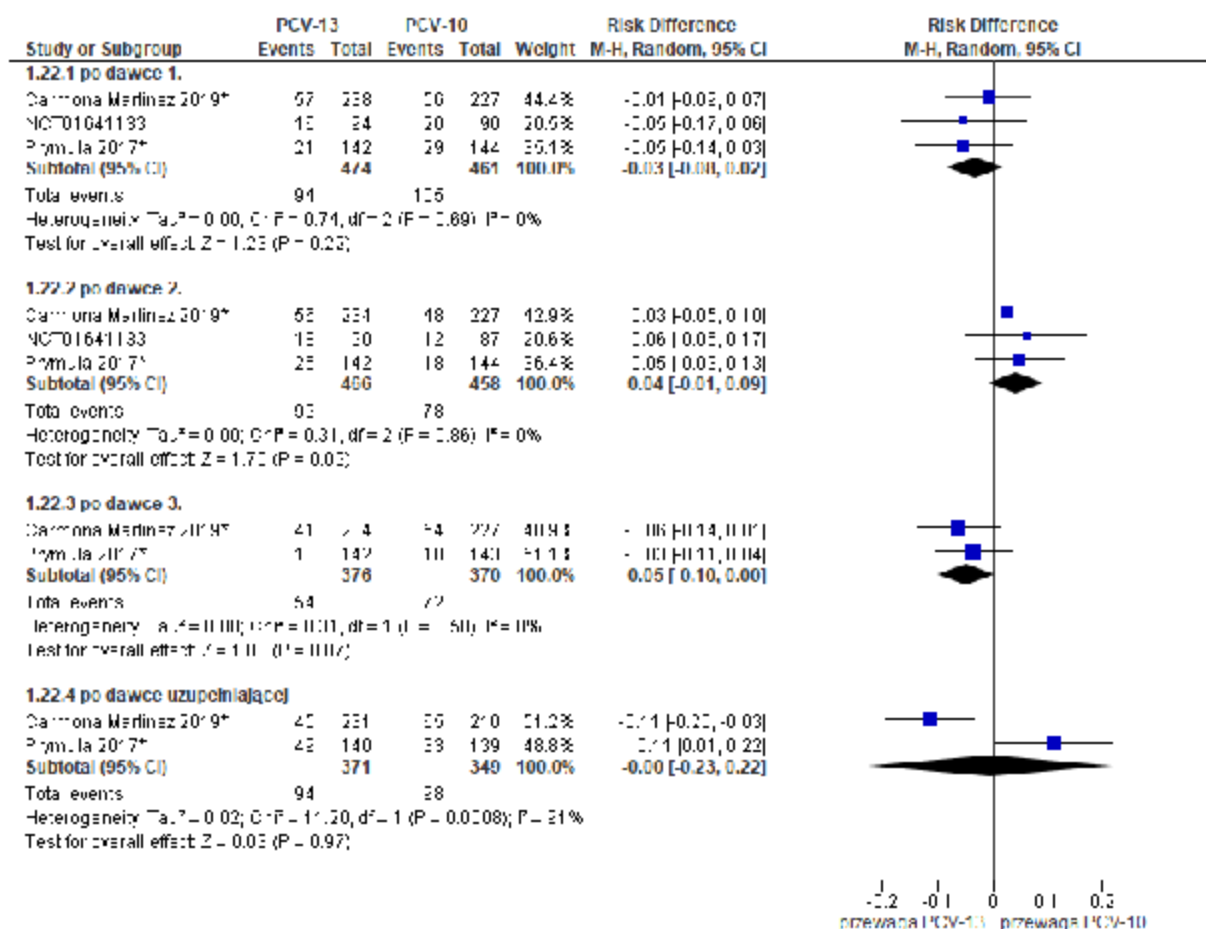
Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
<b>po dawce 1.</b>									
Carmona Martinez 2019*	57	238	23,95	56	227	24,67	0,914	0,97 (0,70; 1,34) p=0,856	-0,01 (-0,09; 0,07) p=0,856
NCT01641133	16	94	17,02	20	90	22,22	0,458	0,77 (0,42; 1,38) p=0,376	-0,05 (-0,17; 0,06) p=0,374
Prymula 2017*	21	142	14,79	29	144	20,14	0,276	0,73 (0,44; 1,22) p=0,237	-0,05 (-0,14; 0,03) p=0,232
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>0,87 (0,68; 1,12); p=0,28</b>	<b>-0,03 (-0,08; 0,02); p=0,22</b>
<b>po dawce 2.</b>									
Carmona Martinez 2019*	56	234	23,93	48	227	21,15	0,505	1,13 (0,81; 1,59) p=0,475	0,03 (-0,05; 0,10) p=0,474
NCT01641133	18	90	20,00	12	87	13,79	0,319	1,45 (0,74; 2,83) p=0,276	0,06 (-0,05; 0,17) p=0,268
Prymula 2017*	25	142	17,61	18	144	12,50	0,25	1,41 (0,80; 2,47) p=0,230	0,05 (-0,03; 0,13) p=0,226
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>1,24 (0,95; 1,61); p=0,12</b>	<b>0,04 (-0,01; 0,09); p=0,09</b>
<b>po dawce 3.</b>									
Carmona Martinez 2019*	41	234	17,52	54	227	23,79	0,107	0,74 (0,51; 1,06) p=0,098	-0,06 (-0,14; 0,01) p=0,096
Prymula 2017*	13	142	9,15	18	143	12,59	0,447	0,73 (0,37; 1,43) p=0,355	-0,03 (-0,11; 0,04) p=0,351
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>0,73 (0,53; 1,01); p=0,06</b>	<b>-0,05 (-0,10; 0,00); p=0,07</b>
<b>po dawce uzupełniającej</b>									
Carmona Martinez 2019	45	231	19,48	65	210	30,95	0,006	0,63 (0,45; 0,88) p=0,006	-0,11 (-0,20; -0,03) p=0,005
Prymula 2017*	49	140	35,00	33	139	23,74	0,049	1,47 (1,01; 2,14) p=0,042	0,11 (0,01; 0,22) p=0,037
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>0,96 (0,42; 2,21); p=0,92</b>	<b>-0,00 (-0,23; 0,22); p=0,97</b>
*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT 01204658									

Ryc. 52. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: utrata apetytu związana ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martínez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658

**Ryc. 53. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: utrata apetytu związana ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).**



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martínez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658

#### 4.5.1.5.1.3 Senność

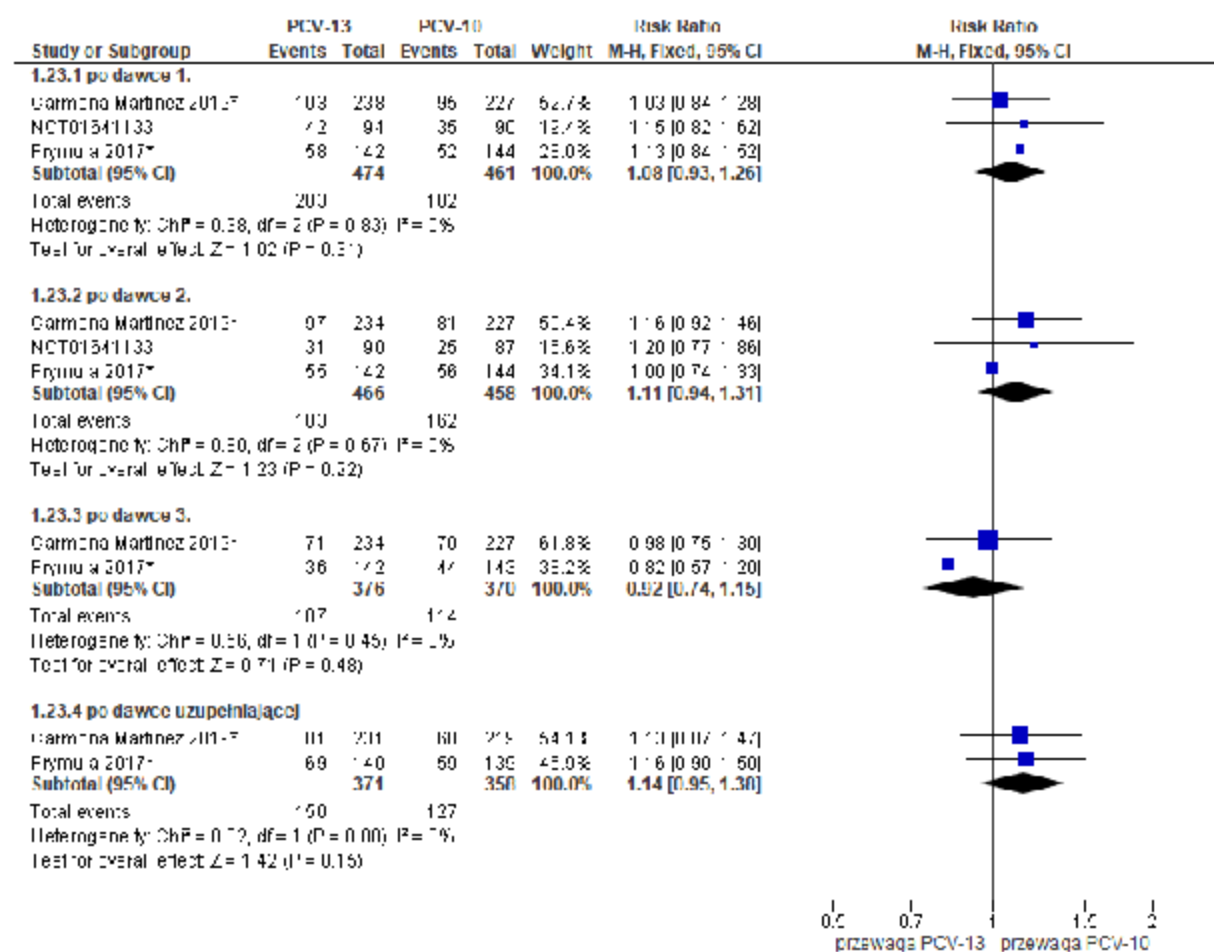
W Tab. 62. zestawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła senność związana ze szczepieniem w zależności od przyjętej dawki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pod względem ryzyka wystąpienia senności pomiędzy badanymi grupami po każdej dawce szczepionki (Ryc. 54, Ryc. 55).



Tab. 62. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: senność związana ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

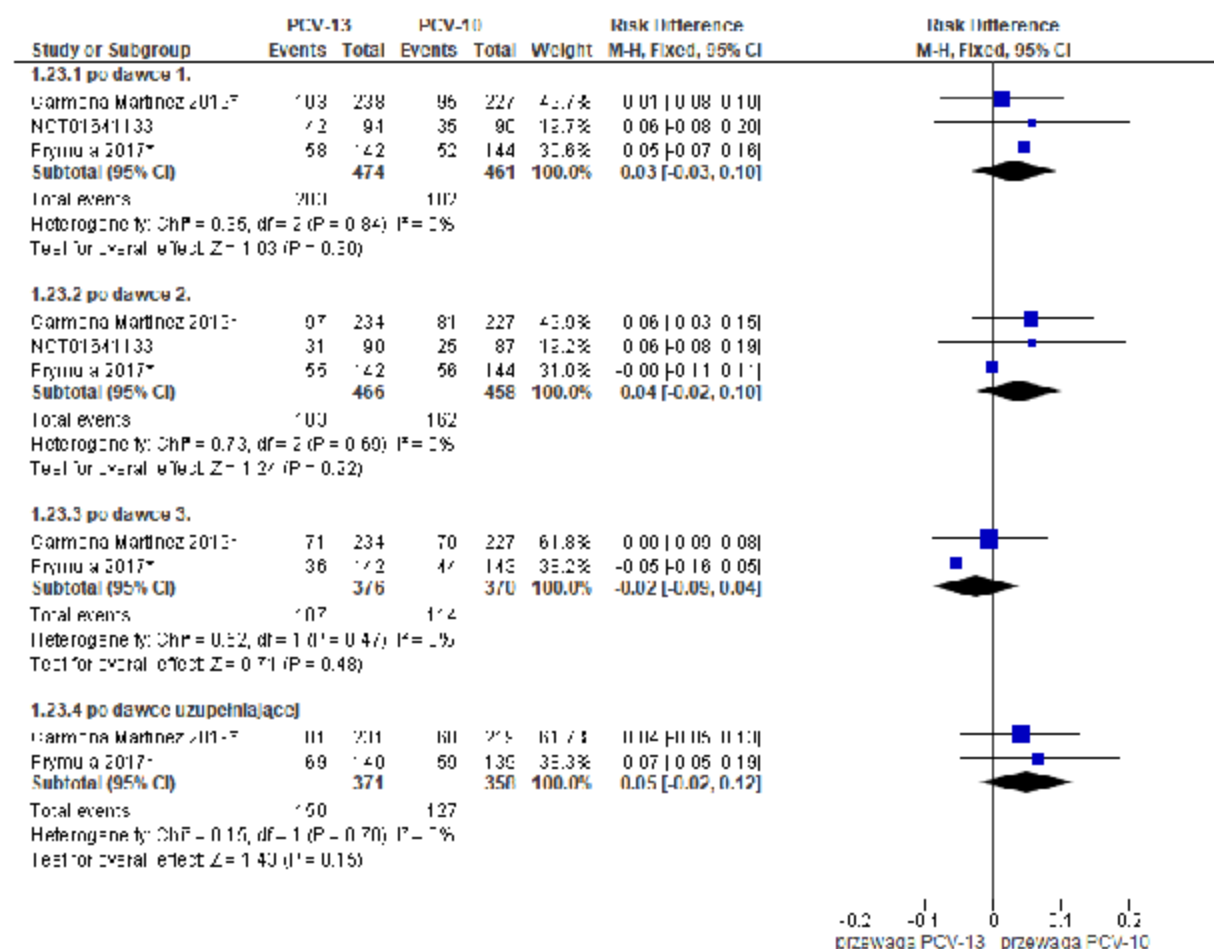
Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
<b>po dawce 1.</b>									
Carmona Martinez 2019*	103	238	43,28	95	227	41,85	0,756	1,03 (0,84; 1,28) p=0,756	0,01 (-0,08; 0,10) p=0,756
NCT01641133	42	94	44,68	35	90	38,89	0,457	1,15 (0,82; 1,62) p=0,428	0,06 (-0,08; 0,20) p=0,425
Prymula 2017*	58	142	40,85	52	144	36,11	0,466	1,13 (0,84; 1,52) p=0,411	0,05 (-0,07; 0,16) p=0,410
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>1,08 (0,93; 1,26); p=0,31</b>	<b>0,03 (-0,03; 0,10); p=0,30</b>
<b>po dawce 2.</b>									
Carmona Martinez 2019*	97	234	41,45	81	227	35,68	0,203	1,16 (0,92; 1,46) p=0,205	0,06 (-0,03; 0,15) p=0,202
NCT01641133	31	90	34,44	25	87	28,74	0,425	1,20 (0,77; 1,86) p=0,416	0,06 (-0,08; 0,19) p=0,413
Prymula 2017*	55	142	38,73	56	144	38,89	1	1,00 (0,74; 1,33) p=0,978	0,00 (-0,11; 0,11) p=0,978
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>1,11 (0,94; 1,31); p=0,22</b>	<b>0,04 (-0,02; 0,10); p=0,22</b>
<b>po dawce 3.</b>									
Carmona Martinez 2019*	71	234	30,34	70	227	31,71	0,908	0,98 (0,75; 1,30) p=0,908	0,00 (-0,09; 0,08) p=0,908
Prymula 2017*	36	142	25,35	44	143	30,77	0,356	0,82 (0,57; 1,20) p=0,311	-0,05 (-0,16; 0,05) p=0,308
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>0,92 (0,74; 1,15); p=0,48</b>	<b>-0,02 (-0,09; 0,04); p=0,48</b>
<b>po dawce uzupełniającej</b>									
Carmona Martinez 2019	81	231	35,06	68	219	31,05	0,366	1,13 (0,87; 1,47) p=0,367	0,04 (-0,05; 0,13) p=0,365
Prymula 2017*	69	140	49,29	59	139	42,45	0,28	1,16 (0,90; 1,50) p=0,253	0,07 (-0,05; 0,19) p=0,251
<b>Metaanaliza (fixed effect model)</b>								<b>1,14 (0,95; 1,38); p=0,15</b>	<b>0,05 (-0,02; 0,12); p=0,15</b>
*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658									

Ryc. 54. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: senność związana ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT016416459; Prymula 2017 NCT01204658

**Ryc. 55. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: seanność związana ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).**



\*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov): Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658

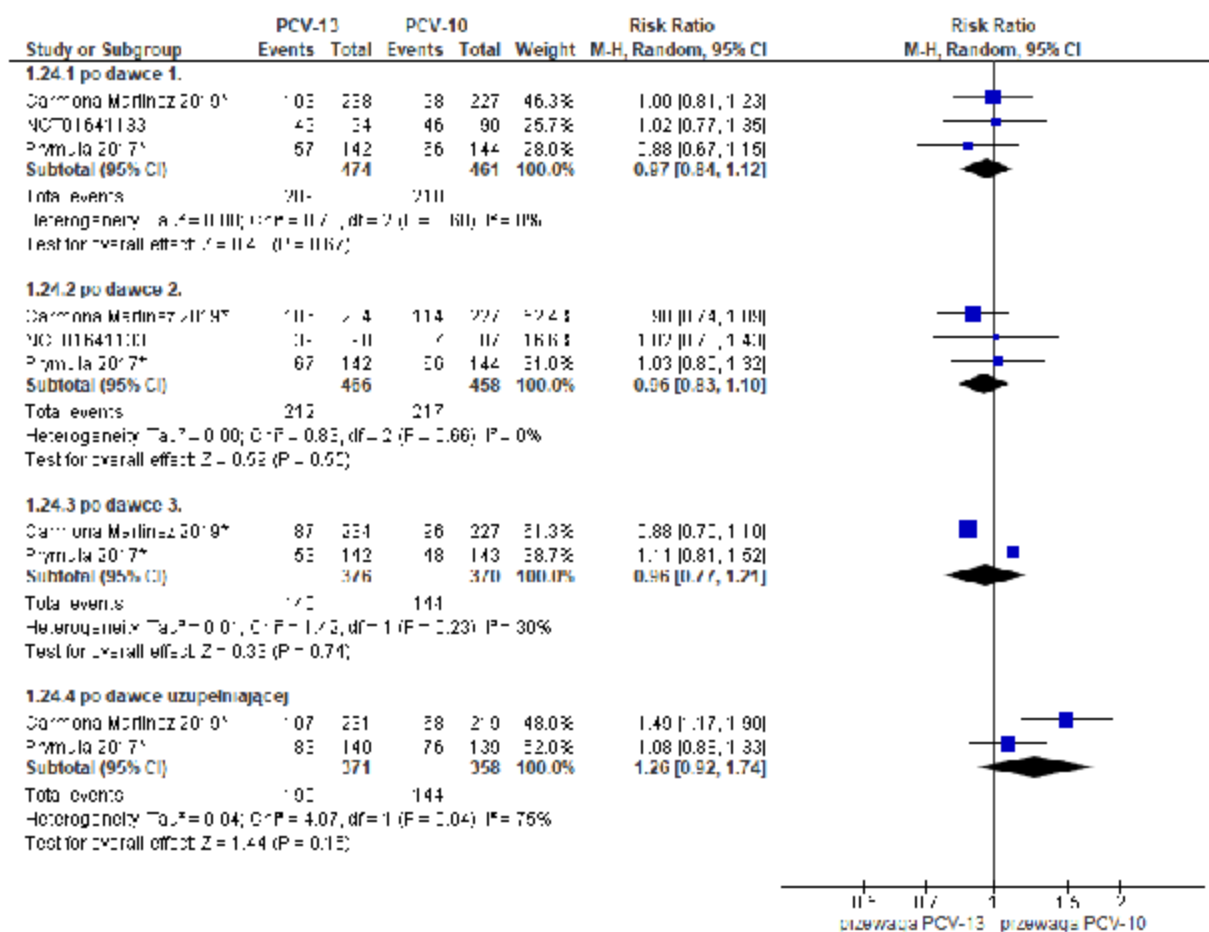
#### 4.5.1.5.1.4 Drażliwość

W Tab. 63. zestawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła drażliwość związana ze szczepieniem w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia drażliwości pomiędzy badanymi grupami po każdej dawce szczepionki (Ryc. 56, Ryc. 57)

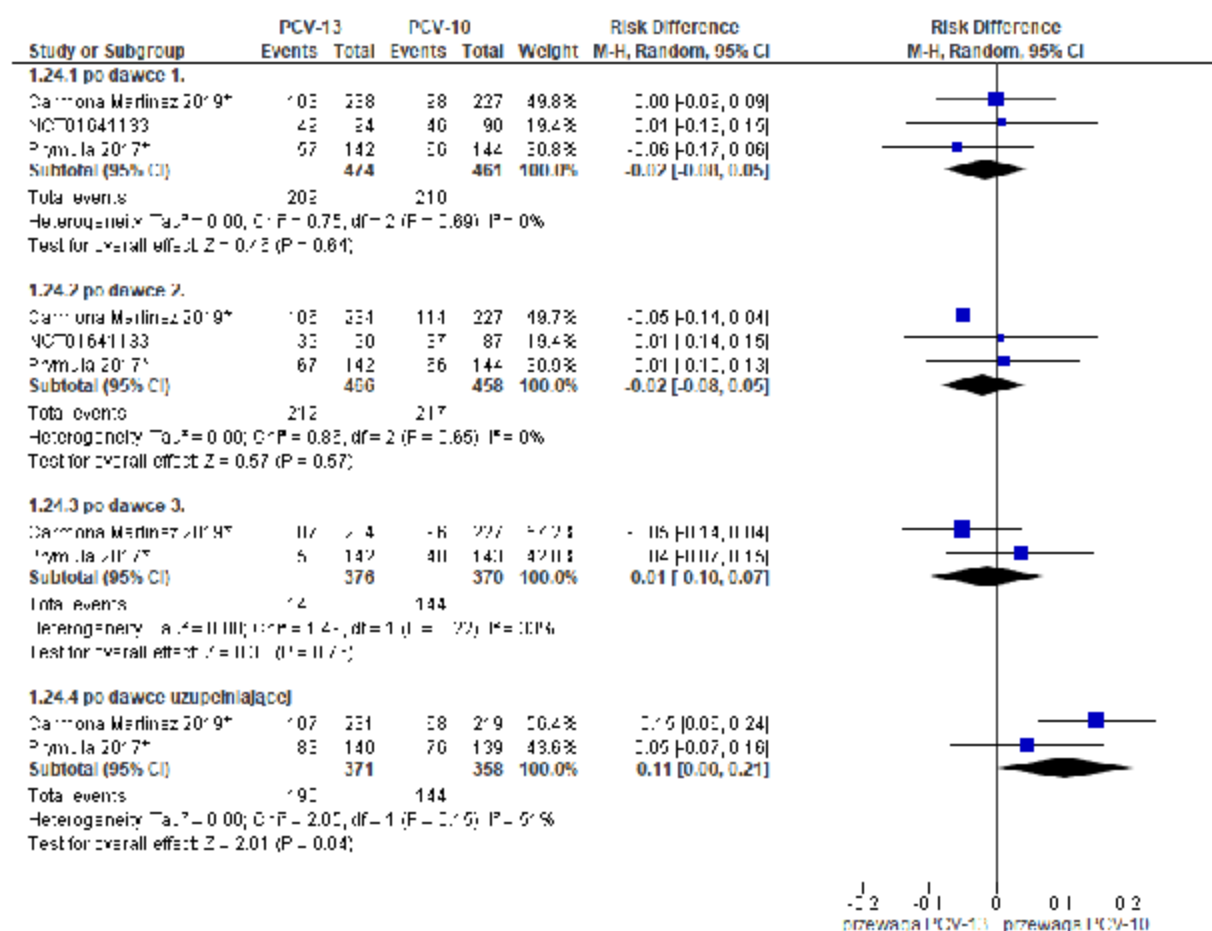
Tab. 63. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: drażliwość związane ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
<b>po dawce 1.</b>									
Carmona Martinez 2019*	103	238	43,28	98	227	43,17	0,982	1,00 (0,81; 1,23) p=0,982	0,00 (-0,09; 0,09) p=0,982
NCT01641133	49	94	52,13	46	90	51,11	1	1,02 (0,77; 1,35) p=0,890	0,01 (-0,13; 0,15) p=0,890
Prymula 2017*	57	142	40,14	66	144	45,83	0,342	0,88 (0,67; 1,15) p=0,332	-0,06 (-0,17; 0,06) p=0,330
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>0,97 (0,84; 1,12); p=0,67</b>	<b>-0,02 (-0,08; 0,05); p=0,64</b>
<b>po dawce 2.</b>									
Carmona Martinez 2019*	106	234	45,30	114	227	50,22	0,29	0,90 (0,74; 1,09) p=0,291	-0,05 (-0,14; 0,04) p=0,290
NCT01641133	39	90	43,33	37	87	42,53	1	1,02 (0,73; 1,43) p=0,914	0,01 (-0,14; 0,15) p=0,914
Prymula 2017*	67	142	47,18	66	144	45,83	0,819	1,03 (0,80; 1,32) p=0,819	0,01 (-0,10; 0,13) p=0,819
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>0,96 (0,83; 1,10); p=0,55</b>	<b>-0,02 (-0,08; 0,05); p=0,57</b>
<b>po dawce 3.</b>									
Carmona Martinez 2019*	87	234	37,18	96	227	42,29	0,262	0,88 (0,70; 1,10) p=0,263	-0,05 (-0,14; 0,04) p=0,262
Prymula 2017*	53	142	37,32	48	143	33,57	0,537	1,11 (0,81; 1,52) p=0,508	0,04 (-0,07; 0,15) p=0,507
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>0,96 (0,77; 1,21); p=0,74</b>	<b>-0,01 (-0,10; 0,07); p=0,74</b>
<b>Po dawce uzupełniającej</b>									
Carmona Martinez 2019	107	231	46,32	68	219	31,05	0,001	1,49 (1,17; 1,90) p=0,001	0,15 (0,06; 0,24) p=0,001
Prymula 2017*	83	140	59,29	76	139	54,68	0,469	1,08 (0,88; 1,33) p=0,438	0,05 (-0,07; 0,16) p=0,436
<b>Metaanaliza (random effect model)</b>								<b>1,26 (0,92; 1,74); p=0,15</b>	<b>0,11 (0,00; 0,21); p=0,04</b>
*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658									

Ryc. 56. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: drażliwość związana ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



**Ryc. 57. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: drażliwość związana ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).**



## 4.6 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

W dniu 03.12.2019 r. przeprowadzono pogłębione wyszukiwanie danych dotyczących bezpieczeństwa szczepionki PCV-13 na stronach internetowych URPL,<sup>67</sup> EMA<sup>68</sup> i FDA.<sup>69</sup> Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa PCV-13, które zostały opublikowane po publikacji ChPL Prevenar 13® przez EMA oraz po aktualizacji ulotki Prevenar 13® przez FDA. Ponadto nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa PCV-13 na stronie internetowej URPL.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Prevenar 13® znaleziono poniższe informacje dotyczące bezpieczeństwa.<sup>107</sup>

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa - niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni do 5 lat

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki PCV-13 oceniano w zbiorczej populacji obejmującej 4429 zdrowych niemowląt (sumaryczna liczba dawek: 14 267). Pierwszą dawkę podano w

wieku od 6. tyg. a dawkę uzupełniającą w wieku 11-16. miesięcy. We wszystkich badaniach niemowlakom podawano szczepionkę PCV-13 równocześnie z innymi zalecanymi szczepieniami w okresie dziecięcym.

Oceniano także bezpieczeństwo u 354 dzieci (w wieku od 7 miesięcy do 5 lat), które nie były wcześniej szczepione.

Najczęściej rejestrowanymi działaniami niepożądanymi u dzieci (6. tyg.- 5. r.ż.) były reakcje w miejscu szczepienia, gorączka, drażliwość, zmniejszenie apetytu oraz senność i/lub bezsenność.

Produktu PCV-13 nie wolno stosować u osób, u których występuje nadwrażliwość na substancje czynne, składniki produktu lub toksoid błonicy (osłabioną toksynę z bakterii wywołująca błonicę). Osoby z wysoką gorączką nie powinny przyjmować szczepionki do czasu wyzdrowienia, ale nadal mogą przyjąć szczepionkę w przypadku łagodnego zakażenia, np. przeziębienia.

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczepionka PCV-13 nie jest przeznaczona do podawania donaczyniowego.

Nie można podawać domięśniowo pacjentom z zaburzeniami krzepnięcia. Alternatywnie można podać podskórną, jeżeli profil bezpieczeństwa/ryzyka jest pozytywny.

Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek podstawowego cyklu szczepienia bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym  $\leq 28$ . tygodniu ciąży), szczególnie dotyczy to niemowląt, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego. Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odraczać.

W przypadku jednoczesnego podawania szczepionki PCV-13 i szczepionki Infanrix hexa obserwowano zwiększoną częstość zgłaszania drgawek (z gorączką lub bez gorączki) oraz epizodów hipotonicznohiporeaktywnych.

Leczenie przeciwgorączkowe należy rozpocząć zgodnie z lokalnymi zaleceniami terapeutycznymi w przypadku dzieci z chorobami drgawkowymi lub z drgawkami gorączkowymi w wywiadzie, i u wszystkich dzieci otrzymujących Prevenar 13 jednocześnie ze szczepionkami zawierającymi pełnokomórkowy składnik krztuścowy.<sup>106</sup>

## 4.7 Analiza efektywności praktycznej

### 4.7.1 Przegląd badań dotyczących efektywności praktycznej

Zgodnie z wytycznymi WHO, rejestracja 13-walentnej szczepionki przeciwko pneumokokom oparta była na porównaniu immunogenności szczepionki PCV-13 i szczepionki PCV-7, której skuteczność kliniczną wcześniej potwierdzono w zapobieganiu IChP, zapaleniu płuc i zapaleniu ucha środkowego. W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniono wpływ powszechnego stosowania PCV-13 w immunizacji dzieci w wieku do ukończenia 2. roku życia.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych: Medline, Cochrane Library i Embase wstępnie wyselekcjonowano 65 badania obserwacyjne.

Do niniejszego przeglądu kwalifikowano badania obserwacyjne:

- z grupą kontrolną, przeprowadzone na terenie Europy i Stanów Zjednoczonych, dotyczące efektywności powszechnego szczepienia przeciwko pneumokokom, dla których dostępne były wyniki w populacji dzieci w wieku < 5 lat;
- bez grupy kontrolnej, które przeprowadzono na terenie Europy i Stanów Zjednoczonych z co najmniej 4-letnim okresem obserwacji po wprowadzeniu szczepienia przeciwko pneumokokom, dla których dostępne były wyniki w populacji dzieci w wieku < 5 lat.

Ponadto do przeglądu kwalifikowano badania, w których:

- zasięg terytorialny obejmował całe państwo lub jego część;
- szczepienia przeciwko pneumokokom były objęte narodowym programem immunizacji dzieci, gwarantującym wysoką wyszczepialność populacji docelowej.

W niniejszym przeglądzie przedstawiono wyniki efektywności szczepionki PCV-13 w populacji dzieci przed ukończeniem 5. roku życia, dla której odnotowywana jest najwyższa zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową wśród populacji pediatrycznej zarówno w Polsce jak i w innych krajach.<sup>70,187</sup>

Ostatecznie do przeglądu zakwalifikowano 21 badań dotyczących efektywności praktycznej szczepienia PCV-13.

#### 4.7.2 Metodologia badań włączonych do analizy

Spośród 21 badań obserwacyjnych zakwalifikowanych do przeglądu 16 przeprowadzono na terenie Europy w tym: 5 w Wielkiej Brytanii, 3 we Francji, 2 na terenie Niemiec i po jednym w Danii, Grecji i Włoszech. Jedno badanie przeprowadzone przez Savulescu 2017<sup>1</sup> dotyczyło danych pochodzących z 7 państw europejskich - Czech, Francji, Irlandii, Norwegii, Szwecji, Wielkiej Brytanii i Hiszpanii.

Publikacja Savulescu 2017<sup>1</sup> dotyczyła wyników aktywnego nadzoru epidemiologicznego nad IChP, prowadzonego w ramach międzynarodowej sieci *Streptococcus pneumoniae Invasive Disease network* (SplDnet), finansowanej przez Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC, ang. *European Center for Disease Prevention and Control*). W ramach SplDnet dane raportowane są z 9 ośrodków z 7 państw z czego dane z 5 państw dotyczą populacji zaszczepionej wyłącznie PCV-13 (Francja, Irlandia, Norwegia, Wielka Brytania i Hiszpania). Gromadzenie danych w ramach każdego z ośrodków przebiega z zastosowaniem wspólnego protokołu, pozwalającego na standaryzację definicji przypadków IChP i metod laboratoryjnych. Populacja objęta nadzorem SplDnet dotyczyła około 5,8 mln dzieci w wieku < 5 lat w 2014 roku.

Zasięg terytorialny 6 badań przeprowadzonych w Europie i 2 badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych dotyczył danych z całego kraju. Pozostałe badania dotyczyły dużych obszarów poszczególnych państw. Dane o zakażeniach pneumokokowych pochodziły w większości badań z programów nadzoru chorób zakaźnych lub rejestrów szpitalnych/medycznych (porównaj Tab. 64).



W większości badań powszechne szczepienia PCV-13 przeprowadzono w schemacie 2+1 z wyjątkiem badań przeprowadzonych na terenie Grecji (Ladomenou 2019), Niemiec (van der Linden 2016, Weinberger 2018) oraz badań przeprowadzonych na terenie Stanów Zjednoczonych (Greenhow 2017, Jacobs 2017, Kawai 2018, Moore 2016 i Wiese 2019) gdzie stosowano szczepienie w schemacie 3+1.

W większości państw szczepionka PCV-13 włączona była do powszechnej immunizacji dzieci od 2010 roku z wyjątkiem Niemiec i Włoch, gdzie szczepienie PCV-13 wprowadzono odpowiednio w 2009 i 2012 roku. W analizowanych regionach Włoch szczepienia PCV-13 były oferowane w ramach regionalnych, bezpłatnych programów szczepień przed wprowadzeniem powszechnego szczepienia.

W badaniach przeprowadzonych na terenie Szwecji (Naulcer 2017 i Gisselsson-Solen 2017) oceniano wpływ szczepienia przeciwko pneumokokom zarówno za pomocą szczepionki PCV-13 jak i PCV-10. Od 2010 roku każdy z regionów administracyjnych Szwecji niezależnie podejmował decyzję o immunizacji dzieci szczepionką 10-walentą lub 13-walentną. W obu publikacjach dostępne były dane dotyczące wpływu szczepień każdą szczepionką z osobna.

Całkowity okres obserwacji różnił się pomiędzy poszczególnymi badaniami i wyniósł od 4 lat w badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym na terenie Stanów Zjednoczonych (Moore 2016) do 27 lat w badaniu przeprowadzonym na obszarze Grecji (Ladomenou 2019). Okres obserwacji po wprowadzeniu szczepienia PCV-13 we włączonych badaniach wyniósł co najmniej 4 lata.

Sześć z zakwalifikowanych badań obserwacyjnych miało grupę kontrolną, wśród których były:

- 1 prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną przeprowadzone na terenie Wielkiej Brytanii (Ladhani 2018, III C wg AOTMiT);
- 2 retrospektywne badania kohortowe (III D) przeprowadzone na terenie Szwecji (Naulcer 2017) oraz Stanów Zjednoczonych (Greenhow 2017);
- 3 badania kliniczno-kontrolne (III E) przeprowadzone na terenie Niemiec (van der Linden 2016), Wielkiej Brytanii (Andrews 2019) i Stanów Zjednoczonych (Moore 2016).

W badaniach kliniczno-kontrolnych van der Linden 2016 i Andrews 2019 zastosowano metodę pośrednią kohortową (ang. *indirect cohort method*) do oszacowania efektywności szczepienia PCV-13. W badaniach tych grupę badaną stanowiły przypadki IChP spowodowane przez serotypy szczepionkowe a kontrolną przypadki IChP spowodowane przez serotypy nieszczepionkowe. W badaniu Moore 2016 grupę badaną stanowiły przypadki IChP a grupę kontrolną dzieci dopasowane pod względem wieku i pochodzenia. Dane o IChP w badaniu van der Linden 2016 i Andrews 2019 pochodziły z aktywnego narodowego nadzoru nad IChP prowadzonego odpowiednio w Niemczech i Anglii. W badaniu Moore 2016 dane dotyczące przypadków IChP pochodziły z aktywnego monitorowania bakteriologicznego (ang. *Active Bacterial Core Surveillance, ABCs*) prowadzonego na wybranych terytoriach Stanów Zjednoczonych.

Pozostałe badania nie miały grup kontrolnych i należały do nich: badania nadzoru aktywnego/biernego nad IChP, analizy danych z rejestrów oraz niekontrolowane badania obserwacyjne (Tab. 64).

Tab. 64. Charakterystyka badań efektywności praktycznej PCV-13 włączonych do przeglądu.

Badanie	Państwo	Zasięg terytorialny badania	Przypadki zidentyfikowane w okresie obserwacji	Schemat szczepienia	Całkowity okres obserwacji	Okres obserwacji po wprowadzeniu szczepienia PCV-13	Rok wprowadzenia PCV-13 do powszechnych szczepień	Metoda badania (wg AOTMiT)*
<b>Badania przeprowadzone na terenie Europy</b>								
Savulescu 2017 <sup>71</sup>	SpIDnet <sup>4</sup>	Czechy <sup>aa</sup> , Szwecja <sup>aa</sup> , Francja, Irlandia, Hiszpania, Szkocja, Norwegia, obejmujący 5,8 mln dzieci w wieku < 5 lat	średnio od 7 do 346 przypadków IChP/rok w populacji dzieci < 5 lat odpowiednio w Hiszpanii (region Nawarra) i Francji	2+1 3+1	Od 15 lat we Francji do 6 lat w Czechach i Irlandii	4 lata w Francji, Irlandii, Hiszpanii i Szkocji (2010-2013), 3 lata w Norwegii (2011-2013)	2011 w Norwegii 2010 w pozostałych krajach	Analiza wyników programu narodowego nadzoru nad IChP. (IVC)
Slotved 2016 <sup>a72</sup> Slotved 2016 <sup>b73</sup> Harboe 2014 <sup>74</sup>	Dania	Cały kraj	731 przypadki IChP w populacji ogólnej w 2014 roku	2+1	18 lat (1999-2016)	Do 6,5 roku <sup>†</sup> (VI 2010-2016)	VI 2010	Analiza wyników programu narodowego nadzoru nad IChP. (IVC)
Alari 2016 <sup>75</sup>	Francja	Sieć 400 laboratoriów w obrębie 13 regionów Francji, obejmujących 60% populacji kraju <sup>††</sup>	5166 przypadków ZOWR spowodowanych przez <i>S. pneumoniae</i> w populacji ogólnej <sup>§</sup>	2+1	14 lat (I 2001- XII 2014)	4,5 roku (VII 2010- XII 2014)	VII 2010	Analiza wyników programu narodowego, aktywnego nadzoru nad IChP. (IVC)
Ouldali 2018 <sup>76</sup>	Francja	Cały kraj	1778 przypadków ZOWR spowodowanego przez <i>S. pneumoniae</i> w populacji dzieci w wieku < 15 lat	2+1	16 lat (I 2001 - XII 2016)	6 lat (VII 2010 - VII 2016)	VII 2010	Analiza wyników programu narodowego, aktywnego nadzoru nad IChP. (IVC)
Ouldali 2019 <sup>77</sup>	Francja	8 pediatrycznych oddziałów ratunkowych na terenie Francji, w ramach narodowego programu nadzoru nad IChP	221 pozaszpitalnego zapalenia płuc spowodowanego <i>S. pneumoniae</i> w populacji dzieci w wieku < 15 lat	2+1	8 lat (VI 2009 - V 2017)	6 lat (VI 2011 - V 2017)	VII 2010	Analiza wyników programu aktywnego nadzoru nad IChP. (IVC)

Badanie	Państwo	Zasięg terytorialny badania	Przypadki zidentyfikowane w okresie obserwacji	Schemat szczepienia	Całkowity okres obserwacji	Okres obserwacji po wprowadzenia szczepienia PCV-13	Rok wprowadzenia PCV-13 do powszechnych szczepień	Metoda badania (wg AOTMiT)*
La domenou 2019 <sup>78</sup>	Grecja	Kreta	245 przypadków ZOMR w populacji dzieci w wieku < 14 lat	3+1 <sup>79</sup>	27 lat (1991-2017)	8 lat (2010-2017)	2010	Analiza wyników programu narodowego nadzoru nad IChP. (IVC)
van der Linden 2016 <sup>80</sup>	Niemcy	Cały kraj <sup>77</sup>	921 przypadków IChP w populacji w wieku < 2 lata	3+1	10 lat (VII 2006 - VI 2015)	5 lat (VII 2010 - VI 2015)	XII 2009	Badanie kliniczno-kontrolne (III E)
Weinberger 2018 <sup>81</sup>	Niemcy	Cały kraj	80-96 <sup>^</sup> przypadków IChP w populacji dzieci w wieku < 16 lat w sezonie 2015/2016	3+1	19,5 roku (I 1997 - VI 2016)	6 sezonów (2010/2011-2015/2016)	XII 2009	Retrospektywne badanie kohortowe (III D)
Gisselsson-Solen 2017 <sup>82</sup>	Szwecja	Cały kraj	Ok 2800 wizyt ambulatoryjnych z powodu OZUŚ na 100 tys. dzieci w wieku < 5 lat w 2014 roku	2+1	10 lat (2005-2014)	5 lat (2010-2014)	2010 <sup>†</sup>	Analiza wyników rejestru. (IVC)
Naucler 2017 <sup>83</sup>	Szwecja	Cały kraj <sup>^^</sup>	16 992 przypadków IChP w całej badanej populacji w tym 635 przypadków w populacji dzieci w wieku < 5 lat	2+1	12 lat (2005-2016)	4 lata (2013-2016)	2010 <sup>^^</sup>	Retrospektywne badanie kohortowe (III D)
Andrews 2019 <sup>84</sup>	Wielka Brytania	Anglia, Walia i Irlandia Północna <sup>5</sup>	706 przypadków IChP w populacji dzieci w wieku < 5 lat do października 2013 roku i 3421 przypadków IChP w populacji dzieci w wieku ≤ 12 lat do czerwca 2018 roku	2+1	12 lat (IX 2006 - VI 2018)	8 lat (IV 2010 - VI 2018)	IV 2010	Badanie kliniczno-kontrolne (III E)

Badanie	Państwo	Zasięg terytorialny badania	Przypadki zidentyfikowane w okresie obserwacji	Schemat szczepienia	Całkowity okres obserwacji	Okres obserwacji po wprowadzenia szczepienia PCV-13	Rok wprowadzenia PCV-13 do powszechnych szczepień	Metoda badania (wg AOTMiT)*
Ladhani 2018 <sup>85</sup>	Wielka Brytania	Anglia i Walia	90 tys. IChP potwierdzonych laboratoryjnie w populacji ogólnej	2+1	16 lat (2000/2001-2016/2017)	6 lat (2010/2011 - 2016 /2017)	IV 2010	Prospektywne kohortowe z historyczną grupą kontrolną (III C)
Oligbu 2017 <sup>86</sup>	Wielka Brytania	Anglia i Walia	3146 przypadków IChP w tym 150 zakończonych zgonem w populacji w wieku < 5 lat	2+1	8 lat (IX 2006 - IX 2014)	4 lata (IV 2010 - IX 2014)	IV 2010	Analiza wyników programu narodowego nadzoru nad IChP. (IVC)
Oligbu 2019 <sup>87</sup>	Wielka Brytania	Anglia i Walia	1 611 przypadków ZOMR spowodowanych przez <i>S. pneumoniae</i> w populacji dzieci w wieku < 5 lat	2+1	16 lat (VII 2000 - VI 2016)	6 lat (VII 2010 - VI 2016)	IV 2010	Analiza wyników programu narodowego nadzoru nad IChP. (IVC)
Thorrington 2018 <sup>88</sup>	Wielka Brytania	Anglia	30 tys. hospitalizacji z powodu CAP, 8 tys. posocznica, i AOM 409 tys. spowodowanych <i>S. pneumoniae</i> w populacji ogólnej	2+1	11 lat (IV 2004 - III 2015)	5 lat (IV 2010 - III 2015)	IV 2010	Analiza wyników rejestru. (IVC)
D'Ancona 2015 <sup>89</sup>	Włochy	7 regionów Włoch, stanowiących 43% populacji kraju	4975 przypadków IChP	2+1 <sup>90</sup>	7 lat (I 2008 - XI 2014)	4 lata (2010 - 2014)	2012 <sup>††</sup>	Analiza wyników programu narodowego nadzoru nad IChP. (IVC)
<b>Badania przeprowadzone na terenie Ameryki Północnej</b>								
Greenhow 2017 <sup>91</sup>	Stany Zjednoczone	Zintegrowane konsorcjum opieki medycznej Kaiser Permanente Northern California (KPNC; 12 mln ubezpieczonych)	538 przypadków bakteriami w populacji dzieci w wieku < 36 mies.	3+1	17 lat (IX 1998 - VIII 2014)	4 lata (VI 2010 - VIII 2014)	VI 2010	Retrospektywne badanie kohortowe (III D)

Badanie	Państwo	Zasięg terytorialny badania	Przypadki zidentyfikowane w okresie obserwacji	Schemat szczepienia	Całkowity okres obserwacji	Okres obserwacji po wprowadzenia szczepienia PCV-13	Rok wprowadzenia PCV-13 do powszechnych szczepień	Metoda badania (wg AOTMiT)*
Jacobs 2017 <sup>92</sup>	Stany Zjednoczone	Cały kraj	10,5 tys. ZOMR spowodowanego przez <i>S. pneumoniae</i> w populacji ogólnej	3+1	7 lat (2008-2014)	4,5 roku (VI 2010 - 2014)	VI 2010	Analiza wyników rejestru. (IVC)
Kawai 2018 <sup>96</sup>	Stany Zjednoczone	Cały kraj	Ok. 24 tys. wizyt ambulatoryjnych z powodu ZUŚ w populacji dzieci w wieku < 18 lat	3+1	18 lat (1997-2014)	4 lata (2010 - 2014)	VI 2010	Analiza wyników rejestru. (IVC)
Moore 2016 <sup>94</sup>	Stany Zjednoczone	Regiony objęte aktywnym monitorowaniem bakteriologicznym <sup>95</sup> ( <i>Active Bacterial Core Surveillance, ABCs</i> ; 3,8 mln dzieci w wieku < 5 lat)	722 przypadków IChP i 2991 przypadków kontrolnych w populacji dzieci w wieku < 5 lat	3+1	4 lata (V 2010 - V 2014)	4 lata (V 2010 - V 2014)	VI 2010	Badanie kliniczno-kontrolne (IIIE)
Wiese 2019 <sup>95</sup>	Stany Zjednoczone	Stan Tennessee (kohorta urodzeniowa 45 tys. w roku 2013/2014)	619 tys. przypadków ZUŚ w populacji dzieci < 2 lata w całym okresie obserwacji	3+1	9 lat (2006-2014)	4 lata (2010 - 2014)	VI 2010	Analiza wyników rejestru. (IVC)

Badanie	Państwo	Zasięg terytorialny badania	Przypadki zidentyfikowane w okresie obserwacji	Schemat szczepienia	Całkowity okres obserwacji	Okres obserwacji po wprowadzeniu szczepienia PCV-13	Rok wprowadzenia PCV-13 do powszechnych szczepień	Metoda badania (wg AOTMiT)*
<p>*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne AOTMiT 2016.</p> <p><sup>Δ</sup> aktywny nadzór epidemiologiczny nad IChP w ramach sieci Streptococcus pneumoniae Invasive Disease network (SpIDnet) finansowanej przez Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC)</p> <p><sup>ΔΔ</sup> PCV-13 i PCV-10 jednocześnie stosowane w programie immunizacji dzieci do ukończenia 2. roku życia</p> <p><sup>†</sup> 3 lata w badaniu Harboe 2014 (I 2011 - XII 2013) i 4 lata w badaniu Sloetd 2016 b (2011-2014)</p> <p><sup>**</sup> w ramach nadzoru laboratoryjnego nad zakażeniami pneumokokowymi prowadzonego przez narodowe centrum referencyjne pneumokoków (<i>National Reference Centre for Pneumococci</i>, NRCP)</p> <p><sup>***</sup> na podstawie wyników programu aktywnego i biernego nadzoru nad IChP w Niemczech</p> <p><sup>^</sup> odpowiednio wg danych aktywnego nadzoru prowadzonego przez ogólnokrajową jednostkę IChP monitorowania rzadkich lub nagłych i nietypowych chorób dziecięcych (<i>Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen - ESPE</i>) oraz sieci wybiórczego nadzoru (<i>sentinel</i>) prowadzonego przez Instytut Roberta Kocha, zbierającej dane o chorobach zakaźnych raportowanych przez laboratoria w kraju (<i>PneumoWeb</i>)</p> <p><sup>†</sup> w latach 2010-2014 w pięciu regionach administracyjnych Szwecji stosowano wyłącznie PCV-13 natomiast w dziesięciu - PCV-10. W pozostałych regionach administracyjnych zmieniano PCV-10 na PCV-13 lub z PCV-13 na PCV-10.</p> <p><sup>^^</sup> w latach 2011-2015 w siedmiu regionach administracyjnych Szwecji stosowano wyłącznie PCV-10 (populacja 2,0 mln), w 4 regionach wyłącznie PCV-13 (populacja 2,8 mln). Pozostałe dziesięć regionów zmieniło PCV-10 na PCV-13 lub z PCV-13 na PCV-10.</p> <p><sup>§</sup> publikacja Andrews 2019 dotyczyła wyłącznie populacji Anglii</p> <p><sup>††</sup> W analizowanych regionach Włoch szczepienia PCV-13 były oferowane w ramach regionalnych, bezpłatnych programów szczepień przed wprowadzeniem powszechnego szczepienia.</p> <p><sup>§§</sup> W ramach programu aktywnego monitorowania bakteriologicznego (ang. <i>Active Bacterial Core Surveillance</i>, ABCs) prowadzonego przez Amerykańskie Centrum Kontroli Chorób Zakaźnych w Atlancie (CDC) na wybranych terytoriach i w wybranych stanach.</p> <p><sup>†††</sup> ang. <i>enhanced surveillance</i></p>								

### 4.7.3 Wiarygodność badań

Jakość badań kontrolowanych, ale bez randomizacji (kontrolowanych prób klinicznych bez randomizacji, badań kohortowych, badań kliniczno-kontrolnych) można ocenić za pomocą skali Newcastle-Ottawa Scale.<sup>96</sup> W ocenie obu typów badań uwzględnia się sposób doboru pacjentów oraz występujące czynniki zakłócające. Ponadto w ocenie badań kohortowych przeprowadza się ocenę efektów zdrowotnych a w badaniach kliniczno-kontrolnych ekspozycje na badany czynnik (patrz aneks 8.6.1 i 8.6.2).

Ocenić poddano odnalezione badania kohortowe, które przeprowadzono na terenie Wielkiej Brytanii (Ladhani 2018, III C wg AOMTiT), Szwecji (Naucler 2018, III D) i Niemiec (Weinberger 2018, III D). Badania kohortowe charakteryzowały się umiarkowaną i dobrą jakością i otrzymały od 6 do 8 punktów na 9 możliwych. Wszystkie z włączonych badań kliniczno-kontrolnych (III E wg AOTMiT) charakteryzowały się dobrą jakością i otrzymały po 8 punktów na 9 możliwych (8.18 i 8.19).

Tab. 65). Szczegółowa ocena badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych zamieszczono w odpowiednio aneksie i aneksie 8.18 i 8.19.

**Tab. 65. Podsumowanie oceny jakości badań kliniczno-kontrolnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale.**

Badanie	Doбір pacjentów	Czynniki zakłócające	Ekspozycja
Badania kohortowe			
Ladhani 2018	****	*	***
Naucler 2017	****	*	**
Weinberger 2018	****	-	**
Badania kliniczno-kontrolne			
Andrews 2019	****	*	***
van der Linden 2016	****	*	***
Moore 2016	****	*	***

### 4.7.4 Opis populacji

Opis populacji włączonej do poszczególnych badań obserwacyjnych zakwalifikowanych do przeglądu przedstawiono w Tab. 66. Jedenaście z włączonych badań dotyczyło populacji dzieci. Badania van der Linden 2016 i Wiesie 2016 dotyczyły wyłącznie najmłodszych dzieci w wieku < 2 lat. Pozostałe badania dotyczyły populacji ogólnej.

**Tab. 66. Populacje włączone do badań obserwacyjnych dotyczących efektywności szczepionki PCV-13.**

Badanie	Populacja w badaniach
<b>Badania obserwacyjne przeprowadzone na terenie Europy</b>	
Alari 2016	Osoby bez względu na wiek z potwierdzonym laboratoryjnie IChP spowodowanym przez <i>S. pneumoniae</i> .

Badanie	Populacja w badaniach
Andrews 2019	Grupa badana: dzieci w wieku < 5 lat u których wystąpiła IChP spowodowana serotypem szczepionkowym. Grupa kontrolna: dzieci w wieku < 5, u których wystąpiła IChP spowodowana przez serotypy inne niż zawarte w szczepionce PCV-13.
D'Ancona 2015	Osoby bez względu na wiek z IChP potwierdzoną laboratoryjnie.
Gisselsson-Solen 2017	Dzieci w wieku < 5 lat przyjęte z powodu OZUŚ, bez względu na etiologię w ramach opieki ambulatoryjnej.
Kawai 2018	Dzieci w wieku < 18 lat przyjęte z powodu OZUŚ, bez względu na etiologię w ramach opieki ambulatoryjnej.
La dhani 2018	Osoby bez względu na wiek z IChP potwierdzoną laboratoryjnie.
La domenou 2019	Dzieci w wieku < 14 lat z potwierdzonym laboratoryjnie IChP spowodowanym przez <i>S. pneumoniae</i> .
Naucler 2017	Osoby bez względu na wiek z IChP potwierdzoną laboratoryjnie.
Oligbu 2017	Dzieci w wieku < 5 lat z potwierdzonym laboratoryjnie IChP spowodowanym przez <i>S. pneumoniae</i> .
Oligbu 2019	Osoby bez względu na wiek z potwierdzonym laboratoryjnie IChP spowodowanym <i>S. pneumoniae</i> .
Ouldali 2018	Dzieci w wieku < 15 lat z potwierdzonym laboratoryjnie IChP spowodowanym przez <i>S. pneumoniae</i> .
Ouldali 2019	Dzieci w wieku < 15 lat zgłoszone na pediatryczny oddział ratunkowy z powodu zapalenia płuc, potwierdzonego radiologicznie.
Savulescu 2017	Dzieci w wieku < 5 lat z IChP potwierdzoną laboratoryjnie.
Slovted 2016 a, Slovted 2016b, Harboe 2014	Osoby bez względu na wiek z IChP potwierdzoną laboratoryjnie.
Thorrington 2018	Osoby bez względu na wiek hospitalizowane z powodu posocznicy, 247 oraz szpitalne 247o zapalenia płuc lub OZUŚ.
Van der Linden 2016	Dzieci w wieku < 2 lata z IChP potwierdzoną laboratoryjnie.
Weinberger 2018	Dzieci w wieku < 16 lat z IChP potwierdzoną laboratoryjnie.
<b>Badania obserwacyjne przeprowadzone na terenie Stanów Zjednoczonych</b>	
Greenhow 2017	Dzieci w wieku 3-36 mies. hospitalizowane z powodu bakteriemii.
Jacobs 2017	Osoby bez względu na wiek hospitalizowane z powodu IChP spowodowanym <i>S. pneumoniae</i> potwierdzonego laboratoryjnie.
Moore 2016	Dzieci w wieku 2-59 mies. z IChP potwierdzoną laboratoryjnie.
Wiese 2019	Dzieci w wieku < 2 lata z ostrym zapaleniem ucha środkowego.

#### 4.7.5 Opis punktów końcowych

W Tab. 67 zawarto wykaz punktów końcowych ocenianych w poszczególnych badaniach obserwacyjnych zakwalifikowanych do przeglądu. Większość badań dotyczyła efektywności szczepionki PCV-13 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej (9 badań) i zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych (7 badań). Ponadto w poszczególnych badaniach oceniano wpływ szczepienia na śmiertelność związaną z IChP (4 badania), zapalenie ucha środkowego (4 badania), bakteriemie/posocznice (3 badania) oraz pozaszpitalne zapalenie płuc (3 badania). Dokładne definicje dla pozaszpitalnego zapalenia płuc przyjęte w poszczególnych badaniach zestawiono w Tab. 68.



Tab. 67. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach obserwacyjnych dotyczących efektywności szczepionki PCV-13.

Badanie	IcHP	ZUŚ	Zapalenie płuc	ZOMR	Bakteriemia/posocznica	Śmiertelność związana z IcHP
<b>Badania przeprowadzone na terenie Europy</b>						
Alari 2016				X		
Andrews 2019	X					
D'Ancona 2015	X					
Gisselsson-Solén 2017		X				
Kawai 2018		X				
Ladhani 2018	X					
Ladomenou 2019				X		X
Naucler 2017	X					
Oligbu 2017						X
Oligbu 2019				X		
Ouldali 2018				X		X
Ouldali 2019			X			
Savulescu 2017	X					
Slovsted 2016 a, Slovsted 2016 b, Harboe 2014	X					X*
Thorrington 2018		X	X		X	
van der Linden 2016	X					
Weinberger 2018	X			X		
<b>Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych</b>						
Greenhow 2017					X	
Jacobs 2017				X		
Moore 2016	X		X	X	X	
Wiese 2019		X				
* oceniona wyłącznie w publikacji Harboe 2014						

Tab. 68. Definicje punktów końcowych dotyczących zapalenia płuc z badań obserwacyjnych odnoszących się do efektywności PCV-13.

Badanie	Punkty końcowe dotyczące zapalenia płuc
Ouldali 2019	Zapalenie płuc z konsolidacją potwierdzone radiologicznie, oceniane wg kryteriów WHO.*

	Zapalenie płuc spowodowane przez <i>S. pneumoniae</i> , potwierdzone radiologicznie i laboratoryjnie.
Thorrington 2018	Pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane przez <i>S. pneumoniae</i> (ICD-10 J13) oraz zapalenie płuc o nieznanym etiologii (ICD-10 J18).
Moore 2016	Inwazyjne zapalenie płuc spowodowane <i>S. pneumoniae</i> .
* kryteria rozpoznania pneumonii pneumokokowej opublikowane przez WHO <sup>97</sup>	

#### 4.7.6 Dodatkowe badania dotyczące efektywności praktycznej szczepienia PCV-13

Poniżej zestawiono dodatkowe dane dotyczące efektywności praktycznej PCV-13 opisane w badaniach niespełniających kryteriów włączenia. Niespełnienie kryterium włączenia dotyczyło okresu obserwacji krótszego niż 4 lata. Niemniej jednak badania te stanowią analizy przeprowadzone na podstawie wysokiej jakości danych zbieranych w ramach aktywnego nadzoru nad IChP lub rejestrów szpitalnych i dostarczają dowodów dotyczących efektywności praktycznej PCV-13 w zapobieganiu nieinwazyjnym zakażeniom pneumokokowym u dzieci tj. zapaleniu ucha środkowego oraz pozaszpitalnego zapalenia płuc.

Dodatkowe 3 badania obserwacyjne dotyczące efektywności praktycznej PCV-13 w zapobieganiu zapaleniu płuc uwzględnione w analizie:

- badanie Griffin 2014,<sup>102</sup> które dotyczyło analizy częstości hospitalizacji z powodu zapalenia płuc w populacji dzieci w wieku < 2 lata, pochodzących z rejestru opieki szpitalnej na terenie stanu Tennessee w Stanach Zjednoczonych w okresie 1998-2012;
- badanie Greenberg 2015,<sup>104</sup> będące prospektywnym badaniem kohorowym przeprowadzonym na terenie Izraela, w którym oceniono wpływ wprowadzenia szczepień przeciwko pneumokokom na występowanie pęcherzykowego zapalenia płuc (potwierdzonego radiologicznie, wymagającego wizyty ostrodyżurowej lub hospitalizacji) u dzieci do 5. roku życia;
- badanie Berglund 2014,<sup>98</sup> w którym analizowano częstość zapalenia płuc z jakiegokolwiek przyczyny wg kryteriów diagnostycznych ICD-10 (J12-18) w populacji dzieci w wieku < 2 lata na terenie Szwecji. Od roku 2010 poszczególne regiony Szwecji mogły niezależnie decydować, która ze szczepionek zastąpi PCV-7 w obowiązkowych programach szczepień. W badaniu porównano zapadalność w regionach stosujących szczepionkę PCV-13 z regionami, w których stosowano szczepionkę PCV-10. Szczepionkę PCV-7 zastąpiła PCV-13 w 6 regionach Szwecji, które stanowią 51% populacji kraju.

Dodatkowe 4 badania obserwacyjne dotyczące efektywności praktycznej PCV-13 w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego uwzględnione w analizie:

- badanie Pichichero 2018,<sup>100</sup> przeprowadzone na terenie Stanów Zjednoczonych po zarejestrowaniu szczepionki PCV-13 i wprowadzeniu jej na rynek (ang. *postmarketing study*), które dotyczyło efektywności szczepienia PCV-13 w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha spowodowanego przez *S. pneumoniae* w populacji dzieci w wieku ≤ 30 mies.;

- prospektywne badanie kohortowe Ben-Shimol 2014<sup>103</sup> dotyczące częstości zapaleń ucha środkowego u dzieci w wieku < 2 lat, przeprowadzone na terytorium południowego Izraela. Wszystkie przypadki ZUS opisane w badaniu wymagały posiewu płynu z ucha środkowego, co umożliwiło ocenę etiologii zakażenia i wpływu szczepień na zapadalność na pneumokokowe zapalenie ucha środkowego z uwzględnieniem poszczególnych serotypów;
- niekontrolowane, prospektywne badanie obserwacyjne Kaplan 2015,<sup>101</sup> przeprowadzone na terenie Stanów Zjednoczonych, dotyczącego zakażeń zapalenia ucha środkowego i wyrostka sutkowatego z uwzględnieniem etiologii zakażenia w populacji dzieci hospitalizowanych w ramach 8 ośrodków zrzeszonych w *US Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Group*. Izolaty zbierano w okresie 3-letnim od 2011 do 2013 roku czyli po wprowadzeniu powszechnego szczepienia przeciwko pneumokokom w Stanach Zjednoczonych;
- retrospektywne badanie kohortowe Lau 2015,<sup>99</sup> zaprojektowane w celu oszacowania zapalności na zapalenie ucha środkowego na podstawie krajowych danych dotyczących podstawowej opieki zdrowotnej w okresie od 2002 do 2012 roku w Wielkiej Brytanii.

W Tab. 69 zestawiono charakterystykę dodatkowych badań dotyczących efektywności praktycznej szczepienia PCV-13, które zostały uwzględnione w analizie. Ponieważ badania nie spełniały kryterium kwalifikacji do przeglądu ze względu na zbyt krótki okres obserwacji po wprowadzeniu szczepionki PCV-13, metodę badań wg AOTMiT przedstawiono jedynie informacyjnie i odstępiono od oceny jakości badań wg skali NOS.

Tab. 69. Dodatkowe badania obserwacyjne uwzględnione w analizie efektywności praktycznej PCV-13.

Badanie	Państwo	Zasięg terytorialny badania	Przypadki zidentyfikowane w okresie obserwacji	Schemat szczepienia	Całkowity okres obserwacji	Okres obserwacji po wprowadzeniu szczepienia PCV-13	Rok wprowadzenia PCV-13 do powszechnych szczepień	Metoda badania (wg AOTMiT)*
<b>Badania przeprowadzone na terenie Europy</b>								
Berglund 2014 <sup>98</sup>	Szwecja	Cały kraj	37 553 przypadki zapalenia płuc z jakiegokolwiek przyczyny w populacji dzieci < 2 lata	2+1	15 lat (I 1998 - XII 2012)	3 lata (I 2010 -XII 2012)	2010 <sup>†</sup>	Analiza wyników rejestru. (IVC)
Lau 2015 <sup>99</sup>	Wielka Brytania	Cały kraj	240 419 przypadków OZUS stwierdzonych u 106 709 dzieci w wieku < 10 lat	2+1	11 lat (I 2002 - XII 2012)	1 rok okresu przejściowego (IV 2010 - III 2011) i 1,8 roku po wprowadzeniu szczepionki (IV 2011 - XII 2012)	IV 2010	Retrospektywne badanie kohortowe (III D)**
<b>Badania przeprowadzone na terenie Ameryki Północnej</b>								
Pichichero 2018 <sup>100</sup>	Stany Zjednoczone	7 ośrodków w Rochester	239 i 348 dzieci w wieku < 30 mies. włączonych do kohorty odpowiednio PCV-13 i PCV-7	3+1	3 lata (IX 2010 - IX 2013)	3 lata (IX 2010 - IX 2013)	VI 2010	Prospektywne badanie kohortowe (III C) †
Kaplan 2015 <sup>101</sup>	Stany Zjednoczone	8 szpitali pediatrycznych w ramach <i>US Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Group</i>	392 izolatów pobranych z ucha środkowego lub wyrostka sutkowatego dzieci (mediana wieku 1,4 - 1,6 lat)	3+1	3 lata (I 2011 - XII 2013)	3 lata (I 2011 - XII 2013)	VI 2010	Analiza wyników rejestrów szpitalnych (IV)
Griffin 2014 <sup>102</sup>	Stany Zjednoczone	Szpitale pediatryczne w stanie Tennessee (populacja ogólna w 2012 6,5 mln)	14,5/1000 hospitalizacji z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc w populacji dzieci w wieku < 2 lata	3+1	15 lat (I 1998 - XII 2012)	2,5 roku (VI 2010 - XII 2012)	VI 2010	Analiza wyników rejestrów szpitalnych (IV)
<b>Badania przeprowadzone na terenie Azji</b>								

Badanie	Państwo	Zasięg terytorialny badania	Przypadki zidentyfikowane w okresie obserwacji	Schemat szczepienia	Całkowity okres obserwacji	Okres obserwacji po wprowadzenia szczepienia PCV-13	Rok wprowadzenia PCV-13 do powszechnych szczepień	Metoda badania (wg AOTMiT)*
Ben-Shimol 2014 <sup>108</sup>	Izrael	Południowy Izrael. Dane z 1 ośrodka, w którym rodzi się > 95% dzieci z regionu	6122 epizodów ZUS w populacji dzieci w wieku < 2 lata	2+1	9 lat (VII 2004 - VI 2013)	3 lata (XI 2010 - VI 2013)	XI 2010	Prospektywne badanie kohortowe (III C) <sup>†</sup>
Greenberg 2015 <sup>104</sup>	Izrael	Południowy Izrael. Dane z 1 ośrodka, w którym rodzi się > 95% dzieci z regionu.	10 142 przypadków pęcherzykowego pozaszpitalnego zapalenia płuc w populacji dzieci w wieku < 5 lat	2+1	11 lat (VII 2002 - VI 2013)	3 lata (XI 2010 - VI 2013)	XI 2010	Prospektywne badanie kohortowe (III C) <sup>††</sup>

\*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne AOTMiT 2016.  
<sup>†</sup> 6 z 21 regionów Szwecji wprowadziło szczepienie PCV-13 do kalendarza szczepień, w pozostałych wprowadzono szczepionkę 10-walentną, 6 regionów, w których stosuje się szczepienie PCV-13 odpowiada 51% populacji szczepionych dzieci  
<sup>\*\*</sup> na podstawie danych z rejestru IMS Health  
<sup>††</sup> na podstawie danych zbieranych prospektywnie w ramach 7 ośrodków prywatnej opieki medycznej w Rochester w Stanach Zjednoczonych  
<sup>†</sup> na podstawie danych z aktywnego nadzoru bakteriologicznego nad IChP  
<sup>††</sup> na podstawie danych z rejestru szpitalnego

## 4.7.7 Analiza efektywności praktycznej

Poniżej podsumowano wyniki odnalezionych badań obserwacyjnych dotyczących efektywności praktycznej PCV-13, w których opisano wpływ masowych szczepień na zapadalność na IChP, w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i bakteriemię/posocznicę, hospitalizację z powodu zapalenia płuc oraz na zapalenie ucha środkowego.

### 4.7.7.1 Inwazyjna choroba pneumokokowa

Dane dotyczące efektywności praktycznej PCV-13 w zapobieganiu IChP pochodziły z 9 badań obserwacyjnych przeprowadzonych na terenie Europy (8 badań) i Stanów Zjednoczonych (1 badanie). Jedno z pośród włączonych badań przeprowadzonych w Europie dotyczyło analizy wyników nadzoru epidemiologicznego prowadzonego w ramach międzynarodowej sieci SpiDnet, finansowanej przez ECDC (Savulescu 2017).

#### ***Efektywność szczepienia PCV-13 wobec wszystkich serotypów szczepionkowych***

W większości badań wykazano, że po wprowadzeniu szczepionki PCV-13 względem okresu gdy stosowano szczepienie PCV-7 lub brak szczepienia przeciwko pneumokokom nastąpiło istotne zmniejszenie zapadalności na IChP spowodowanej przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae*. Efektywność szczepienia PCV-13 oszacowano na od 77% (95% CI: -193; 98) w populacji dzieci w wieku < 5 lat w Danii (Slotved 2016b) do 88% w populacji dzieci w wieku < 5 lat w Wielkiej Brytanii (Ladhani 2018) (Tab. 71). W badaniach kliniczno-kontrolnych efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotypy szczepionkowe była bardzo wysoka i wyniosła od 86,0% (75,5; 92,3) w badaniu przeprowadzonym na terenie Stanów Zjednoczonych (Moore 2016) do 92,0% (81,7; 96,7) w badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii (Andrews 2019) (Tab. 70).

W odnalezionych badaniach obserwacyjnych zastąpienie szczepienia PCV-7 szczepionką PCV-13 wiązało się z utrzymaniem redukcji zapadalności na IChP z powodu serotypów wspólnych dla obu szczepionek w populacji dzieci w wieku < 5 lat (porównaj Ryc. 60, Ryc. 61). Po wprowadzeniu szczepień za pomocą PCV-13 odnotowano istotną statystycznie redukcję zapadalności na IChP spowodowaną serotypami wspólnymi z PCV-7 na poziomie od 88% (95% CI: 80; 93) względem okresu gdy stosowano szczepionkę 7-walentą w 5 krajach raportujących do SpiDnet (Savulescu 2017) do 98% (95% CI: 79; 100) względem okresu gdy nie obowiązywały szczepienia przeciwko pneumokokom w Szwecji (Naucler 2017).

#### ***Efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej serotypami zawartymi w PCV-13 a nie zawartymi w PCV-7 (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A)***

Efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP powodowaną przez serotypy zawarte w PCV-13 a nie znajdujące się w PCV-7 (tj. serotypy 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) w badaniach kliniczno-kontrolnych oszacowano na od 87,0% (95% CI: 76,7; 93,1) w populacji dzieci w wieku < 5 lat (Moore 2016) do 90% (95% CI: 54 to 98) w populacji dzieci w wieku < 2 lata (Van der Linden 2016) (Tab. 70).

Redukcja zapadalności na IChP spowodowaną serotypami 1, 5, i 7F łącznie była bardzo wysoka i po wprowadzeniu PCV-13 wyniosła od 79% (95% CI: 54; 89) wg danych z 5 państw raportujących do SpiDnet (Savulescu 2017) do 100% (95% CI: 27; 100) w badaniu przeprowadzonym na terenie Szwecji (Naucler 2017).

Efektywność PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej serotypami 3, 6A i 19A łącznie różniła się pomiędzy badaniami i była na poziomie od ok. 56% (95% CI: 36; 72) w 4. roku od wprowadzenia szczepień PCV-13 wg danych z 5 państw raportujących do SpiDnet (Ryc. 58, Savulescu 2017) do 87% (95% CI: 21; 98) w Szwecji (Naucner 2017) (Tab. 71).

#### **Efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej serotypami zawartymi wyłącznie w PCV-13 (3, 6A i 19A)**

W badaniach obserwacyjnych przeprowadzonych na terenie Danii, Szwecji i Wielkiej Brytanii oraz w badaniach kliniczno-kontrolnych przeprowadzonych na terenie Niemiec, Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych oszacowano efektywność szczepienia PCV-13 wobec pojedynczych serotypów *S. pneumoniae*.

Wprowadzenie szczepienia PCV-13 skutkowało istotnym zmniejszeniem zapadalności na IChP spowodowaną przez serotyp 19A w populacji dzieci w wieku < 5 lat na poziomie od 87% (95% CI: 66; 94) w Wielkiej Brytanii do 100% w Szwecji (Tab. 71). W badaniach kliniczno-kontrolnych efektywność szczepienia PCV-13 wyniosła od 84,2% (95% CI: 51,6; 94,9) w badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii (Andrews 2019) do 88% (95% CI: 25 to 99) w badaniu przeprowadzonym w Niemczech (Tab. 70).

Szczepienie PCV-13 wiązało się ze zmniejszeniem zapadalności na IChP spowodowanej serotypem 6A o 100% (95% CI: 59; 100) w populacji dzieci w wieku < 5 lat w Wielkiej Brytanii (Ladhani 2017), względem okresu gdy stosowana była szczepionka PCV-7. Podobnie w Szwecji w populacji dzieci w wieku < 5 lat odnotowano 100%-ową redukcję zapadalności, jednak różnica nie była istotna statystycznie (Tab. 71). Podobnie w badaniu przeprowadzonym na terenie Danii w latach 2011-2013 odnotowano 100% redukcję przypadków spowodowanych przez serotyp 6A w populacji dzieci w wieku < 2 lata.<sup>65</sup> W badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym w Niemczech efektywność PCV-13 w zapobieganiu IChP wywołanej serotypem 6A oszacowano na 84%, jednak ze względu na zbyt małą liczbę przypadków IChP przedział ufności dla oszacowania miał szeroki zakres (95% CI: 9% -224; 100; Tab. 70).

Dane dotyczące efektywności PCV-13 w zapobieganiu IChP wywołanej serotypem 3 nie są spójne w odnalezionych badaniach obserwacyjnych. W badaniach przeprowadzonych w Danii, Szwecji i Wielkiej Brytanii nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w redukcji zapadalności na IChP spowodowanej serotypem 3 w populacji dzieci w wieku < 5 lat (Tab. 71). Jednocześnie w Danii nie odnotowano przypadków IChP wywołanych serotypem 3 w populacji dzieci w wieku < 5 lat w okresie od 2013 do 2016 roku (Ryc. 59). W badaniach kliniczno-kontrolnych istotną statystycznie efektywność PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej serotypem 3 wykazali wyłącznie Moore i wsp. (2016) w populacji dzieci w wieku < 5 lat zaszczepionych co najmniej jedną dawką szczepionki (VE=79,5%; 95% CI: 30,3; 94,8; Tab. 71). Andrews i wsp. (2019) oszacowali, że PCV-13 zapewniała pewien poziom protekcji przeciwko IChP spowodowanej serotypem 3 w 2. roku życia na poziomie około 72,2% (95%CI: -19; 93,5), która zanika w kolejnych latach, a efekt ten nie został uchwycony w głównej analizie efektywności szczepionki PCV-13.<sup>64</sup>

#### **Efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotyp 6C (niezawarty w PCV-13) reagujący krzyżowo z 6A**

Szczepionka PCV13 nie zawiera serotypu 6C wobec czego nie ma wskazania do stosowania w profilaktyce IChP wywołanej przez ten serotyp. W badaniu kohortowym przeprowadzonym

na terenie Wielkiej Brytanii (Ladhani 2018) wykazano jednak, że po wprowadzeniu powszechnego szczepienia PCV-13 nastąpiła redukcja zapadalności na IChP spowodowanej przez serotyp 6C w populacji dzieci w wieku < 5 lat o 24% (95% CI: -298; 86).<sup>85</sup> W badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii (Andrews 2019) efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotyp 6C oszacowano na 94,3% (64,9; 99,1). W innym badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym na terenie Stanów Zjednoczonych (Moore 2016) oszacowanie efektywności PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotyp 6C nie było możliwe ze względu na zbyt małą liczbę przypadków powodowanych przez ten serotyp.

### **Efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej jakimkolwiek serotypem *S. pneumoniae***

Zapadalność na IChP wywołaną przez jakikolwiek serotyp *S. pneumoniae* w populacji dzieci w wieku < 5 lat była istotnie niższa względem okresu gdy niestosowano szczepień przeciwko pneumokokom lub gdy stosowano szczepionkę PCV-7 (Ryc. 58, Ryc. 60, Ryc. 61). W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii (Ladhani 2018) po 6-7 latach od wprowadzenia PCV-13 do powszechnych szczepień redukcja zapadalności na IChP powodowanej przez jakikolwiek serotyp *S. pneumoniae* w populacji w wieku < 2 lata i 2-4 lata była wysoka i wyniosła odpowiednio 72% (65; 77) i 74% (64; 81) względem okresu gdy nie stosowano szczepień przeciwko pneumokokom. Podobnie istotnie statystycznie mniejszą zapadalność na IChP spowodowaną przez jakikolwiek serotyp *S. pneumoniae* w populacji dzieci w wieku < 2 lata i 2-4 lata odnotowano względem okresu gdy stosowano PCV-7 odpowiednio o 36% (95% CI: 18; 49) i 48% (95% CI: 27; 63).

**Efektywność szczepienia PCV-13 w zmniejszaniu zapadalności IChP bez względu na serotyp *S. pneumoniae* różniła się pomiędzy poszczególnymi badaniami i wyniosła od 23% (95% CI: 8; 35) w populacji dzieci w wieku 0-1 lat w Niemczech (Weinberger 2018) do 76% (95% CI: 57; 86) w populacji dzieci w wieku 0-4 lata w Szwecji (Naucleer 2017) (**



Tab. 72). Na podstawie danych nadzoru epidemiologicznego z 5 państw raportujących do SpiDNet wykazano, że w 4. roku od wprowadzenia masowych szczepień za pomocą PCV-13 nastąpiła redukcja zapadalności na IChP bez względu na serotyp *S. pneumoniae* w populacji dzieci w wieku < 5 lat o ok. 54% (95% CI: 45; 62) względem okresu gdy nie stosowano masowych szczepień przeciwko pneumokokom i o ok. 45% (95% CI: 19; 59) względem okresu gdy obowiązywały szczepienia PCV-7 (Ryc. 58).

### **Efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotypy nieszczepionkowe**

Po wprowadzeniu powszechnego szczepienia PCV 13, odnotowano zwiększenie zapadalności na IChP spowodowaną przez serotypy nieszczepionkowe zarówno względem okresu gdy nie obowiązywały szczepienia przeciwko pneumokokom oraz gdy stosowana była szczepionka PCV-7 (Tab. 73, Ryc. 58. B., Ryc. 60).

### **Efektywność szczepienia PCV-13 w porównaniu z PCV-10**

Naucner i wsp. (2017) w badaniu kohortowym przeprowadzonym na podstawie danych nadzoru epidemiologicznego w Szwecji dokonali oceny wpływu wprowadzenia szczepień masowych przeciwko pneumokokom na zapadalność na IChP w zależności od zastosowanej szczepionki. Od 2010 roku każdy z regionów administracyjnych Szwecji niezależnie podejmował decyzję o immunizacji dzieci szczepionką 10-walentą lub 13-walentą. Szczepionkę PCV-13 stale stosowano do immunizacji dzieci w 4 regionach, natomiast PCV-10 w 7. W regionach stosujących wyłącznie PCV-10 w populacji dzieci w wieku < 5 lat stwierdzono istotne zmniejszenie zapadalności na IChP spowodowanej przez (Tab. 74):

- jakikolwiek serotyp *S. pneumoniae*;
- serotypy zawarte w PCV-7 oraz;
- serotyp 7F.

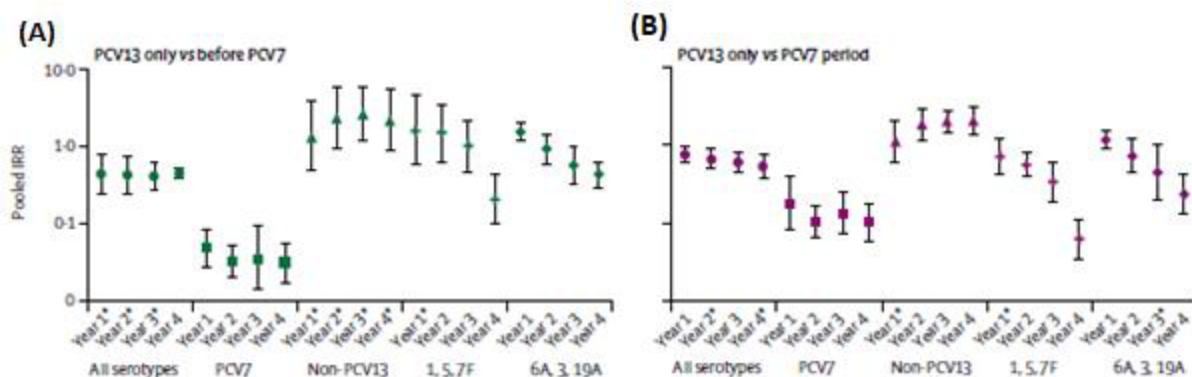
Ponadto szczepienie PCV-10 nie zmniejszyło istotnie zapadalności na IChP spowodowanej przez serotypy 1, 6A, 19A łącznie, oraz każdy z tych serotypów oddzielnie. Zapadalność na IChP spowodowaną serotypem 19A w populacji dzieci w wieku < 5 lat wzrosła o 67% (95% CI: -780; 68) względem okresu gdy stosowano wyłącznie PCV-7 z poziomu 0,7/100 tys. do 1,1/100 tys.

Naucner i wsp. dokonali porównania zmiany współczynników zapadalności (IRR) na IChP pomiędzy regionami stosującymi PCV-13 i PCV-10. W populacji dzieci w wieku 0-4 lata wykazano większą redukcję zapadalności w regionach stosujących PCV-13 w porównaniu z regionami stosującymi PCV-10 względem zapobiegania IChP powodowanej przez jakikolwiek serotyp, serotypy zawarte w PCV-7, serotypy 3, 6A i 19A łącznie oraz nieszczepionkowe serotypy *S. pneumoniae*, ale nie osiągnięto znamienności statystycznej (Tab. 74).

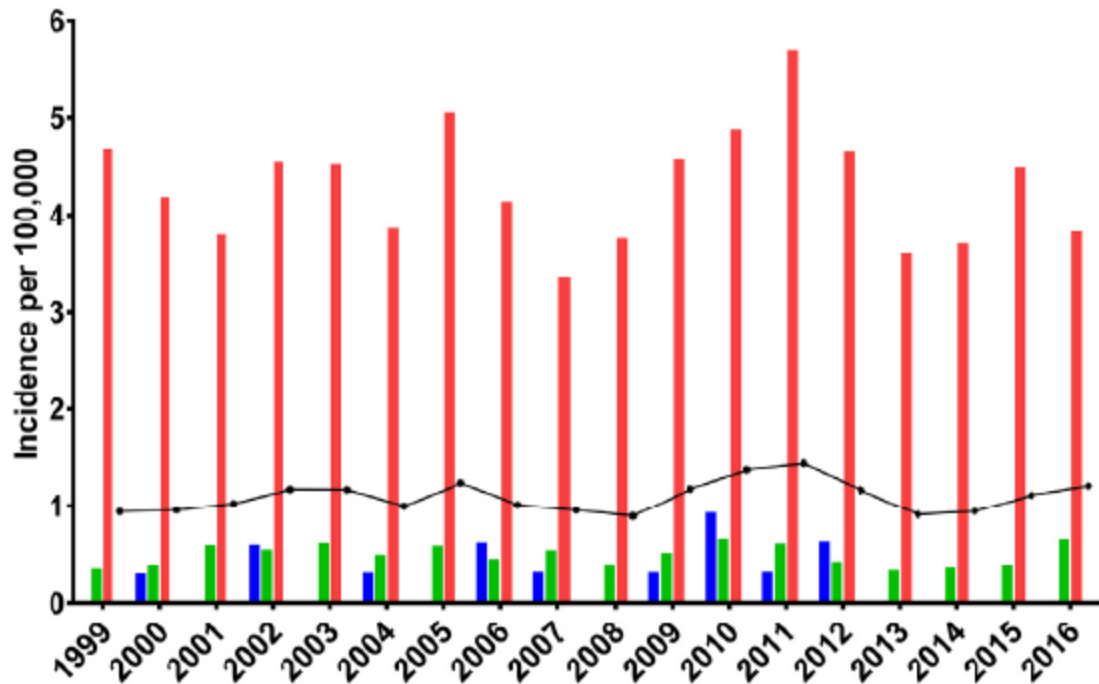
Prezentowane przez Naucner i wsp. (2017) **porównanie efektywności szczepienia PCV-13 z PCV-10 obarczone jest ograniczeniami metodologicznymi i należy je interpretować z dużą ostrożnością.**<sup>105</sup> W publikacji Naucner 2017 IChP spowodowaną przez serotypy nieszczepionkowe zdefiniowano jako serotypy niewystępujące w PCV-13, bez względu na to czy dane pochodziły z regionów stosujących PCV-10 czy PCV-13. Na tej podstawie Naucner i wsp. oszacowali, że w regionach stosujących PCV-10 nastąpiło 0,82-razy mniejszy wzrost liczby serotypów nieszczepionkowych w porównaniu z regionami stosującymi PCV-13. Gdyby uwzględniono serotypy nieszczepionkowe odpowiednio dla danej szczepionki, wówczas w regionach

stosujących PCV-10 odnotowano by 1,32-rza większy wzrost serotypów nieszczepionkowych w porównaniu z regionami stosującymi PCV-13 co wynikałoby przede wszystkim z 3,67-krotnego wzrostu częstości występowania serotypu 19A w regionach stosujących PCV-10.<sup>105</sup> Serotyp 19A nie występuje bowiem w szczepionce PCV-10. Ponadto przeprowadzając porównanie efektywności PCV-13 z PCV-10 autorzy publikacji nie korygowali nierównowagi czynników wpływających na ryzyko wystąpienia IChP takich jak częstość współistniejących chorób w danej populacji, dostęp do opieki szpitalnej, stosowania antybiotyków oraz samej wrażliwości systemu nadzoru nad IChP w danym regionie. W badaniu oszacowanie efektów szczepienia PCV-13 i PCV-10 przeprowadzono na dwóch poziomach - na poziomie pacjenta i oraz pomiędzy regionami. Nie przeprowadzono wielowymiarowej analizy by oszacować korelacje pomiędzy poszczególnymi regionami co prawdopodobnie wynikało z dysproporcji liczby regionów, w których stosowano PCV-13 względem regionów stosujących PCV-10 (4 regiony w porównaniu do 7).<sup>105</sup>

**Ryc. 58. Skumulowany wskaźnik współczynników za padalności na IChP w populacji dzieci w wieku < 5 lat po wprowadzeniu szczepienia PCV-13 w państwach zrzeszonych w SpiDNet (Francja, Irlandia, Norwegia, Hiszpania i Szkocja) w porównaniu z okresem: (A) przed wprowadzeniem szczepień przeciwko pneumokokom oraz (B) w porównaniu z okresem po wprowadzeniu szczepienia PCV-7 (B) (za Savulescu 2017<sup>11</sup>).**

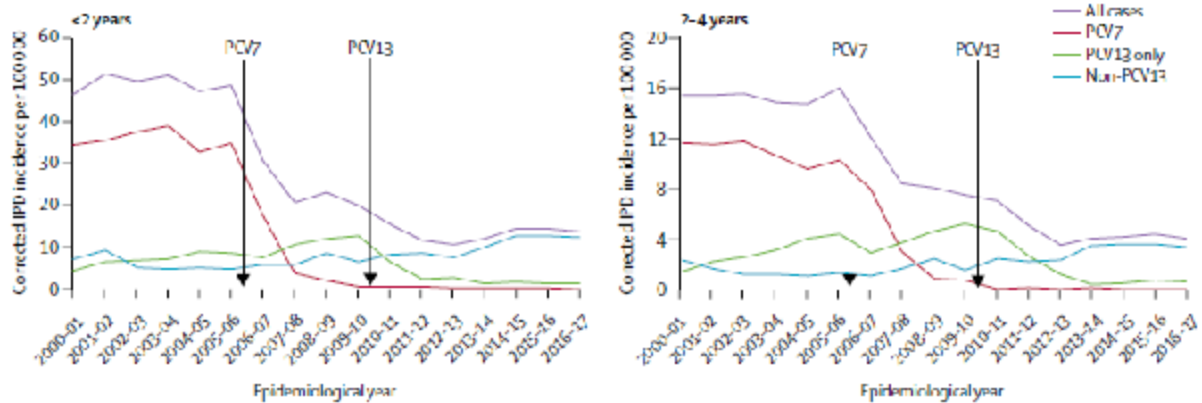


Ryc. 59. Zapadalność na IChP wywołaną przez serotyp 3 w Danii w latach 1999-2016 (za Slotved 2016b<sup>72</sup>).

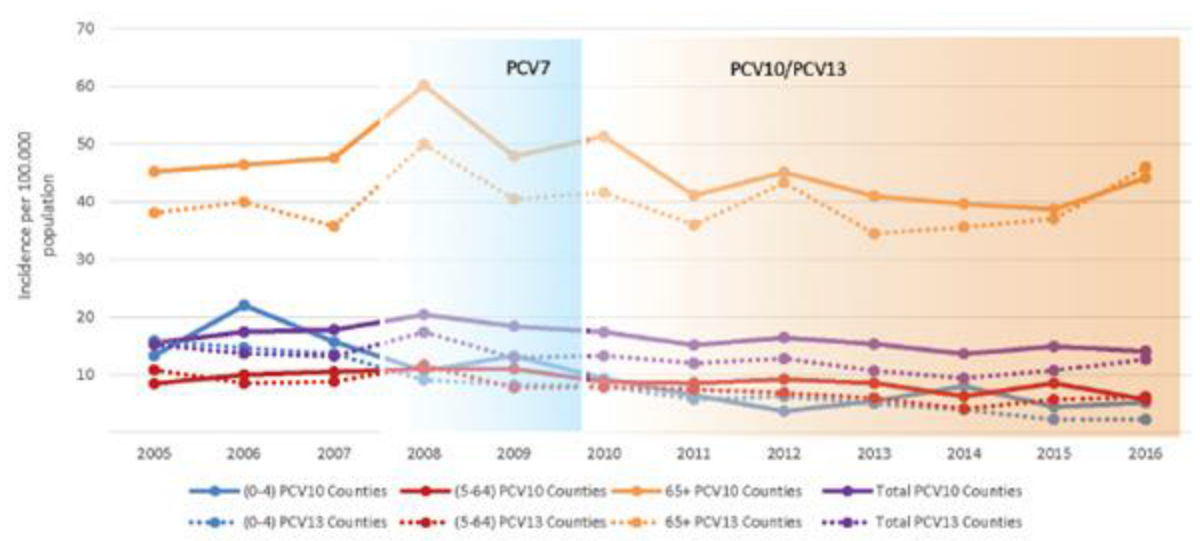


Niebieskie słupki - populacja w wieku 0-4 lat; zielone słupki - populacja w wieku 5-64 lat; czerwone słupki - populacja w wieku  $\geq 65$  lat; czarne punkty - ogólna zapadalność na IChP powodowaną przez serotyp 3.

Ryc. 60. Zapadalność na IChP w Anglii i Walii w latach 2000-2017 w populacji dzieci w wieku < 2 lata i 2-4 lata (za Ladhani 2018<sup>85</sup>).



Ryc. 61. Zapadalność na IChP bez względu na serotyp *S. pneumoniae* w Szwecji w regionach w zależności od stosowanej szczepionki przeciwko pneumokokom oraz grupy wiekowej w latach 2005-2016 (za Naucler 2017<sup>83</sup>).



Tab. 70. Efektywność praktyczna szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP po wprowadzeniu szczepienia w populacji dzieci do ukończenia 2. roku życia w badaniach kliniczno-kontrolnych włączonych do analizy.

Punkt końcowy	Andrews 2019 <sup>84</sup> (Wielka Brytania) dzieci w wieku < 12 lat	Van der Linden 2016 <sup>188</sup> (Niemcy) dzieci w wieku < 2 lata	Moore 2016 <sup>94</sup> (Stany Zjednoczone) dzieci w wieku < 5 lat
	Efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP po pełnym cyklu szczepienia 1-OR [%]		
	Po szczepieniu pełnym cyklem 2+1	Po szczepieniu pełnym cyklem 3+1	Po szczepieniu co naj- mniej jedną dawką w schemacie 3+1
IChP bez względu na se- rotyp <i>S. pneumoniae</i>	-	-	<b>60,2% (46,8; 70,3)</b>
IChP spowodowana sero- typami zawartymi w PCV-7	81,2% (-6,7; 96,7)	83% (-240 to 100)	Nie oszacowano*
IChP spowodowana sero- typami zawartymi w PCV-13	<b>92,0% (81,7; 96,7)</b>	<b>91% (61 to 99)</b>	<b>86,0% (75,5; 92,3)</b>
IChP spowodowana sero- typami występującymi tylko w PCV-13	-	<b>90% (54 to 98)</b>	<b>87,0% (76,7; 93,1)</b>
IChP spowodowana sero- typami występującymi tylko w PCV-13 + serotyp 6C†	<b>73,7% (31,1; 89,9)</b>	-	-
IChP spowodowana sero- typem 1	Nie oszacowano*	82% (-328 to 100)	Nie oszacowano*
IChP spowodowana sero- typem 3	** (-; 72)	63% (-393 to 97)	<b>79,5% (30,3; 94,8)</b>
IChP spowodowana sero- typem 6A	Nie oszacowano**	84% (-224 to 100)	Nie oszacowano*

ICHp spowodowana serotypem 6C†	<b>94,3 (64,9; 99,1)</b>	-	Nie oszacowano*
ICHp spowodowana serotypem 7F	Nie oszacowano*	32% (-8066 to 99)	<b>96,5% (82,7; 100)</b>
ICHp spowodowana serotypem 19A	<b>84,2% (51,6; 94,9)</b>	<b>88% (25 to 99)</b>	<b>85,6% (70,6; 93,5)</b>
ICHp spowodowana serotypami nieszczepionkowymi	-	-	30,0% (-2,5; 52,1)
† serotyp reagujący krzyżowo * zbyt mała liczba przypadków ICHp powodowanej określonym serotypem w grupie zaszczepionych/ niezaszczepionych ** nie odnotowano przypadków ICHp spowodowanych przez serotyp 6A w grupie zaszczepionych/niezaszczepionych			

Tab. 71. Zapadalność na IChP w zależności od serotypu *S. pneumoniae* i efektywność szczepienia PCV-13 w badaniach obserwacyjnych.

Badanie	Państwo	Wiek, lata	Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Przed wprowadzeniem szczepień p. pneumokokom		Po wprowadzeniu szczepionki PCV-7		Po wprowadzeniu szczepionki PCV-13		Efektywność szczepienia <sup>†</sup> 1-IRR [%] (95%CI) p-value	
				Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	PCV-13 vs PCV-7	PCV-13 vs brak szczepień
Badania przeprowadzone na terenie Europy											
Savulescu 2017	SpiDNet <sup>Δ</sup>	< 5 lat	Serotypy zawarte w PCV-7	-	-	-	-	-	-	88% <sup>‡</sup> (80; 93)	97% <sup>‡</sup> (94; 98)
Naucler 2017	Szwecja <sup>‡‡</sup>	< 5 lat	Serotypy zawarte w PCV-7	-	9,3 (5,6; 15,5)	-	6,3 (4,4; 8,9)	-	0,2 (0,0; 1,9)	<b>97%</b> <b>(69; 100)</b>	<b>98%</b> <b>(79; 100)</b>
Savulescu 2017	SpiDNet <sup>Δ</sup>	< 5 lat	1, 5, 7F	-	-	-	-	-	-	93% <sup>‡</sup> (88; 96)	79% <sup>‡</sup> (54; 89)
Naucler 2017	Szwecja <sup>‡‡</sup>	< 5 lat	1, 5, 7F	-	1,2 (0,3; 4,9)	-	1,0 (0,4; 2,4)	-	0,0 (0,0; 0,5)	<b>100%</b> <b>(32; 100)</b>	<b>100%</b> <b>(27; 100)</b>
Savulescu 2017	SpiDNet <sup>Δ</sup>	< 5 lat	3, 6A, 19A	-	-	-	-	-	-	<b>72%</b> <sup>‡</sup> <b>(55; 85)</b>	<b>56%</b> <sup>‡</sup> <b>(36; 72)</b>
Naucler 2017	Szwecja <sup>‡‡</sup>	< 5 lat	3, 6A, 19A	-	2,5 (0,9; 6,8)	-	2,0 (1,1; 3,8)	-	0,3 (0,1; 1,4)	<b>84%</b> <b>(19; 97)</b>	<b>87%</b> <b>(21; 98)</b>
Slotved 2016a	Dania	< 5 lat	3	-	-	-	0,28 <sup>**</sup> (0,09; 0,47)	-	0,16 (0-0,43)	43% (-121; 98) p=0,5694	-
Naucler 2017	Szwecja <sup>‡‡</sup>	< 5 lat	3	-	0,0 (0,0; 2,3)	-	0,2 (0,0; 1,6)	-	0,3 (0,1; 1,4)	-55% (-932; 88)	Inf (0,06; Inf)

Badanie	Państwo	Wiek, lata	Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Przed wprowadzeniem szczepień p. pneumokokom		Po wprowadzeniu szczepionki PCV-7		Po wprowadzeniu szczepionki PCV-13		Efektywność szczepienia <sup>†</sup> 1-IRR [%] (95%CI) p-value	
				Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	PCV-13 vs PCV-7	PCV-13 vs brak szczepień
Ladhani 2017	Wielka Brytania	< 5 lat	3	-	-	25	bd	19	bd	21% (-64; 65)	-
Naucler 2017	Szwecja <sup>#</sup>	< 5 lat	6A	-	0,6 (0,1; 4,4)	-	0,2 (0,0; 1,4)	-	0,0 (0,0; 0,5)	100% (-1200; 100)	100% (-323; 100)
Ladhani 2017	Wielka Brytania	< 5 lat	6A	-	-	10	bd	0	bd	<b>100%</b> <b>(59; 100)</b>	-
Ladhani 2017	Wielka Brytania	< 5 lat	6C	-	-	5	bd	4	bd	23% (-239; 86)	-
Naucler 2017	Szwecja <sup>#</sup>	< 5 lat	19A	-	1,9 (0,6; 5,7)	-	1,6 (0,8; 3,2)	-	0,0 (0,0; 0,5) <sup>a</sup>	<b>100%</b> <b>(61; 100)</b>	<b>100%</b> <b>(62; 100)</b>
Ladhani 2017	Wielka Brytania	< 5 lat	19A	-	-	83	bd	12	bd	<b>87%</b> <b>(66; 94)</b>	-
Slotved 2016b	Dania	< 5 lat	Wszystkie serotypy szczepionkowe	-	-	-	0,99 (0,54; 1,45)	-	0,23 (0,07-0,39)	77% (-193; 98)	-
Ladhani 2018	Wielka Brytania	< 2 lata	Wszystkie serotypy szczepionkowe	100	7,1 (bd)	174	12,4 (bd)	22	1,5 (bd)	<b>88%</b> <b>(77; 94)</b>	<b>78%</b> <b>(60; 89)</b>
Ladhani 2018	Wielka Brytania	2-4 lata	Wszystkie serotypy szczepionkowe	59	3,0 (bd)	98	5,0 (bd)	11	0,6 (bd)	<b>88%</b> <b>(73; 95)</b>	<b>81%</b> <b>(57; 92)</b>

Badanie	Państwo	Wiek, lata	Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Przed wprowadzeniem szczepień p. pneumokokom		Po wprowadzeniu szczepionki PCV-7		Po wprowadzeniu szczepionki PCV-13		Efektywność szczepienia <sup>†</sup> 1-IRR [%] (95%CI) p-value	
				Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	PCV-13 vs PCV-7	PCV-13 vs brak szczepień

<sup>†</sup> Na podstawie publikacji źródłowej

<sup>Δ</sup> Francja, Irlandia, Norwegia, Hiszpania, Wielka Brytania (Szkocja)

<sup>‡</sup> na podstawie wartości IRR wraz z 95% CI odczytanych z wykresu dla 4 roku od wprowadzania szczepień za pomocą PCV-13

<sup>#</sup> dotyczy 4 regionów administracyjnych Szwecji, w których w latach 2011-2015 4 regionach wyłącznie PCV-13

<sup>\*\*</sup> uwzględnia również okres przed wprowadzeniem PCV-7 do programu szczepień

Inf - kres dolny (infimum)



Tab. 72. Zapadalność na IChP bez względu na serotyp *S. pneumoniae* i efektywność szczepienia PCV-13 w badaniach obserwacyjnych.

Badanie	Państwo	Wiek, lata	Przed wprowadzeniem szczepień p. pneumokokom		Po wprowadzeniu szczepionki PCV-7		Po wprowadzeniu szczepionki PCV-13		Efektywność szczepienia <sup>†</sup> 1-IRR [%] (95%CI) p-value	
			Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	PCV-13 vs PCV-7	PCV-13 vs brak szczepień
Badania przeprowadzone na terenie Europy										
Savulescu 2017	SpiDNet <sup>a</sup>	< 5 lat	-	-	-	-	-	-	45% <sup>†</sup> (19; 59)	54% <sup>†</sup> (45; 62)
Harboe 2014	Dania	< 2 lata	578	55,1 (50,8; 59,8)	101	25,9 (21,3; 31,5)	59	16,0 (12,4; 20,6)	39% (15; 57)	71% (63; 79)
Harboe 2014	Dania	2-4 lata	135	8,4 (7,1; 10,0)	62	10,5 (8,2; 13,5)	38	6,8 (5,0; 9,3)	39% (7; 61)	24% (-10; 48)
Weinberger 2018	Niemcy	0-1 lat	132 <sup>††</sup> 220 <sup>†††</sup>	20,4 (18,3; 22,6)	-	-	51 <sup>††</sup> 59 <sup>†††</sup>	15,8 (7,2; 24,5)	-	23% (8; 35)
Weinberger 2018	Niemcy	2-4 lata	45 <sup>††</sup> 83 <sup>†††</sup>	5,1 (4,3; 5,9)	-	-	11 <sup>††</sup> 13 <sup>†††</sup>	1,4 (0,8; 2,1)	-	72% (58; 81)
Naucler 2017	Szwecja <sup>##</sup>	< 5 lat		13,6 (9,0; 20,6)		10,3 (7,8; 13,5)		3,3 (2,2; 4,9)	68% (41; 80)	76% (57; 86)
Ladhani 2018	Wielka Brytania	< 2 lata	686	49,0 (bd)	302	21,6 (bd)	195	13,9 (bd)	36% (18; 49)	72% (65; 77)
Ladhani 2018	Wielka Brytania	2-4 lata	304	15,3 (bd)	154	7,8 (bd)	80	4,0 (bd)	48% (27; 63)	74% (64; 81)
D'Ancona 2015	Włochy	< 1 roku	-	-	29	12	13	5,9	51%*	-
D'Ancona 2015	Włochy	1-4 lata	-	-	56	5,9	24	2,5	58%*	-

Badanie	Państwo	Wiek, lata	Przed wprowadzeniem szczepień p. pneumokokom		Po wprowadzeniu szczepionki PCV-7		Po wprowadzeniu szczepionki PCV-13		Efektywność szczepienia <sup>†</sup> 1-IRR [%] (95%CI) p-value	
			Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	PCV-13 vs PCV-7	PCV-13 vs brak szczepień
<sup>†</sup> Na podstawie publikacji źródłowej <sup>‡</sup> Francja, Irlandia, Norwegia, Hiszpania, Wielka Brytania (Szkocja) <sup>‡</sup> na podstawie wartości IRR wraz z 95% CI odczytanych z wykresu dla 4 roku od wprowadzania szczepień za pomocą PCV-13 <sup>*</sup> Oszacowanie własne na podstawie zapadalności opublikowanej w publikacjach źródłowych. <sup>††</sup> wg danych ESPED <sup>**</sup> wg danych PneumoWeb										

Tab. 73. Zapadalność na IChP spowodowane stereotypami nieszczepionkowymi *S. pneumoniae* i efektywność szczepienia PCV-13 w badaniach obserwacyjnych.

Badanie	Państwo	Wiek, lata	Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Przed wprowadzeniem szczepień p. pneumokokom		Po wprowadzeniu szczepionki PCV-7		Po wprowadzeniu szczepionki PCV-13		Efektywność szczepienia <sup>†</sup> 1-IRR [%] (95%CI) p-value	
				Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	PCV-13 vs PCV-7	PCV-13 vs brak szczepień
Badania przeprowadzone na terenie Europy											
Slotved 2016b	Dania	< 5 lat	10 serotypów nieszczepionkowych*	-	0,16 (0,11; 0,22)	-	0,16 (0,07; 0,25)	-	0,41 (0,19-0,63)	150% (-504; 99)	-
Savulescu 2017	SpIDNet <sup>‡</sup>	< 5 lat	Serotypy niezawarte w szczepionce PCV-13	-	-	-	-	-	-	-97% (-248; -40)	-102% <sup>‡</sup> (-436; 5)

Badanie	Państwo	Wiek, lata	Serotypy <i>S. pneumoniae</i>	Przed wprowadzeniem szczepień p. pneumokokom		Po wprowadzeniu szczepionki PCV-7		Po wprowadzeniu szczepionki PCV-13		Efektywność szczepienia <sup>†</sup> 1-IRR [%] (95%CI) p-value	
				Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	PCV-13 vs PCV-7	PCV-13 vs brak szczepień
Naucler 2017	Szwecja <sup>##</sup>	< 5 lat	Serotypy niezawarte w szczepionce PCV-13	-	0,0 (0,0; 2,3)	-	1,0 (0,4; 2,4)	-	2,7 (1,7; 4,3)	170%** (bd)	-183% (-704; 0)
Ladhani 2018	Wielka Brytania	< 2 lata	Serotypy niezawarte w szczepionce PCV-13	85	6,1	108	7,7	172	12,3	-59% (-115; -18)	-101% (-170; -55)
Ladhani 2018	Wielka Brytania	2-4 lata	Serotypy niezawarte w szczepionce PCV-13	29	1,46	40	2,0	66	3,4	-66% (-170; -4)	-129 (-272; -47)

<sup>†</sup> Na podstawie publikacji źródłowej

\* 8, 9N, 11A, 12F, 15A, 20, 22F, 23B, 24F, 33F

<sup>‡</sup> Francja, Irlandia, Norwegia, Hiszpania, Wielka Brytania (Szkocja)

<sup>‡</sup> na podstawie wartości IRR wraz z 95% CI odczytanych z wykresu dla 4 roku od wprowadzania szczepień za pomocą PCV-13

<sup>##</sup> dotyczy 4 regionów admiracyjnych Szwecji, w których w latach 2011-2015 4 regionach wyłącznie PCV-13

<sup>\*\*</sup> oszacowanie własne na podstawie zapadalności opublikowanej w publikacjach źródłowych.

Tab. 74. Efektywność szczepienia przeciwko pneumokokom przed i po wprowadzeniu szczepień przeciwko pneumokokom w zależności od zastosowanej szczepionki w populacji dzieci w wieku 0-4 lata w Szwecji (wg Naucelr 2017<sup>83</sup>).

Serotypy <i>S. pneumoniae</i>	Efektywność szczepienia <sup>†</sup> IRR (95%CI) p-value				Porównanie efektywności szczepienia (RR) <sup>†</sup> (95%CI) p-value	
	Regiony stosujące PCV-7 a następnie PCV-10		Regiony stosujące PCV-7 a następnie PCV-13		PCV-13 vs PCV-10 w odniesieniu do PCV-7 (2013-2016 vs 2007-2009) [4 vs 2]	PCV-13 vs PCV-10 w odniesieniu do braku szczepień przeciwko pneumokokom (2013-2016 vs 2007) [3 vs 1]
	PCV-10 vs brak szczepień (2013-2016 vs 2007) [1]	PCV-10 vs PCV-7 (2013-2016 vs 2007-2009) [2]	PCV-13 vs brak szczepień (2013-2016 vs 2007) [3]	PCV-13 vs PCV-7 (2013-2016 vs 2007-2009) [4]		
Wszystkie serotypy	<b>0,36</b> (0,20; 0,68)	<b>0,43</b> (0,27; 0,71)	<b>0,24</b> (0,14; 0,43)	<b>0,32</b> (0,20; 0,52)	0,74 (0,37; 1,48)	0,67 (0,28; 1,56)
Serotypy PCV-7	<b>0,06</b> (0,02; 0,21)	<b>0,09</b> (0,03; 0,29)	<b>0,02</b> (0,0; 0,21)	<b>0,03</b> (0,0; 0,31)	0,37 (0,03; 4,87)	0,38 (0,03; 5,25)
1, 5, 7F	0,0 (0,00; 4,26)	<b>0,00</b> (0,00; 0,41)	<b>0,00</b> (0,0; 0,77)	<b>0,00</b> (0,00; 0,68)	-	-
7F	0,00 (0,00; 4,26)	<b>0,0</b> (0,0; 0,41)	<b>0,00</b> (0,0; 0,77)	<b>0,00</b> (0,00; 0,68)	-	-
3, 6A, 19A	0,82 (0,17; 3,94)	0,83 (0,31; 2,24)	<b>0,13</b> (0,02; 0,79)	<b>0,16</b> (0,03; 0,81)	0,20 (0,03; 1,39)	0,16 (0,01; 2,03)
3	Inf (0,06; Inf)	0,61 (0,08; 4,85)	Inf (0,06; Inf)	1,55 (0,12; 19,32)	2,52 (0,08; 78)	-
6A	0,22 (0,03; 1,54)	0,44 (0,07; 2,66)	0,00 (0,0; 4,23)	0,00 (0,00; 13,0)	-	-
19A	Inf (0,22; Inf)a	1,67 (0,32; 8,80)	<b>0,00</b> (0,00; 0,38)	<b>0,00</b> (0,00; 0,39)	-	-
Serotypy nieszczepionkowe	Inf (0,77; Inf)a	3,60 (0,82; 15,84)	Inf (0,98; Inf)	2,83 (1,00; 8,04)	0,79 (0,14; 4,49)	-
6C	Inf (0,20; Inf)	Inf (0,61; Inf)	-	0,0 (0,0; 13,0)	-	-

<sup>†</sup> Na podstawie publikacji źródłowej. Porównanie efektywności pomiędzy PCV-13 a PCV-10 obarczone jest ograniczeniami metodologicznymi badania Naucelr 2017 i powinno być interpretowane z dużą ostrożnością. Ograniczenia badania omówiono powyżej.  
Inf - kres dolny (infimum)

#### 4.7.7.2 Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Dane dotyczące efektywności praktycznej szczepienia PCV-13 w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR) pochodziły z 7 badań obserwacyjnych przeprowadzonych na terenie: Francji (2 badania - Alari 2016, Ouldali 2018), Grecji (Ladomenou 2019), Niemiec (Weinberger 2018), Wielkiej Brytanii (Oligbu 2019) i Stanów Zjednoczonych (2 badania - Jacobs 2017 i Moore 2016).

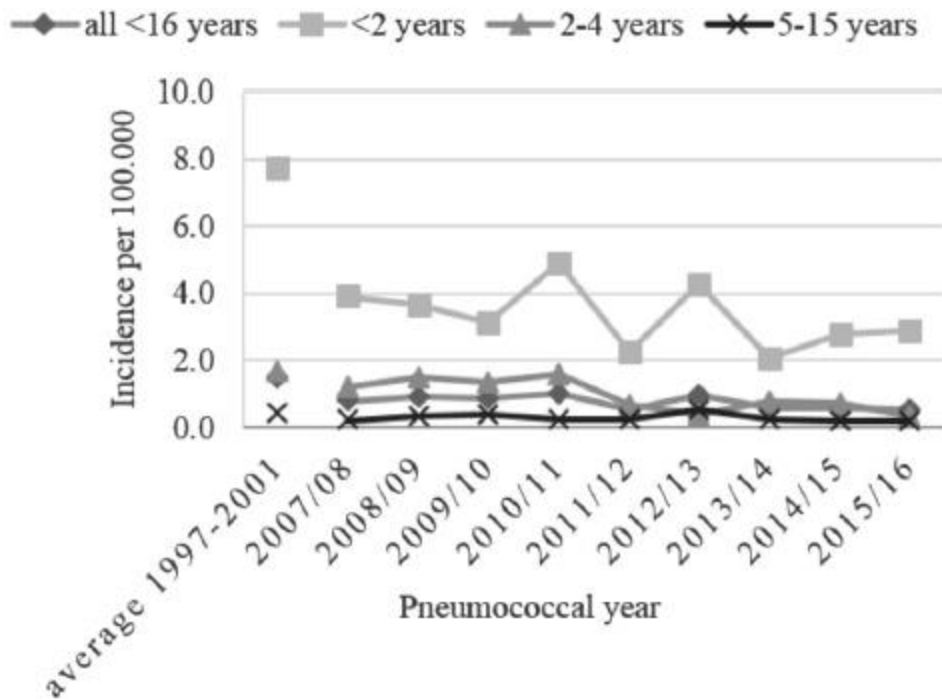
Po wprowadzeniu szczepionki PCV-13 wykazano redukcję względną zapadalności na pneumokowe ZOMR, która wyniosła od 48% w populacji dzieci w wieku < 4 lata w Grecji (Ladomenou 2019) do 82% (95% CI: 92; 58) w populacji dzieci w wieku 2-4 lata w Niemczech (Weinberger 2018) względem okresu gdy nie stosowano szczepień przeciwko pneumokokom (Tab. 75; Ryc. 62). Jacobs i wsp. (2017) wykazali 45%-owy spadek częstości hospitalizacji z powodu pneumokokowego ZOMR w populacji dzieci w wieku < 2 lata i 75%-owy wzrost w populacji dzieci w wieku 2-4 lata względem okresu gdy stosowano PCV-7 (Tab. 75).

Na podstawie wyników nadzoru epidemiologicznego nad IChP we Francji (Alari 2016) oszacowano, że w populacji dzieci w wieku < 5 lat w każdym okresie epidemicznym od wprowadzenia szczepień przeciwko PCV-13 obserwowano redukcję miesięcznej liczby przypadków ZOMR spowodowanych przez jakikolwiek serotyp *S. pneumoniae* oraz serotypy szczepionkowe. W ostatnim roku obserwacji (2013/2014) w populacji dzieci w wieku < 5 lat wykazano redukcję liczby przypadków ZOMR spowodowanych serotypami wspólnymi z PCV-7, sześcioma serotypami zawartymi wyłącznie w PCV-13 oraz bez względu na serotyp względem okresu bazowego (2001-2003) o odpowiednio 98%, 15% i 45%. W odniesieniu do przypadków ZOMR spowodowanego serotypami nieszczepionkowymi wykazano istotny ( $p < 0,05$ ) wzrost miesięcznej zapadalności w populacji dzieci w wieku < 5 lat w kolejnych 4 latach od wprowadzenia PCV-13 względem okresu bazowego. Efektem wprowadzenia szczepień PCV-13 było istotnie zmniejszenie liczby przypadków ZOMR w populacji dzieci w wieku < 5 lat o 3,5% ( $p < 0,001$ ) w okresie 2013-2014 względem spodziewanej liczby przypadków w sytuacji niewprowadzenia szczepienia.<sup>75</sup>

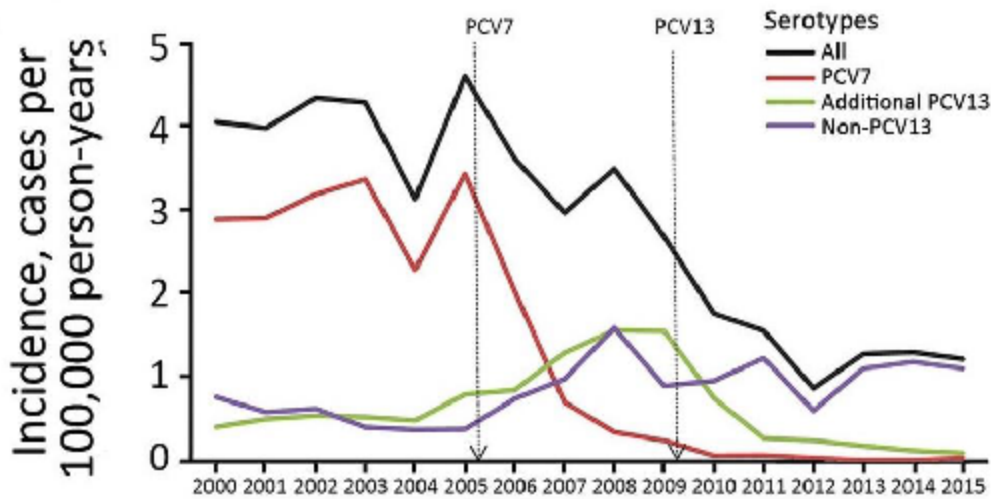
W innym badaniu przeprowadzonym na terenie Francji przez Ouldali i wsp. (2018) wykazano spadkowy trend miesięcznej zapadalności na pneumokowe ZOMR ( $p = 0,003$ ) w ciągu pierwszych 3 lat od wprowadzenia szczepień PCV-13 a w kolejnych dwóch latach trend wzrostowy ( $p = 0,0001$ ) w populacji dzieci w wieku < 2 lata. Jednocześnie w całym okresie obserwacji od wprowadzenia PCV-13 wystąpiła nieistotna statystycznie tendencja wzrostowa miesięcznej zapadalności na pneumokowe ZOMR w populacji dzieci w wieku 2-4 lata (Ryc. 64, Tab. 77). W całej kohorcie objętej badaniem, tj. populacji dzieci w wieku < 16 lat wykazano znaczący spadek ZOMR spowodowanych przez serotypy szczepionkowe po wprowadzeniu PCV-13 względem okresu gdy stosowano PCV-7 (Ryc. 65).

Moore i wsp. (2016) w badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym na podstawie danych aktywnego nadzoru epidemiologicznego ABCs (ang. *Active Bacterial Core Surveillance*) w Stanach Zjednoczonych oszacowali efektywność co najmniej jednej dawki PCV-13 w zapobieganiu ZOMR spowodowanego przez serotypy szczepionkowe na poziomie 73,5% (95% CI: -214; 97,8) w populacji dzieci w wieku < 5 lat.<sup>94</sup>

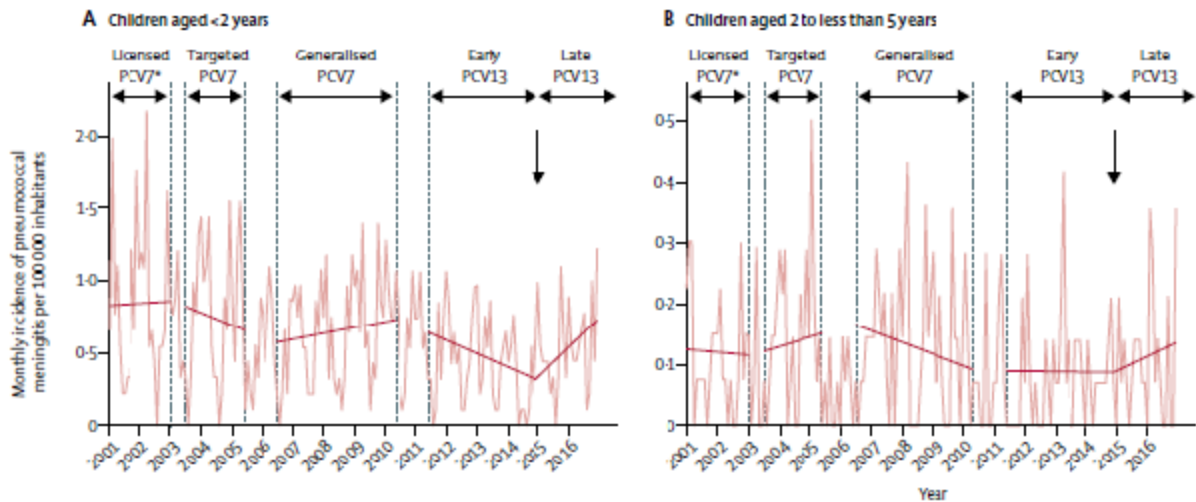
Ryc. 62. Zapałność na ZOMR spowodowanego przez *S. pneumoniae* bez względu na serotyp w populacji dzieci w zależności od wieku w latach 1997-2016 w Niemczech (za Weinberger 2018<sup>81</sup>).



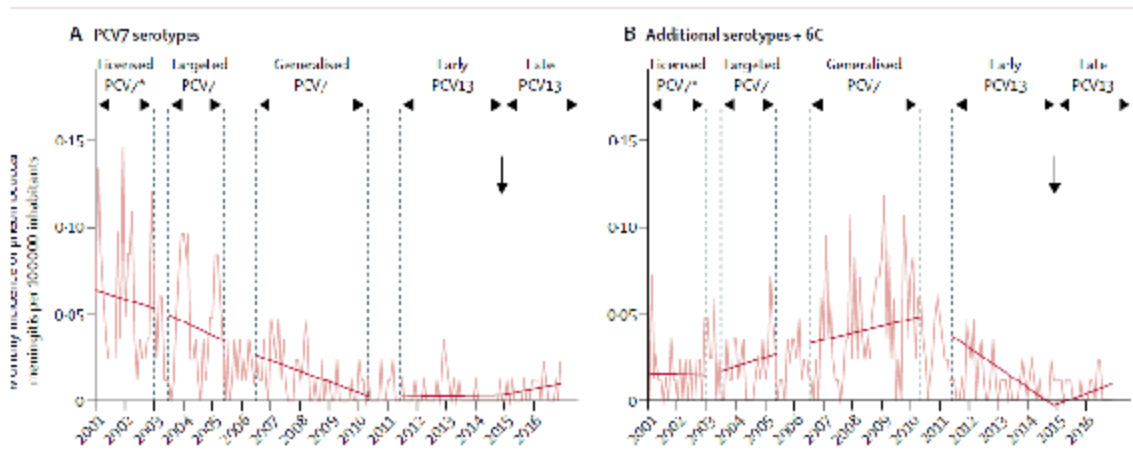
Ryc. 63. Zapałność na ZOMR spowodowane przez *S. pneumoniae* w populacji w wieku < 5 lat w Wielkiej Brytanii w latach 2000-2015 (za Oligbu 2019<sup>87</sup>).



Ryc. 64. Efekt wprowadzenia szczepień przeciwko pneumokokom na zapadalność na ZOMR spowodowane *S. pneumoniae* bez względu na serotyp (A) w populacji dzieci w wieku < 2 lata oraz (B) w wieku 2-4 lata we Francji (za Ouldali 2018<sup>76</sup>).



Ryc. 65. Efekt wprowadzenia szczepień przeciwko pneumokokom na zapadalność na ZOMR w populacji dzieci w wieku < 16 lat (A) spowodowane serotypami zawartymi w PCV-7 oraz (B) serotypami zawartymi wyłącznie w PCV-13 + seroty 6C Francji (za Ouldali 2018<sup>76</sup>).



Tab. 75. Zapadalność na ZOMR bez względu na serotyp *S. pneumoniae* i efektywność szczepienia PCV-13 w badaniach obserwacyjnych.

Badanie	Państwo	Wiek, lata	Przed wprowadzeniem szczepień p. pneumokokom		Po wprowadzeniu szczepionki PCV-7		Po wprowadzeniu szczepionki PCV-13		Efektywność szczepienia <sup>†</sup> 1-IRR [%] (95%CI) p-value	
			Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	PCV-13 vs PCV-7	PCV-13 vs brak szczepień
Badania przeprowadzone na terenie Europy										
La doménou 2019	Grecja	< 4 lata	25	3,99 (bd)	8	5,53 (bd)	6	2,07 (bd)	63%* (bd)	48%* (bd)
Weinberger 2018	Niemcy	0-1 lat	-	7,7 (7,1; 8,3)	-	-	-	2,9 (2,2; 3,5)	-	<b>63% (74; 47)</b>
Weinberger 2018	Niemcy	2-4 lata	-	1,7 (1,4; 2,0)	-	-	-	0,3 (0,1; 0,5)	-	<b>82% (92; 58)</b>
Oligbu 2019	Wielka Brytania	< 5 lat	138	4,08 (bd)	105	3,10 (bd)	41	1,22 (bd)	<b>61% (37; 75)</b>	<b>70% (54; 81)</b>
Badania przeprowadzone na terenie Ameryki Północnej										
Jacobs 2017	Stany Zjednoczone	< 2 lata	-	-	180 <sup>‡</sup>	2,19	95 <sup>‡</sup>	1,2	45%* (bd)	-
Jacobs 2017	Stany Zjednoczone	2-4 lata	-	-	29 <sup>‡</sup>	0,24	50 <sup>‡</sup>	0,42	-75%* (bd)	-
<sup>†</sup> Na podstawie publikacji źródłowej <sup>*</sup> Oszacowanie własne na podstawie zapadalności opublikowanej w publikacjach źródłowych <sup>‡</sup> liczba hospitalizacji z powodu ZOMR spowodowanego przez <i>S. pneumoniae</i>										



Tab. 76. Zapadalność na ZOMR w zależności od serotypu *S. pneumoniae* i efektywność szczepienia PCV-13 w badaniach obserwacyjnych.

Badanie	Państwo	Wiek, lata	Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Przed wprowadzeniem szczepień p. pneumokokom		Po wprowadzeniu szczepionki PCV-7		Po wprowadzeniu szczepionki PCV-13		Efektywność szczepienia <sup>†</sup> 1-IRR [%] (95%CI) p-value	
				Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	Liczba przypadków	Zapadalność 100 000/rok (95%CI)	PCV-13 vs PCV-7	PCV-13 vs brak szczepień
Badania przeprowadzone na terenie Europy											
Oligbu 2019	Wielka Brytania	< 5 lat	Serotypy zawarte w PCV-7	102	3,02	10	0,29 (bd)	1	0,03 (bd)	90% (-84; 99)	<b>99%</b> (84; 100)
Oligbu 2019	Wielka Brytania	< 5 lat	Serotypy zawarte wyłącznie w PCV-13	18	0,54	53	1,56	3	0,09	<b>94%</b> (71; 99)	<b>84%</b> (15; 97)
Oligbu 2019	Wielka Brytania	< 5 lat	Serotypy nieszczepionkowe	18	0,52	42	1,25	37	1,19	11% (-56; 49)	-112% (-275; -22)
<sup>†</sup> Na podstawie publikacji źródłowej <sup>*</sup> Oszacowanie własne na podstawie zapadalności opublikowanej w publikacjach źródłowych.											

**Tab. 77. Zmiana zapadalności na ZOMR spowodowanego *S. pneumoniae*, bez względu na serotyp, w populacji dzieci w wieku < 5 lat we Francji (oszacowanie metodą szeregów czasowych; za Ouldali 2018<sup>76</sup>).**

Grupa wiekowa	4 lata od wprowadzenia PCV-13 (VI 2011 - XII 2014), n=304	5. i 6. rok od wprowadzenia PCV-13 (I 2015 - XII 2016)
< 2 lata	-1,2% (-2,0; -0,4) p=0,003	2,7% (1,3; 4,0) p=0,0001
2- 4 lata	+1,7% (-1,3; 4,8), p=0,25	2,3% (-2,7; 7,4), p=0,37

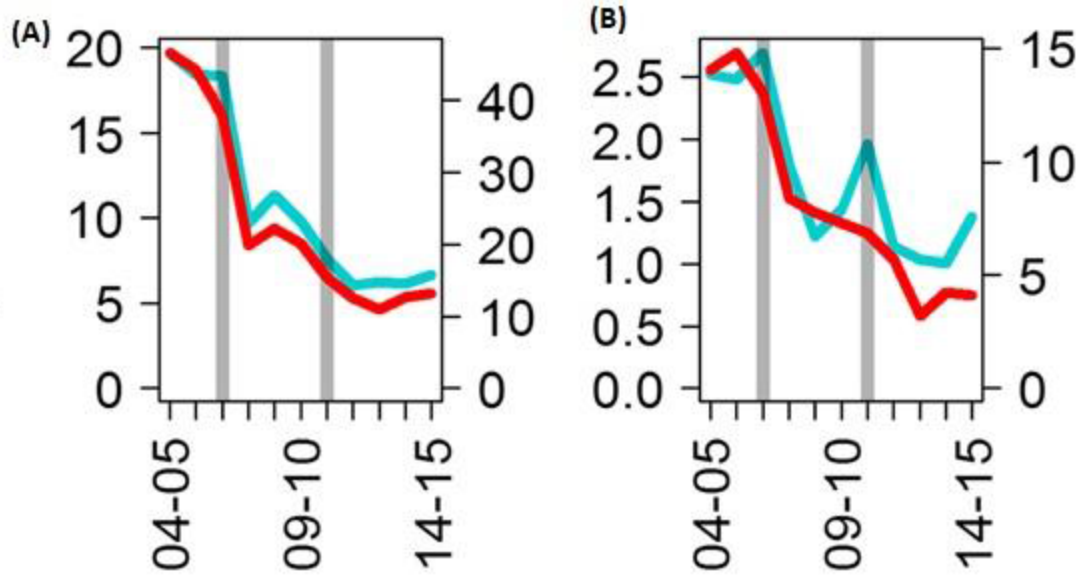
#### 4.7.7.3 Bakteriemia/posocznica

Dane dotyczące efektywności praktycznej szczepienia PCV-13 w zapobieganiu bakteriemii lub posocznicy powodowanej przez pneumokoki pochodziły z 3 badań w tym jednego przeprowadzonego na terenie Wielkiej Brytanii (Thorrington 2018) i dwóch na terenie Stanów Zjednoczonych (Greenhow 2017, Moore 2016).

W badaniu Thorrington 2018 w ostatnim roku obserwacji od wprowadzenia szczepienia PCV-13 (2014/2015) odnotowano redukcję względną częstości hospitalizacji z powodu pneumokokowej posocznicy o 65% i 45% w populacji dzieci w wieku odpowiednio < 2 lata i 2-4 lata względem okresu gdy nie stosowano szczepień przeciwko pneumokokom (2004/2005, Ryc. 66). Podobnie Greenhow i wsp. (2017) wykazali wysoką redukcję względną rocznej częstości hospitalizacji z powodu pneumokokowej bakteriemii w populacji dzieci w wieku 3-36 mies. zarówno względem okresu gdy nie stosowano szczepień przeciwko pneumokokom (95%) jak i względem okresu gdy stosowano szczepionkę 7-walentną (86%) (Ryc. 67, Tab. 78).

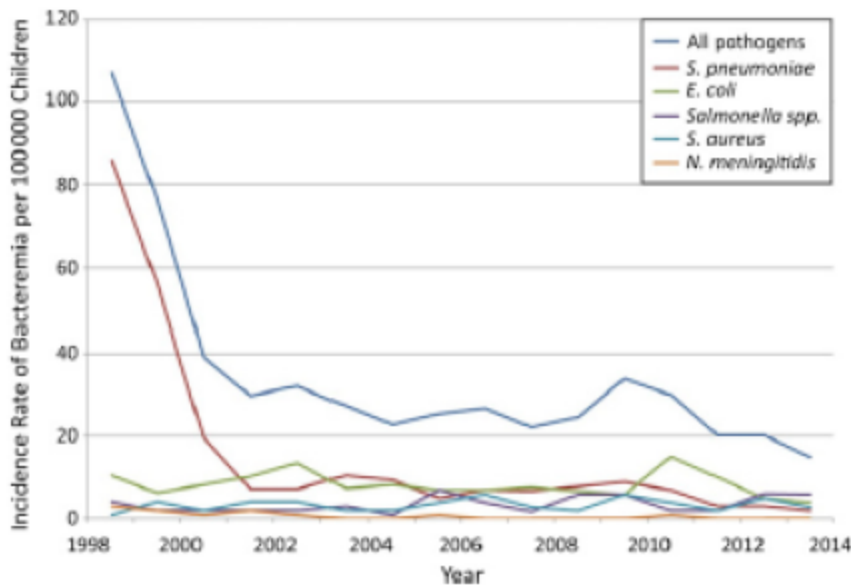
W badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym na terenie Stanów Zjednoczonych (Moore 2016) efektywność szczepienia co najmniej jedną dawką PCV-13 w zapobieganiu bakteriemii spowodowanej przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* oszacowano na 85,3% (95% CI: 58,4; 94,8).<sup>34</sup>

Ryc. 66. Częstość hospitalizacji (na 100 tys.) z powodu posocznicy spowodowanej *S. pneumoniae* w populacji dzieci w wieku < 2 lata i w wieku 2-4 lata w latach 2004-2015 w Wielkiej Brytanii (za Thorrington 2018<sup>98</sup>).



czerwona linia - ICHP potwierdzone laboratoryjnie; niebieska linia - posocznica spowodowana *S. pneumoniae*

Ryc. 67. Zapadalność na bakteriemię w zależności od patogenu w populacji dzieci w wieku 3-36 mies. wśród ubezpieczonych w ramach Kaiser Permanente Northern California (Stany Zjednoczone; za Greenhow 2017<sup>91</sup>).



Tab. 78. Zapadalność na bakterię/posocznicę bez względu na serotyp *S. pneumoniae* i efektywność szczepienia PCV-13 w badaniach obserwacyjnych.

Badanie	Państwo	Wiek, lata	Punkt końcowy	Przed wprowadzeniem szczepień p. pneumokokom	Po wprowadzeniu szczepionki PCV-7	Po wprowadzeniu szczepionki PCV-13	Efektywność szczepienia <sup>†</sup> 1-IRR [%] (95%CI) p-value	
				100 000/rok (95%CI)	100 000/rok (95%CI)	100 000/rok (95%CI)	PCV-13 vs PCV-7	PCV-13 vs brak szczepień
Badanie przeprowadzone na terenie Europy								
Thorrington 2018	Wielka Brytania	< 2 lata	hospitalizacja z powodu posocznicy wywołanej <i>S. pneumoniae</i>	20 <sup>‡</sup> (bd)	9 <sup>‡</sup> (bd)	7 <sup>§</sup> (bd)	22%* (bd)	<b>66%</b> (60; 72)
Thorrington 2018	Wielka Brytania	2-4 lata		2,7 <sup>‡</sup> (bd)	1,4 <sup>‡</sup> (bd)	1,3 <sup>§</sup> (bd)	7%* (bd)	<b>52%</b> (32; 66)
Badanie przeprowadzone na terenie Ameryki Północnej								
Greenhow 2017	Stany Zjednoczone	3-36 mies.	częstość bakteriemii wywołanej <i>S. pneumoniae</i>	74,5 (59; 93)	10 (5; 18)	3,5 (1,1; 8,7)	86%* (bd)	95%* (bd)
<sup>†</sup> Na podstawie publikacji źródłowej <sup>‡</sup> odczytane z wykresu dla pierwszego roku obserwacji <sup>‡‡</sup> odczytane z wykresu dla ostatniego roku, gdy stosowano PCV-7 <sup>§</sup> odczytane z wykresu dla ostatniego roku obserwacji * Oszacowanie własne na podstawie zapadalności opublikowanej w publikacjach źródłowych								

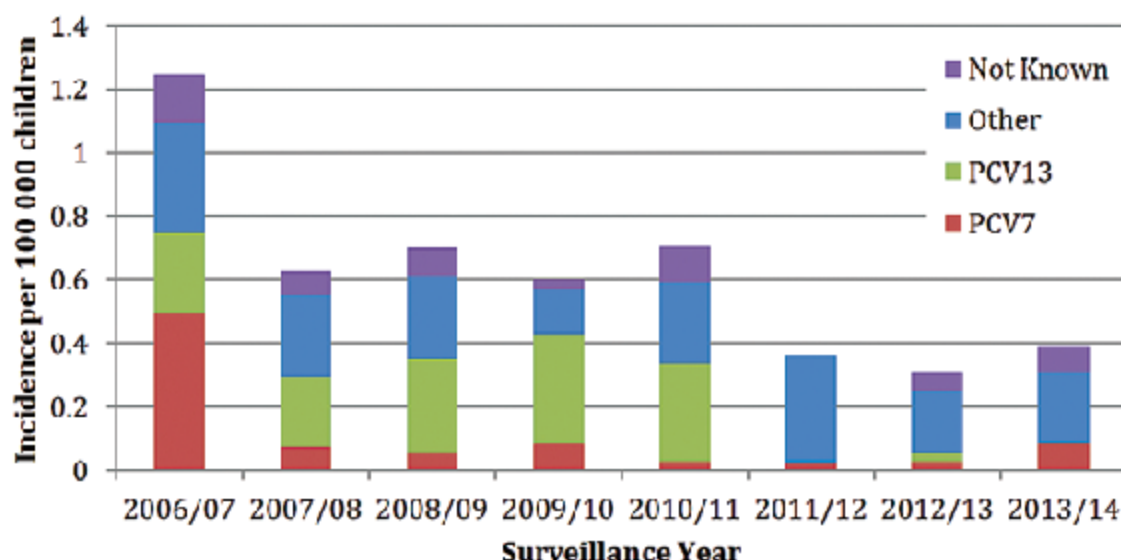
#### 4.7.7.4 Śmiertelność związana z IChP

Dane dotyczące śmiertelności spowodowanej IChP pochodziły z dwóch badań przeprowadzonych na terenie Danii (Harboe 2014) oraz Wielkiej Brytanii (Oligbu 2017). W obu badaniach oceniono śmiertelność, która nastąpiła w ciągu 30 dni od wystąpienia IChP.

W badaniu przeprowadzonym w Danii (Harboe 2014) wykazano, że stosowanie PCV-13 w populacji dzieci w wieku < 2 lat nie wpłynęło na zmianę wskaźnika śmiertelności zarówno w porównaniu z okresem gdy stosowana była szczepionka PCV-7 jak i okresem gdy nie stosowano szczepień przeciwko pneumokokom. W populacji dzieci w wieku od 2 do 4 lat nie odnotowano zgonów spowodowanych IChP w analizowanym okresie (Tab. 79).

W badaniu przeprowadzonym na terenie Wielkiej Brytanii (Oligbu 2017) w ostatnim obserwowanym sezonie epidemicznym (2013/2014) wykazano istotną 69%-ową (95% CI: 39; 84) redukcję śmiertelności związanej z IChP w populacji dzieci w wieku < 5 lat względem pierwszego sezonu gdy stosowano szczepionkę 7-walentną (2006/2007) (Ryc. 68, Tab. 79). Po wprowadzeniu PCV-13 (od sezonu 2011/2012) nastąpił stopniowy spadek liczby zgonów z powodu IChP spowodowanej sześcioma serotypami zawartymi wyłącznie w tej szczepionce (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), które stanowiły od 57% w sezonie epidemicznym 2009/2010 do zera w sezonie 2013/2014. Odsetek zgonów z powodu IChP spowodowanej serotypami wspólnymi dla PCV-7 wyniósł od 4% do 21% w okresie 2010-2014. Jednocześnie częstość zgonów z powodu IChP spowodowanej serotypami nieszczepionkowymi była na poziomie od 73% do 92% w zależności od roku.<sup>86</sup>

Ryc. 68. Częstość zgonów związanych z IChP w populacji dzieci w wieku < 5 lat w Wielkiej Brytanii w latach 2006-2014 (za Oligbu 2017<sup>86</sup>).



Tab. 79. Wskaźnik śmiertelności z powodu IChP w badaniach obserwacyjnych i efektywność szczepienia PCV-13.

Badanie	Państwo	Wiek, lata	Przed wprowadzeniem szczepień p. pneumokokom		Po wprowadzeniu szczepionki PCV-7		Po wprowadzeniu szczepionki PCV-13		Efektywność szczepienia <sup>†</sup> 1-IRR [%] (95%CI) p-value	
			Liczba przypadków	wskaźnik śmiertelności 100 000/rok (95%CI)	Liczba przypadków	Wskaźnik śmiertelności 100 000/rok (95%CI)	Liczba przypadków	Wskaźnik śmiertelności 100 000/rok (95%CI)	PCV-13 vs PCV-7	PCV-13 vs brak szczepień
Badania przeprowadzone na terenie Europy										
Harboe 2014	Dania	< 2 lat	14	1,3 (0,8; 2,3)	1	0,3 (0,03; 1,8)	1	0,4 (0,04; 1,9)	-55% (-12080; 98,1)	71% (-96; 99,93)
Harboe 2014	Dania	2-4 lata	0	-	0	-	0	-	-	-
Oligbu 2017	Wielka Brytania	< 5 lat	-	-	-	1,25 <sup>‡</sup> (bd)	-	0,39 (bd)	35%* (bd)	<b>69% (39; 84)</b>
<sup>†</sup> Na podstawie publikacji źródłowej. <sup>‡</sup> zapadalność podczas pierwszego sezonu epidemicznego, podczas którego stosowano PCV-7 * oszacowanie własne na podstawie zapadalności opublikowanej w publikacjach źródłowych										

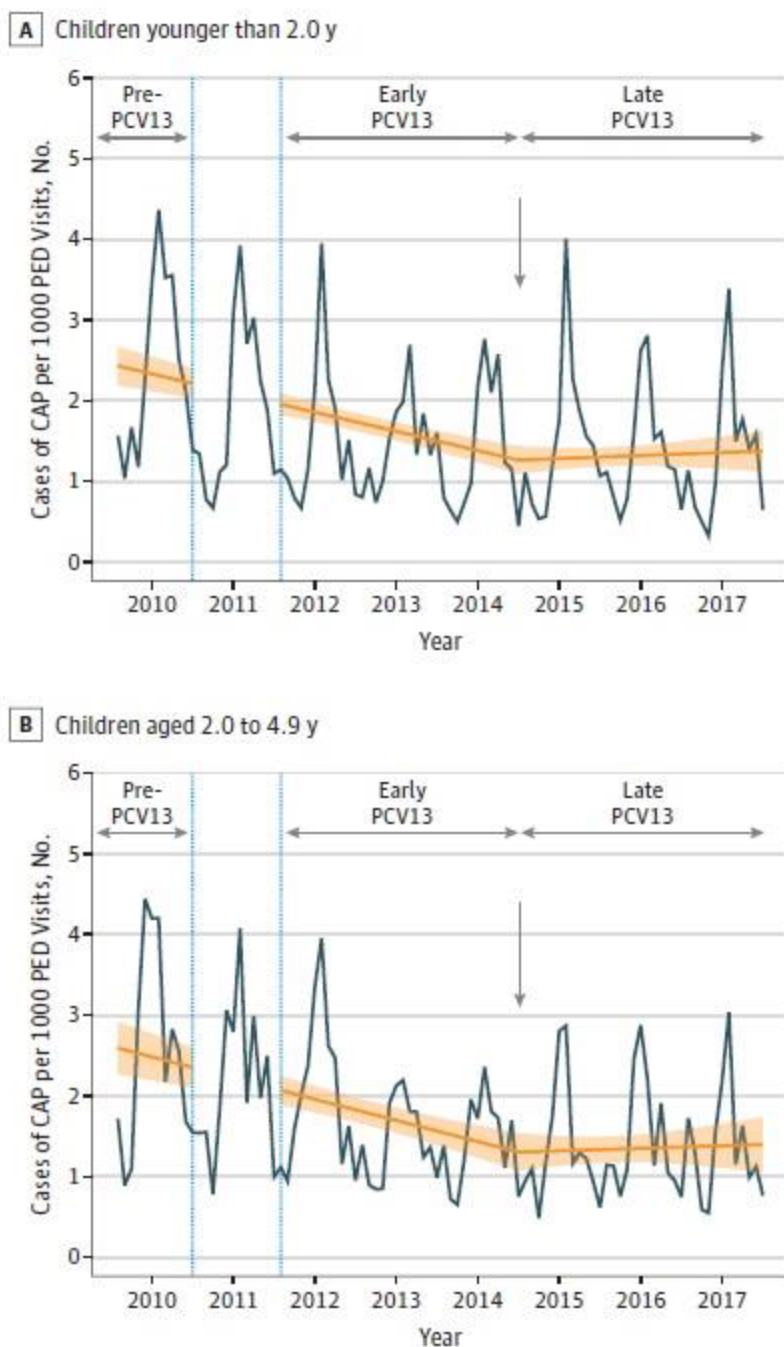
#### 4.7.7.5 Zapalenie płuc

Dane dotyczące wpływu wprowadzenia powszechnych szczepień na zapadalność na pozaszpitalne zapalenie płuc pochodziły z dwóch badań przeprowadzonych na terenie Francji (Ouldali 2018) i Wielkiej Brytanii (Thorrington 2018).

Według badania przeprowadzonego na terenie Francji od 2. do 4. roku od wprowadzenia PCV-13 do powszechnej immunizacji dzieci odnotowano trend spadkowy częstości wizyt w oddziale ratunkowym z powodu radiologicznie potwierdzonego poszpitalnego zapalenia płuc o 0,8% w populacji w wieku < 5 lat (wartość p-value dla trendu < 0,05) a w ciągu kolejnych trzech lat obserwacji nastąpił niewielki, istotny statystycznie wzrost częstości wizyt o 0,8% (wartość p-value dla trendu < 0,05; Tab. 80). Pomimo odnotowanego wzrostu częstości przypadków pozaszpitalnego zapalenia płuc w ostatnim roku obserwacji (2017) była ona niższa niż przed wprowadzeniem szczepionki PCV-13 (2010) o około o 38% i 41% w populacji dzieci w wieku odpowiednio < 2 lata i w wieku 2-4 lata (Ryc. 69).

W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii (Thorrington 2018) po wprowadzeniu PCV-13 odnotowano istotną redukcję częstości hospitalizacji z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc spowodowanego *S. pneumoniae* i spowodowanego niezidentyfikowanym czynnikiem etiologicznym w populacji w wieku < 5 lat względem okresu gdy nie obowiązywały szczepienia przeciwko pneumokokom (Ryc. 70, Ryc. 71). Redukcja względna częstości hospitalizacji z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc dla przypadków o etiologii pneumokokowej była bardzo wysoka i wyniosła 80% (74-85) i 56% (44; 69) w populacji dzieci w wieku odpowiednio < 2 lata i 2-4 lata (Tab. 81).

Ryc. 69. Częstość wizyt w oddziale ratunkowym z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc potwierdzonego radiologicznie w populacji dzieci w wieku (A) < 2 lata i (B) 2- 4 lata w 8 ośrodkach we Francji w latach 2010-2017 (za Ouldali 2019<sup>77</sup>).

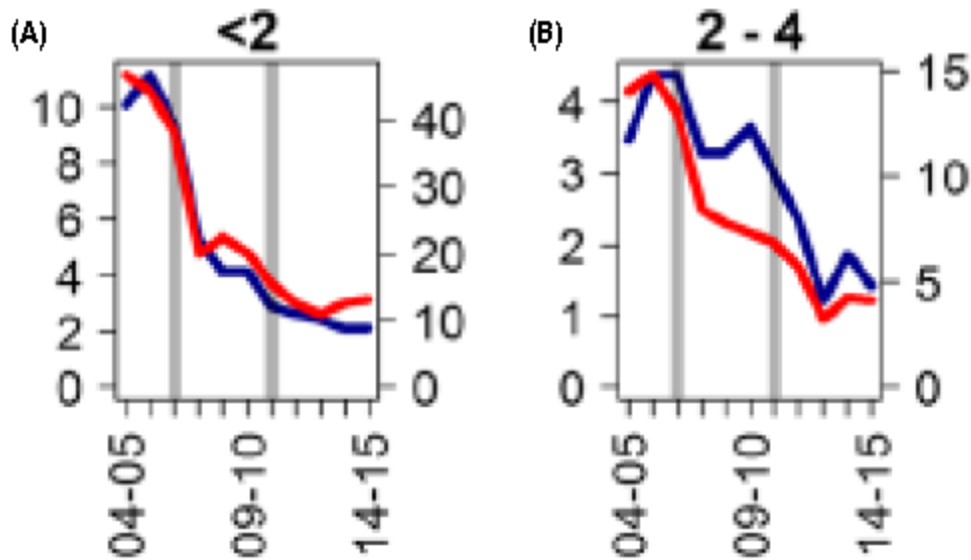


Tab. 80. Zmiana częstości wizyt w oddziale ratunkowym z powodu radiologicznie potwierdzonego zapalenia płuc w zależności od czasu od wprowadzenia PCV-13 do programu szczepień we Francji (za Ouldali 2019<sup>77</sup>).

Grupa wiekowa	Zmiana częstości wizyt miesiąc do miesiąca % (95% CI)	
	2.-4. rok od wprowadzenia szczepienia PCV-13 (VI 2011 - V 2014)	5.-7. rok od wprowadzenia szczepienia PCV-13 (VI 2014 - V 2017)
< 2 lata	-0,8 (-1,0; -0,5)	0,8 (0,3; 1,4)
2- 4 lata	-0,8 (-1,1; -0,4)	0,8 (0,4; 1,6)

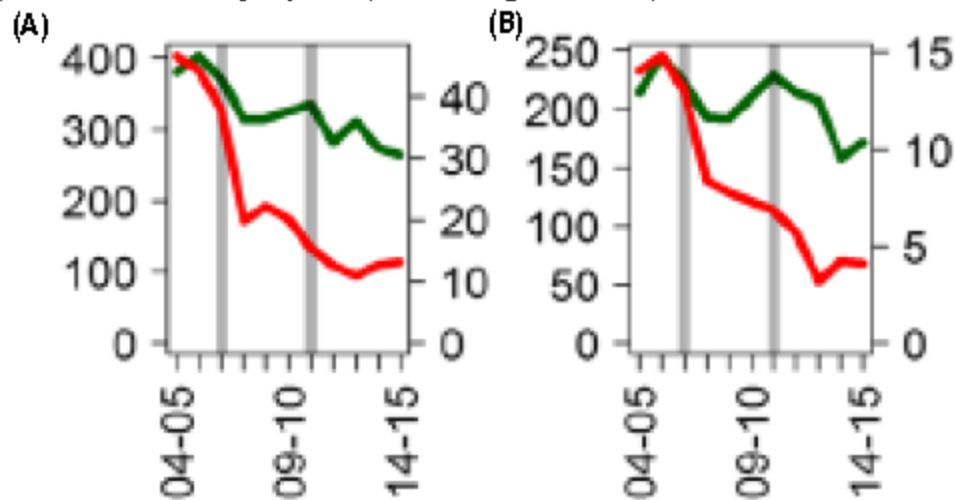


Ryc. 70. Roczna częstość hospitalizacji na 100 tys. z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc wywołanego *S. pneumoniae* w populacji dzieci w wieku < 2 lata i 2-4 lata w Wielkiej Brytanii (za Thorrynton 2018<sup>88</sup>).



czerwona linia - IChP potwierdzona laboratoryjnie; niebieska linia - pozaszpitalne zapalenie płuc o potwierdzonej laboratoryjnie etiologii pneumokokowej

Ryc. 71. Roczna częstość hospitalizacji na 100 tys. z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc spowodowanego niezidentyfikowanym czynnikiem etiologicznym w populacji dzieci w wieku (A) < 2 lata i (B) 2-4 lata w Wielkiej Brytanii (za Thorrynton 2018<sup>88</sup>).



czerwona linia - IChP potwierdzona laboratoryjnie; zielona linia - pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane niezidentyfikowanym czynnikiem etiologicznym

Tab. 81. Częstość hospitalizacji z powodu zapalenia płuc i efektywność szczepienia PCV-13 w badaniach obserwacyjnych.

Badanie	Państwo	Wiek, lata	Punkt końcowy	Przed wprowadzeniem szczepień p. pneumokokom	Po wprowadzeniu szczepionki PCV-7	Po wprowadzeniu szczepionki PCV-13	Efektywność szczepienia <sup>†</sup> 1-IRR [%] (95%CI) p-value	
				100 000/rok (95%CI)	100 000/rok (95%CI)	100 000/rok (95%CI)	PCV-13 vs PCV-7	PCV-13 vs brak szczepień
Badania przeprowadzone na terenie Europy								
Ouldali 2018	Francja	< 2 lata	Wizyty na oddziale ratunkowym z powodu zapalenia płuc potwierdzonego radiologicznie	-	240 <sup>‡</sup> (bd)	150 <sup>§</sup> (bd)	38% <sup>††</sup> (bd)	-
Ouldali 2018	Francja	2-4 lata		-	270 <sup>‡</sup> (bd)	160 <sup>§</sup> (bd)	41% <sup>††</sup> (bd)	-
Thorrington 2018	Wielka Brytania	< 2 lata	Hospitalizacja z powodu zapalenia płuc wywołanego <i>S. pneumoniae</i>	10 <sup>‡</sup> (bd)	3,9 <sup>††</sup> (bd)	2,5 <sup>§</sup> (bd)	36% <sup>††</sup> (bd)	<b>80% (74-85)</b>
Thorrington 2018	Wielka Brytania	2-4 lata		3,4 <sup>‡</sup> (bd)	3,3 <sup>††</sup> (bd)	1,5 <sup>§</sup> (bd)	55% <sup>††</sup> (bd)	<b>56% (44; 69)</b>
Thorrington 2018	Wielka Brytania	< 2 lata	Hospitalizacja z powodu zapalenia płuc o niezidentyfikowanym czynnikiem etiologicznym	373 <sup>‡</sup> (bd)	328 <sup>††</sup> (bd)	267 <sup>§</sup> (bd)	19% <sup>††</sup> (bd)	<b>31% (29; 33)</b>
Thorrington 2018	Wielka Brytania	2-4 lata		212 <sup>‡</sup> (bd)	214 <sup>††</sup> (bd)	175 <sup>§</sup> (bd)	18% <sup>††</sup> (bd)	<b>28% (26; 30)</b>
<sup>†</sup> Na podstawie publikacji źródłowej <sup>††</sup> oszacowanie własne na podstawie zapadalności opublikowanej w publikacjach źródłowych <sup>‡</sup> odczytane z wykresu dla pierwszego roku obserwacji <sup>††</sup> odczytane z wykresu dla ostatniego roku, gdy stosowano PCV-7 <sup>§</sup> odczytane z wykresu dla ostatniego roku obserwacji bd - brak danych								

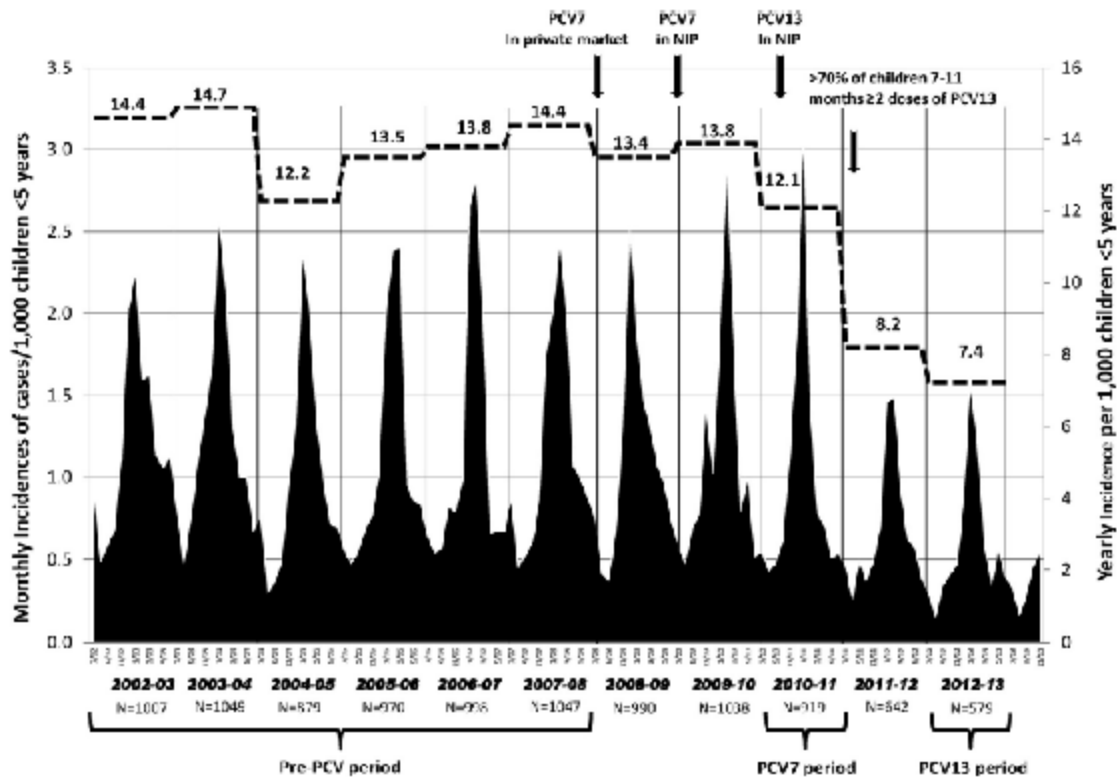
#### 4.7.7.6 Dane z dodatkowych badań, dotyczących efektywności praktycznej PCV-13 w zapobieganiu zapaleniu płuc

W kohortowym badaniu prospektywnym przeprowadzonym na terenie Izraela (Greenberg 2015) oceniono wpływ wprowadzenia szczepień przeciwko pneumokokom na występowanie pęcherzykowego zapalenia płuc (potwierdzonego radiologicznie, wymagającego wizyty ostrodyżurowej lub hospitalizacji) u dzieci do 5. roku życia. Po wprowadzeniu szczepień PCV-13, w porównaniu do okresu przed szczepieniami przeciwko pneumokokom, zaobserwowano redukcję zapadalności na zapalenie płuc o 47%, w tym o 44%, 52% i 46% odpowiednio u dzieci do 1. r.ż., w 2. r.ż. oraz w wieku od 3-5 r.ż.. Jednocześnie redukcja zapadalności na zapalenie płuc w całej badanej kohorcie dzieci w wieku < 5 lat wyniosła 47% (95% CI: 41; 52) po wprowadzeniu szczepionki PCV-13 względem okresu gdy nie stosowano powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom (Ryc. 72).<sup>104</sup>

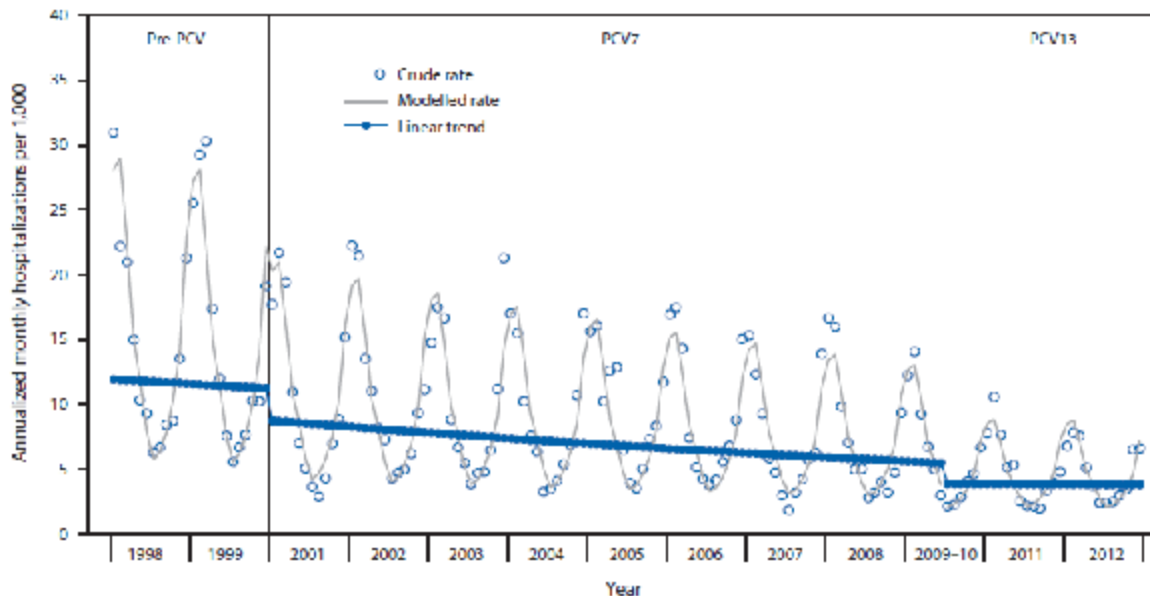
W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w stanie Tennessee w Stanach Zjednoczonych (Griffin 2014) w populacji dzieci w wieku < 2 lata odnotowano spadek częstości hospitalizacji z powodu zapalenia płuc z jakiegokolwiek przyczyny z poziomu 14,5/1000 w okresie gdy nie obowiązywały szczepienia przeciwko pneumokokom do poziomu 4,1/1000 po wprowadzeniu szczepienia PCV-13 (redukcja względna 72%, Ryc. 73). Jednocześnie odnotowano 83%-ową redukcję hospitalizacji z powodu pneumokokowego zapalenia płuc po wprowadzeniu PCV-13 względem okresu gdy nie obowiązywały szczepienia przeciwko pneumokokom.<sup>102</sup>

W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym na terenie Szwecji (Berglund 2015) porównano zapadalność w regionach stosujących szczepionkę PCV-13 z regionami, w których stosowano szczepionkę 10-walentną (PCV-10). Od roku 2010 poszczególne regiony Szwecji mogły niezależnie decydować, która ze szczepionek zastąpi PCV-7 w obowiązkowych programach szczepień. Szczepionkę PCV-7 zastąpiła PCV-13 w 6 regionach Szwecji, które stanowią 51% populacji kraju. Analiza wykazała, że stosowanie PCV-13 wiązało się z mniejszą o 21% (95%CI: 4; 34, Ryc. 74) częstością hospitalizacji z powodu zapalenia płuc z jakiegokolwiek przyczyny w populacji dzieci w wieku < 2 lat w porównaniu z zapadalnością w regionach gdzie stosowano szczepienie PCV-10. Częstość hospitalizacji z powodu zapalenia płuc w populacji dzieci w wieku < 2 lata w regionach gdzie stosowano PCV-13 spadła o 37% (95% CI: 26; 46) względem okresu gdy nie obowiązywały szczepienia przeciwko pneumokokom.<sup>98</sup>

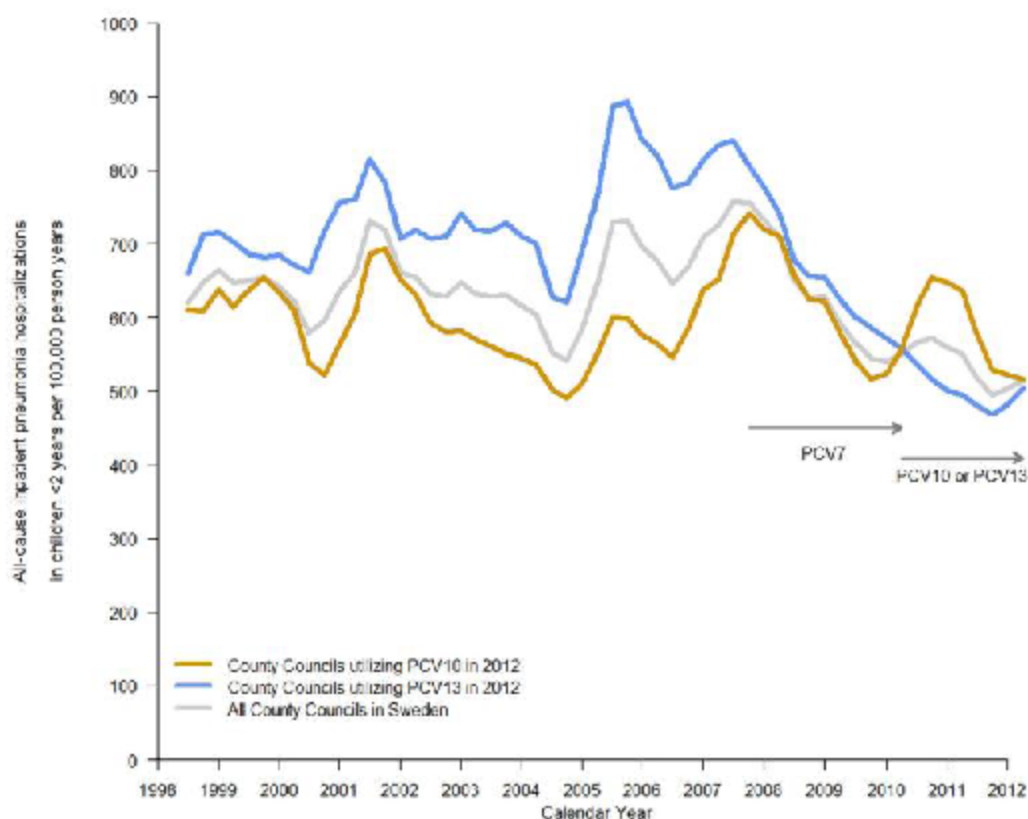
Ryc. 72. Częstość hospitalizacji z powodu zapalenia płuc, ocenianego wg kryteriów pneumonii pneumokokowej wg WHO, w populacji dzieci w wieku < 5 lat w badaniu przeprowadzonym na terenie Izraela (za Greenberg 2015<sup>104</sup>).



Ryc. 73. Miesięczna częstość hospitalizacji z powodu zapalenia płuc na 1000 dzieci w wieku < 2 lata w okresie od 1998 do 2012 w stanie Tennessee w Stanach Zjednoczonych (za Griffin 2014<sup>102</sup>).



**Ryc. 74. Częstość hospitalizacji z powodu zapalenia płuc z jakiejkolwiek przyczyny w populacji dzieci w wieku < 2 lat na terenie Szwecji w zależności od zastosowanych szczepionek przeciwko pneumokokom (za Berglund 2014<sup>98</sup>).**



#### 4.7.7.7 Zapalenie ucha środkowego

Dane dotyczące efektywności praktycznej PCV-13 w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego pochodziły z trzech badań przeprowadzonych na terenie Szwecji (Gisselsson-Salen 2017), Wielkiej Brytanii (Thorrington 2018) oraz Stanów Zjednoczonych (Kawai 2018, Wiesie 2019). W badaniach oceniano wpływ szczepień przeciwko pneumokokom na częstość wizyty ambulatoryjnych, hospitalizacji z powodu OZUŚ oraz częstości implantacji dreniku typanostomijnego w przebiegu OZUŚ.

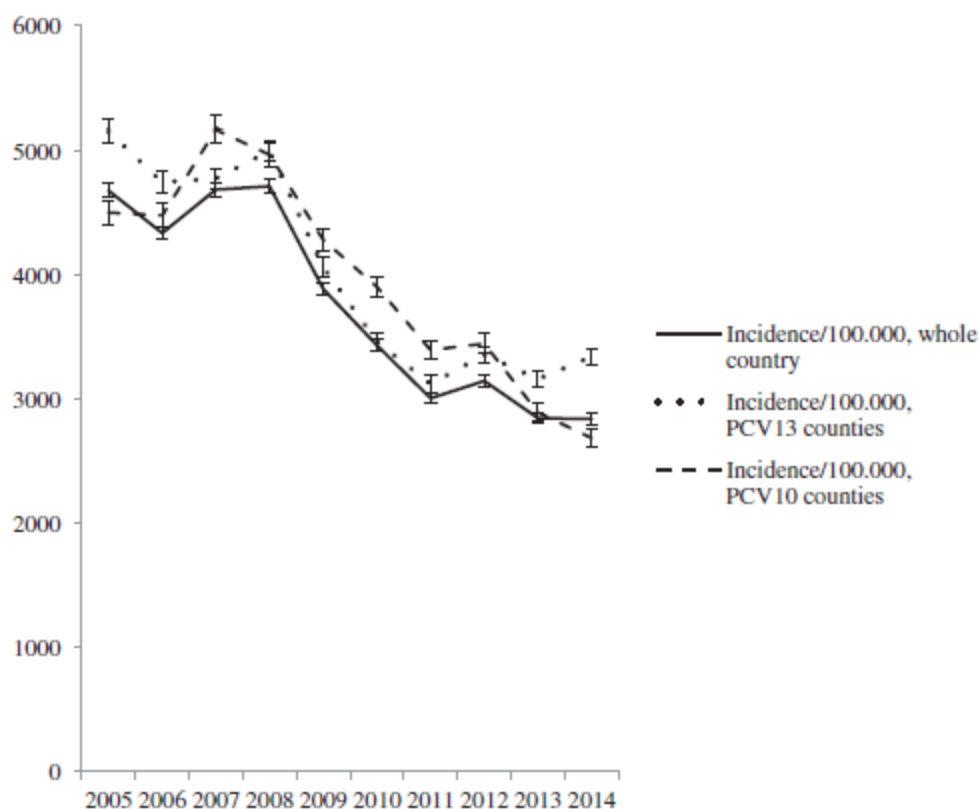
W Szwecji po wprowadzeniu szczepionki PCV-13 częstość wizyt ambulatoryjnych z powodu OZUŚ w populacji dzieci w wieku < 5 lat uległa redukcji o ok. 3% względem okresu gdy stosowano PCV-7 i o ok 40% względem okresu gdy nie stosowano szczepień przeciwko pneumokokom (Ryc. 75). Po wprowadzeniu PCV-13 podobnie na terenie Stanów Zjednoczonych (Kawai 2018) wykazano istotną statystycznie redukcję wizyt ambulatoryjnych w gabinecie lekarskim z powodu zapalenia ucha środkowego w populacji dzieci wieku < 2 lata i 2-4 lata na poziomie odpowiednio 51% (95% CI: 42; 58) i 37% (95% CI: 23; 48) względem okresu gdy nie stosowano szczepień przeciwko pneumokokom (Ryc. 78). Wiesie i wsp. (2019) oszacowali, że ryzyko wystąpienia ZUŚ z jakiejkolwiek przyczyny w populacji dzieci w wieku < 2 lata po wprowadzeniu szczepionki PCV-13 w badaniu przeprowadzonym na terenie Stanów Zjednoczonych było o 8% niższe w porównaniu do okresu gdy stosowano PCV-7 (HR=0,92; 95% CI: 0,91; 0,93; Tab. 82).

Wprowadzenie szczepionki PCV-13 wiązało się ze zmniejszeniem częstości hospitalizacji z powodu OZUŚ o około 18%-22% w populacji dzieci w wieku < 5 lat zarówno w badaniach przeprowadzonych na terenie Wielkiej Brytanii (Ryc. 79) jak i Szwecji (Ryc. 77) względem okresu gdy nie stosowano szczepień przeciwko pneumokokom (Tab. 82).

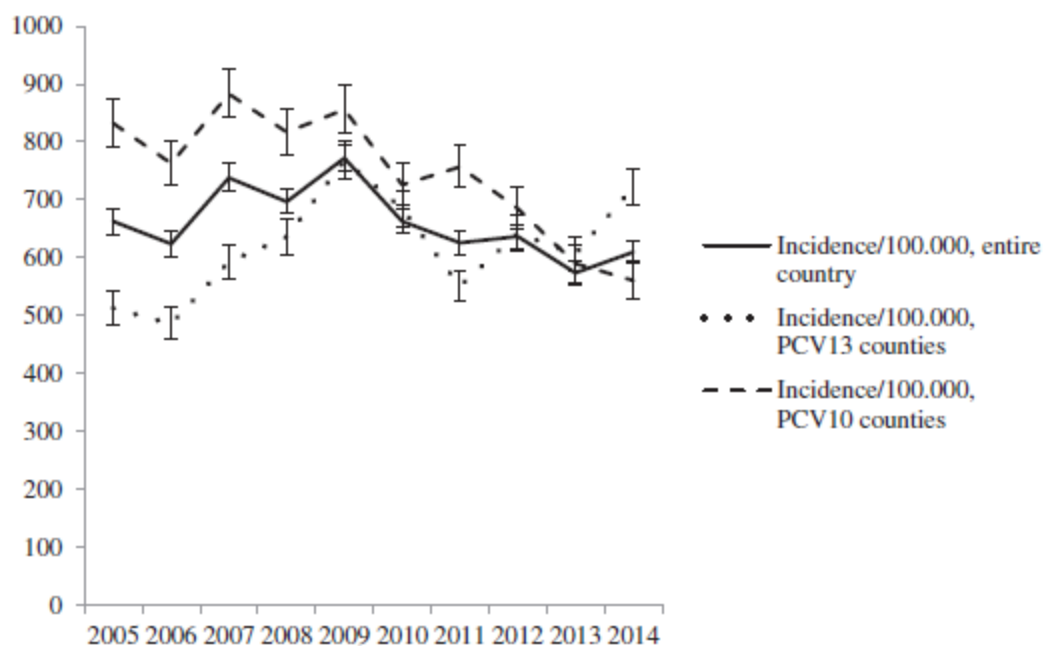
Wpływ szczepień PCV-13 na częstość implantacji dreniku typanostomijnego nie był spójny pomiędzy badaniami. W badaniach przeprowadzonych na terenie Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych wykazano istotną redukcję częstości epizodów wymagających implantacji dreniku (Ryc. 80) podczas gdy w Szwecji w regionach stosujących wyłącznie PCV-13 odnotowano wzrost częstości epizodów OZUŚ wymagających implantacji (Ryc. 76, Tab. 82).

Ponadto w badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym na terenie Szwecji (Gisselsson-Solen 2017) porównano częstość wizyt w opiece zdrowotnej z powodu ostrego zapalenia ucha środkowego w regionach stosujących wyłącznie PCV-13 z regionami, w których stosowano szczepionkę PCV-10. Zarówno w regionach stosujących PCV-13 jak i PCV-10 odnotowano zmniejszenie częstości wizyt ambulatoryjnych z powodu OZUŚ oraz hospitalizacji z powodu OZUŚ w populacji dzieci w wieku < 5 lat w całym okresie obserwacji (Ryc. 75, Ryc. 77). Częstość implantacji dreniku typanostomijnego w przebiegu OZUŚ w okresie obserwacji uległa redukcji w regionach stosujących PCV-10 (redukcja względna o ok. 35% w 2014 roku względem 2005) podczas gdy w regionach stosujących PCV-13 odnotowano wzrost (wzrost względny o ok. 35% w 2014 roku względem roku 2005, Ryc. 76, Tab. 82). W ostatnim roku obserwacji w regionach stosujących PCV-10 względem regionów stosujących PCV-13 ryzyko hospitalizacji było wyższe o 20% podczas gdy ryzyko wizyty ambulatoryjnej z powodu OZUŚ lub implantacji dreniku typanostomijnego istotnie większe.<sup>82</sup> Jak **podkreślają Gisselsson-Solen i wsp. (2017) badanie obarczone jest ograniczeniami** wynikającymi z różnic w praktyce lekarskiej dotyczącej postępowania w OZUŚ pomiędzy regionami stosującymi PCV-13 lub PCV-10 i może nie w pełni oddawać rzeczywistego wpływu szczepionek na zakażenia pneumokokowe. Obszary gdzie stosowano PCV-13 lub PCV-10 różniły się pod względem dostępności do opieki specjalistycznej i szpitalnej oraz częstości raportowania przez personel medyczny wizyt/zabiegów związanych z zapaleniem ucha u dzieci. Ponadto na zmiany częstości implementacji dreniku typanostomijnego mogły mieć zmiany w praktyce lekarskiej w poszczególnych regionach, które następowały w okresie obserwacji.<sup>82</sup>

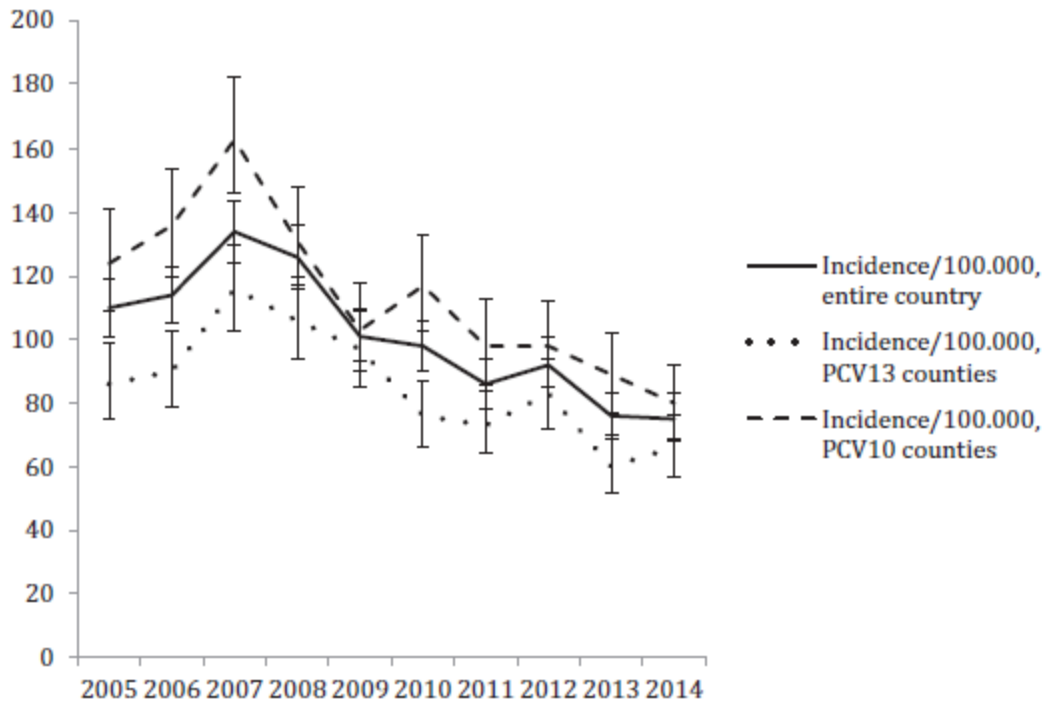
Ryc. 75. Częstość wizyt ambulatoryjnych z powodu OZUŚ na 100 tys. dzieci w wieku < 5 lat w regionach administracyjnych w Szwecji stosujących PCV-13 lub PCV-10 (za Gisse lsson-Solen 2017<sup>82</sup>).



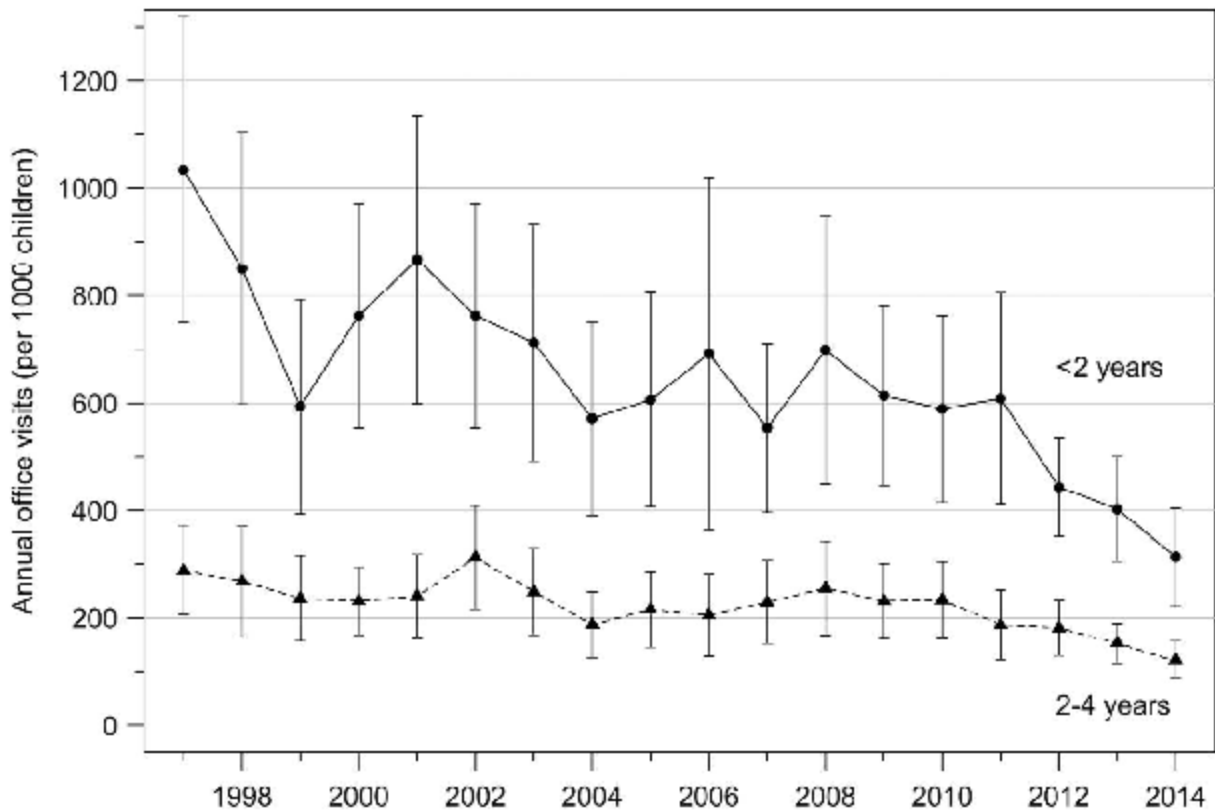
Ryc. 76. Częstość implantacji dreniku tympanostomijnego w przebiegu OZUŚ na 100 tys. dzieci w wieku < 5 lat w regionach administracyjnych w Szwecji stosujących PCV-13 lub PCV-10 (za Gisse lsson-Solen 2017<sup>82</sup>).



Ryc. 77. Częstość przyjęć do szpitala z powodu OZUŚ na 100 tys. dzieci w wieku < 5 lat w regionach administracyjnych w Szwecji stosujących PCV-13 lub PCV-10 (za Gisselsson-Solen 2017<sup>82</sup>)

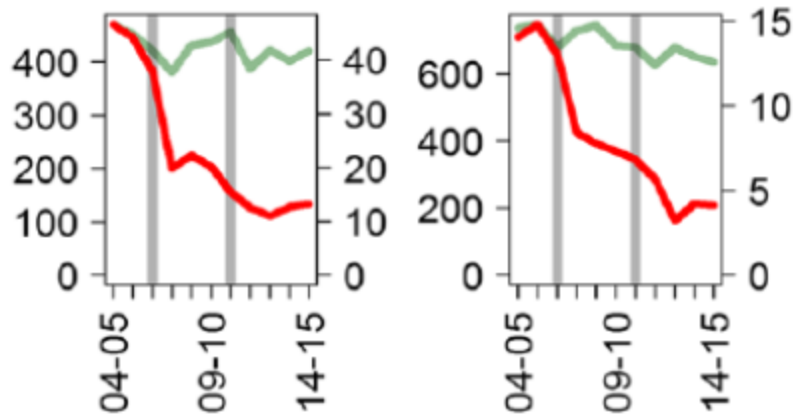


Ryc. 78. Częstość wizyt ambulatoryjnych w gabinecie lekarskim z powodu zapalenia ucha środkowego w populacji dzieci w wieku < 2 lata i 2-4 lata w badaniu przeprowadzonym na terenie Stanów Zjednoczonych (za Kawai 2018<sup>93</sup>).



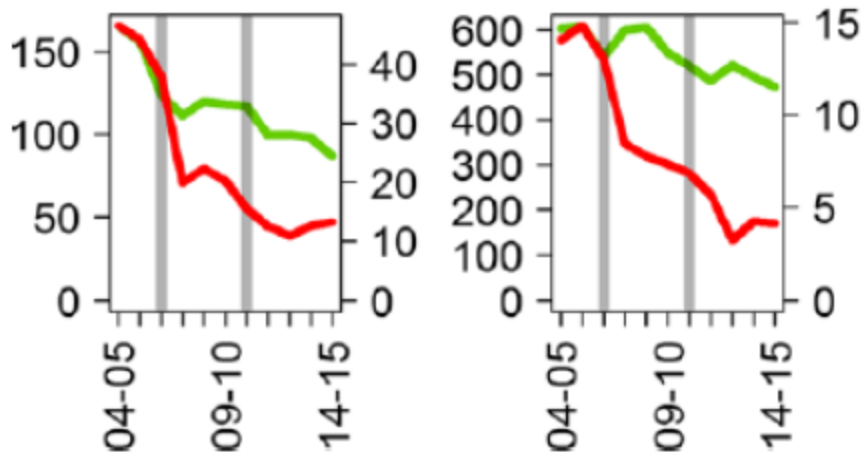


Ryc. 79. Częstość hospitalizacji na 100 tys. z powodu ostrego zapalenia ucha środkowego w populacji dzieci w wieku (A) < 2 lata i (B) 2-4 lata w Wielkiej Brytanii (za Thorrington 2018<sup>88</sup>).



czerwona linia - IChP potwierdzona laboratoryjnie; zielona linia - ostre zapalenie ucha środkowego

Ryc. 80. Częstość hospitalizacji na 100 tys. z powodu ostrego zapalenia ucha środkowego wymagającego implantacji dreniku tympanostomijnego w populacji dzieci w wieku (A) < 2 lata i (B) 2-4 lata w Wielkiej Brytanii (za Thorrington 2018<sup>88</sup>).



czerwona linia - IChP potwierdzona laboratoryjnie; zielona linia - ostre zapalenie ucha środkowego wymagające implantacji dreniku tympanostomijnego

Tab. 82. Częstość hospitalizacji z powodu zapalenia ucha środkowego i efektywność szczepienia PCV-13 w badaniach obserwacyjnych.

Badanie	Państwo	Wiek, lata	Punkt końcowy	Przed wprowadzeniem szczepień p. pneumokokom	Po wprowadzeniu szczepionki PCV-7	Po wprowadzeniu szczepionki PCV-13	Efektywność szczepienia <sup>†</sup> 1-IRR [%] (95%CI) p-value	
				100 000/rok (95%CI)	100 000/rok (95%CI)	100 000/rok (95%CI)	PCV-13 vs PCV-7	PCV-13 vs brak szczepień
<b>Badanie przeprowadzone na terenie Europy</b>								
Gisselsson-Solen 2017	Szwecja	< 5 lat	Wizyty ambulatoryjne z powodu OZUŚ	5515* (bd)	3440** (bd)	3330 <sup>§</sup> (bd)	3% <sup>§§</sup> (bd)	40% <sup>§§</sup> (bd)
Gisselsson-Solen 2017	Szwecja	< 5 lat	Implantacja dreniku typanostomijnego	515* (bd)	771** (bd)	714 <sup>§</sup> (bd)	-7% <sup>§§</sup> (bd)	-39% <sup>§§</sup> (bd)
Gisselsson-Solen 2017	Szwecja	< 5 lat	Hospitalizacja z powodu OZUŚ	87* (bd)	95** (bd)	68 <sup>§</sup> (bd)	28% <sup>§§</sup> (bd)	22% <sup>§§</sup> (bd)
Thorrington 2018	Wielka Brytania	< 2 lata	Hospitalizacja z powodu OZUŚ	467* (bd)	423** (bd)	422 <sup>§</sup> (bd)	<1% <sup>§§</sup> (bd)	<b>22% (19; 26)</b>
Thorrington 2018	Wielka Brytania	2-4 lata		738* (bd)	682** (bd)	632 <sup>§</sup> (bd)	7% <sup>§§</sup> (bd)	<b>18% (16; 19)</b>
Thorrington 2018	Wielka Brytania	< 2 lata	Hospitalizacja z powodu zapalenia ucha środkowego z jakiegokolwiek przyczyny z implantacją dreniku tympanostomijnego	164* (bd)	178** (bd)	89 <sup>§</sup> (bd)	50% <sup>§§</sup> (bd)	<b>47% (44; 50)</b>
Thorrington 2018	Wielka Brytania	2-4 lata		605* (bd)	533** (bd)	484 <sup>§</sup> (bd)	9% <sup>§§</sup> (bd)	<b>21% (19; 23)</b>
<b>Badanie przeprowadzone na terenie Ameryki Północnej</b>								
Kawai 2018	Stany Zjednoczone	< 2 lata	Wizyta ambulatoryjna z powodu zapalenia ucha środkowego w gabinecie lekarskim	826 (660-992)	650 (551-749)	387 (333-441)	<b>31% (19; 41)</b>	<b>51% (42; 58)</b>
Kawai 2018	Stany Zjednoczone	2-4 lata		265 (208-321)	236 (198-273)	153 (129-177)	<b>28% (10; 35)</b>	<b>37% (23; 48)</b>

Badanie	Państwo	Wiek, lata	Punkt końcowy	Przed wprowadzeniem szczepień p. pneumokokom	Po wprowadzeniu szczepionki PCV-7	Po wprowadzeniu szczepionki PCV-13	Efektywność szczepienia <sup>†</sup> 1-IRR [%] (95%CI) p-value	
				100 000/rok (95%CI)	100 000/rok (95%CI)	100 000/rok (95%CI)	PCV-13 vs PCV-7	PCV-13 vs brak szczepień
Wiese 2019	Stany Zjednoczone	< 2 lata	Zapalenie ucha środkowego z jakiegokolwiek przyczyny	-	1,60*	1,24**	HR=0,92 (0,91; 0,93) <sup>†</sup>	-
Wiese 2019	Stany Zjednoczone	< 2 lata	Zapalenie ucha środkowego z jakiegokolwiek przyczyny z implantacją dreniku tympanostomijnego	-	0,076*	0,057**	HR=0,76 (95%CI: 0,72; 0,80) <sup>†</sup>	-

<sup>†</sup> Na podstawie publikacji źródłowej

bd - brak danych

‡ odczytane z wykresu dla pierwszego roku obserwacji

‡‡ odczytane z wykresu dla ostatniego roku, gdy stosowano PCV-7

§ odczytane z wykresu dla ostatniego roku obserwacji

\* szacunkowa skumulowana częstość epizodów w kohorcie urodzeniowej 2009/2010 (ostatnia kohorta przed wprowadzeniem PCV-13)

\*\* szacunkowa skumulowana częstość epizodów w kohorcie urodzeniowej 2013/2014 (4 lata po wprowadzeniu szczepienia PCV-13)

<sup>§§</sup> oszacowanie własne na podstawie częstości opublikowanej w publikacjach źródłowych

#### 4.7.7.8 Dane z dodatkowych badań, dotyczących efektywności praktycznej PCV-13 w zapobieganiu ZUŚ

W badaniu przeprowadzonym na terenie Izraela (Ben-Shimol 2014) stwierdzono znamienne zmniejszenie zapadalności na ZUŚ bez względu na etiologię zakażenia o 60% (95%CI: 55; 64) w populacji dzieci w wieku < 2 lat po wprowadzeniu PCV 13 do kalendarza szczepień względem okresu gdy nie były stosowane szczepionki przeciwko pneumokokom. Efektywność szczepienia PCV-13 była najwyższa w grupie dzieci w wieku od 6. do 11. m.ż. (redukcja zapadalności o 80%; 95%CI: 73; 86). Jednocześnie Ben-Shimol i wsp. (2014) oszacowali efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu ZUŚ w zależności od serotypu chorobotwórczego *S. pneumoniae* (Ryc. 81). Po wprowadzeniu szczepienia PCV-13, względem okresu gdy nie stosowano szczepień przeciwko pneumokokom, w grupie dzieci w wieku < 2 lat stwierdzono statystycznie istotnie zmniejszenie zapadalności na ZUŚ powodowanego przez:

- *S. pneumoniae* bez względu na serotyp o 77% (95% CI: 69; 82),
- serotypy zawarte wyłącznie w PCV-13, bez serotypu 6A o 85% (95% CI: 70; 93),
- serotypy zawarte w PCV-7 + serotyp 6A o 96% (95% CI: 92; 98).
- kilkuprocentowy, nieistotny statystycznie, wzrost ZUŚ spowodowanych przez serotypy nieszczepionkowe.

W innym badaniu przeprowadzonym na terenie Wielkiej Brytanii (Lau 2015) po wprowadzeniu powszechnego szczepienia przeciwko pneumokokom odnotowano istotną statystycznie miesięczną redukcję zapadalności na ZUŚ bez względu na przyczynę o 19,8% (95% CI: 16,0; 23,5) po wprowadzeniu PCV-7 i o kolejne 6,6% (95%CI: 1,9; 11,0) po wprowadzeniu szczepień PCV-13. W populacji dzieci w wieku 2-4 lata miesięczna redukcja zapadalności wniosła 23% (95% CI: 20,4; 25,4) po wprowadzeniu PCV-7 i 13,0% (95%CI:10,1; 15,9) po wprowadzeniu PCV-13 (Ryc. 82). Jednocześnie w populacji dzieci w całej badanej kohorcie tj. dzieci w wieku < 10 lat, roczna redukcja zapadalności na ZUŚ spadła o 51,3% w okresie od 2002 do 2012 roku.

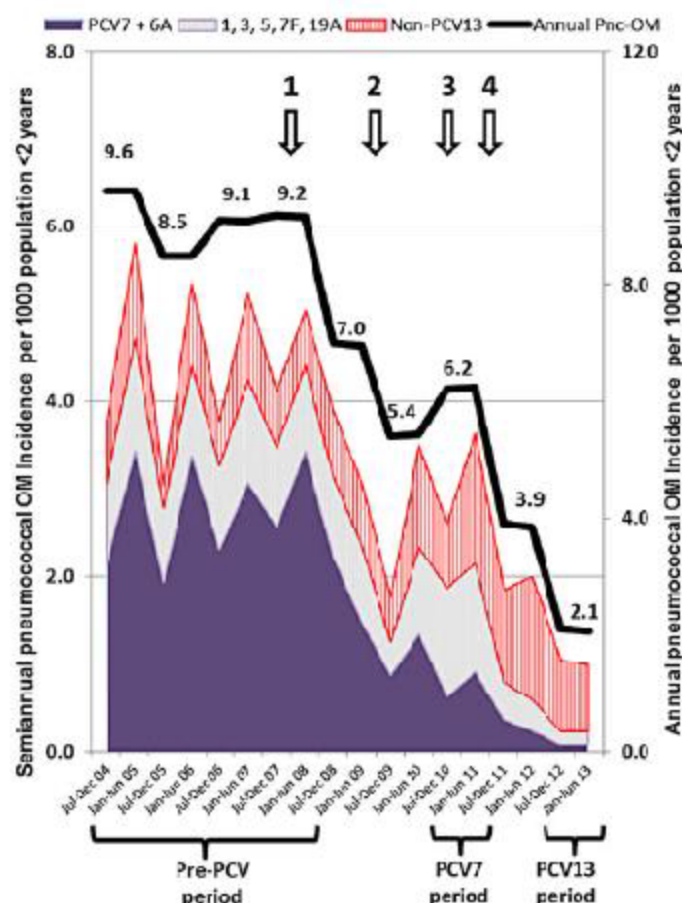
W badaniu przeprowadzanym na terenie Stanów Zjednoczonych w 8 szpitalach (Kaplan 2015) liczba izolatów pobranych w przebiegu zapalenia ucha środkowego lub wyrostka sutkowatego, pozytywnych dla *S. pneumoniae* spadła o 50% w 3 roku od wprowadzenia powszechnego szczepienia PCV-13 w porównaniu z 1 rokiem. Serotyp 19A wykryto w większości izolatów w latach 2011-2013 przy czym odnotowano 76%-owy spadek liczby izolatów pozytywnych dla serotypu 19A w roku 2013 (10,2%) względem roku 2011 (33,6%).<sup>91</sup>

W badaniu postmarketingowym IV fazy, przeprowadzonym na terenie Stanów Zjednoczonych (Pichichero 2018) oceniono wpływ powszechnych szczepień PCV-13 na zapadalność na OZUŚ spowodowane przez *S. pneumoniae*. Do badania włączano zdrowe dzieci w wieku do 30 mies. życia. Wymazy z nosa i gardła zbierano podczas rutynowych wizyt dzieci w ośrodkach medycznych oraz w czasie wystąpienia OZUŚ. Wykazano, że efektywność szczepienia PCV-13 u dzieci, u których wystąpiło OZUŚ spowodowane przez serotyp 6A, 19A oraz wszystkie sześć dodatkowych serotypów niewystępujących w PCV-7 wyniosła odpowiednio 100% (p=0,08), 91% (p=0,001) i 86% (p=0,001) względem kohorty dzieci zaszczepionej PCV-7 (Tab. 83). Jednocześnie wykazano, że szczepionka PCV-13 redukuje zapadalność na OZUŚ spowodowane przez serotyp 3 na poziomie 15%, jednak wynik nie był istotny statystycznie (p=0,92).<sup>100</sup>

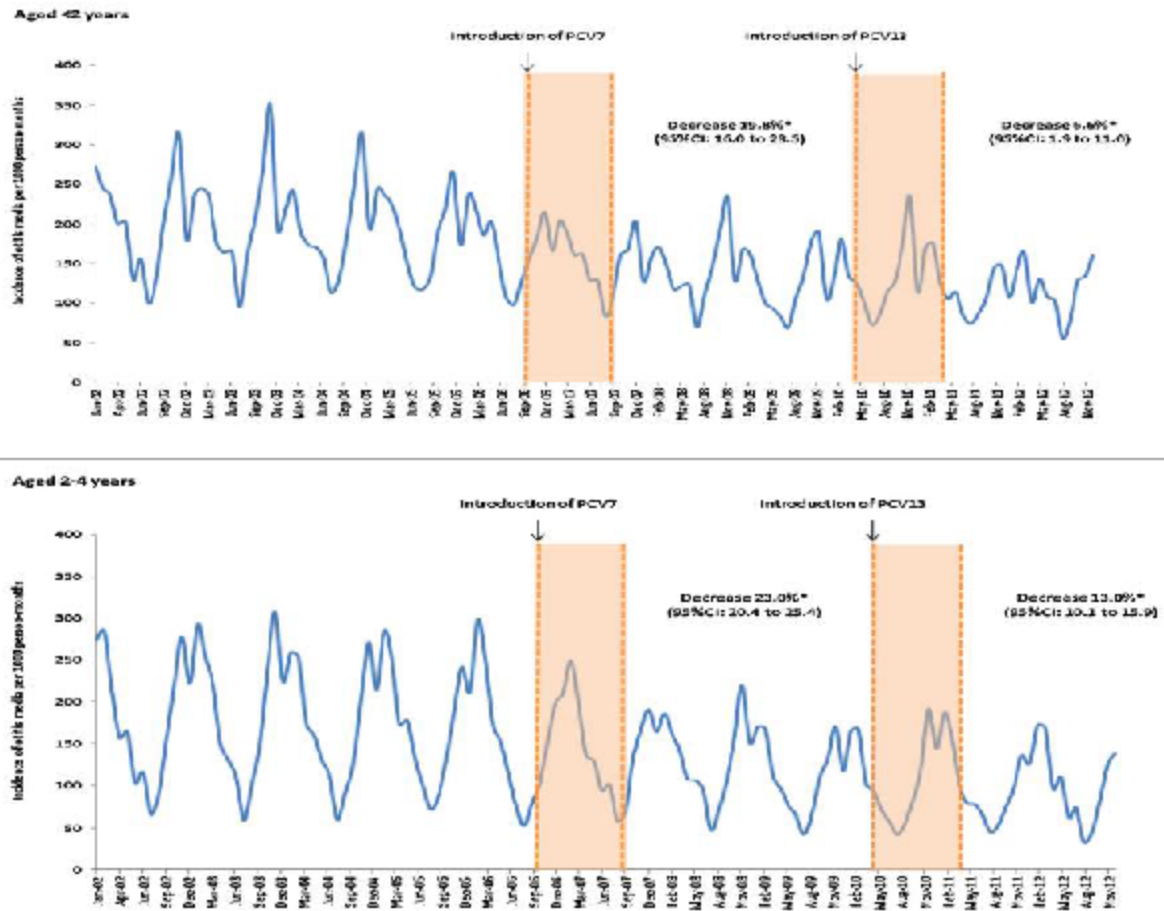
Tab. 83. Odsetek dzieci z OZUŚ spowodowanym przez *S. pneumoniae* w zależności od serotypu i oszacowana efektywność szczepienia PCV-13 (za Pichichero 2018<sup>100</sup>).

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Zaszczepieni PCV-13, liczba izolatów (%)	Zaszczepieni PCV-7	Efektywność szczepienia PCV-13 (1-RR) [%], 95% CI	p-value
Liczba izolatów pobranych z ucha ogółem	53	89	nd	nd
3	2 (4%)	4 (5%)	15% (-181; 72)	0,92
6A	0	6 (7%)	100% (**)	0,080
19A	2 (%)	36 (%)	91% (58; 97)	0,0010
Serotypy szczepionkowe PCV-13, niewystępujące w PCV-7	4 (8%)	46 (52%)	86% (61; 94)	0,0010

Ryc. 81. Roczna i półroczna zapadalność na zapalenie ucha środkowego spowodowane przez *S. pneumoniae* w populacji dzieci w wieku < 2 lat w badaniu przeprowadzonym na terenie Izraela w latach 2004 - 2013. Strzałki dotyczą: (1) wprowadzenia PCV-7 na rynek, (2) włączenia PCV-7 w narodowy program szczepień, (3) włączenia PCV-13 w narodowy program szczepień, (4) punktu, w którym 70% dzieci w wieku od 7. do 11. mies. otrzymało co najmniej 2 dawki PCV-13 (za Ben-Shimol 2014).



Ryc. 82. Analiza szeregów czasowych miesięcznej zapałności na zapalenie ucha środkowego w badaniu przeprowadzonym na terenie Wielkiej Brytanii (za Lau 2015).



## 5 Ograniczenia

Ograniczeniem analizy jest przede wszystkim brak randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej trzynastowalentnej szczepionki przeciwko pneumokokom. Zgodnie z wytycznymi WHO, rejestracja każdej nowej szczepionki przeciwko pneumokokom oparta jest na porównaniu odpowiedzi immunologicznej (immunogenności) nowej szczepionki i szczepionki PCV-7, której skuteczność kliniczną wcześniej niezbitnie potwierdzono.<sup>106,61</sup> Szczepionka PCV-13 jest kontynuacją szczepionki PCV-7, która zawiera obecnie najczęściej występujące serotypy *S. pneumoniae*. Szczepionka PCV-13 zawiera siedem serotypów ujętych uprzednio w szczepionce PCV-7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F) oraz sześć nowych (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 19A). W obu szczepionkach wszystkie serotypy skoniugowane są z białkiem nośnikowym CRM197 i adsorbowane na fosforanie glinu.<sup>107</sup> Agencje regulacyjne i eksperci uzgodnili, że ocena i dopuszczenie do obrotu nowych szczepionek przeciwko pneumokokom będzie analogiczna jak dla innych nowych skoniugowanych szczepionek przeciwko *Haemophilus influenzae* typu b (Hib) i meningokokom typu C (MenC). Tym samym po wykazaniu wysokiej skuteczności klinicznej szczepionki siedmiowalentnej (Prevenar®, PCV-7) przeciwko inwazyjnej chorobie pneumokokowej nowe skoniugowane szczepionki przeciwko pneumokokom rejestrowane będą na podstawie wyników wyłącznie immunogenności w porównaniu z PCV-7. Konsensus w sprawie kryteriów udzielania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nowych szczepionek przeciwko pneumokokom w zapobieganiu IChP zostało osiągnięte w 2003 na posiedzeniu komitetu ekspertów WHO.<sup>108</sup> WHO wydało serię raportów technicznych z zaleceniami dotyczącymi oceny nowych skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom, które dotyczyły wyłącznie porównania immunogenności nowej szczepionki z PCV-7.<sup>61</sup> Według wytycznych WHO za pośrednie kryterium ochrony przed IChP uznano stężenie co najmniej 0,35 µg/ml przeciwciał IgG przeciwko poszczególnym serotypom zawartym w szczepionce, które określono na podstawie zbiorczej analizy danych z badań klinicznych skuteczności PCV-7 i PCV-9.<sup>61</sup> Na tej podstawie w 2009 roku Europejska Agencja Leków wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu szczepionki Prevenar 13® a przedstawione przez podmiot odpowiedzialny wyniki dotyczące immunogenności w porównaniu z PCV-7 nie budziły żadnych zastrzeżeń.<sup>109</sup>

W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 5 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych oraz jedno nierandomizowane, kontrolowane badanie dotyczące porównania immunogenności PCV-13 ze szczepionką PCV-10. Trzy randomizowane, kontrolowane badania kliniczne charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego a pozostałe dwa otrzymały niższe oceny wiarygodności. Żadne z badań włączonych do analizy nie charakteryzowało się wysokim ryzykiem błędu systematycznego. Kontrolowane badanie kliniczne bez randomizacji charakteryzowało się dobrą jakością i otrzymało 8 na 9 punktów w skali NOS.

Randomizowane badania kliniczne włączone do analizy immunogenności dotyczyły zdrowych dzieci, poddanych immunizacji wg standardowego dla danego państwa, programu szczepienia dzieci w 1 roku życia. Dwa randomizowane badania kliniczne przeprowadzono na terenie Europy, pozostałe w Meksyku, Wietnamie i Gambii. Badania różniły się między sobą pod względem ocenianych schematów szczepień, które stanowiły czterodawkowe (3+1) lub trzydawkowe szczepienia (2+1 lub 3+0) przeciwko pneumokokom. We wszystkich włączonych badaniach pierwszą dawkę szczepionki przeciwko pneumokokom podawano w 2. miesiącu życia a kolejne dawki co miesiąc lub co dwa w zależności od badania i schematu szczepienia. Dawki uzupełniające w badaniach Carmona Martinez 2019 i Prymula 2017 podano w 2. roku

życia dzieci a w badaniach Temple 2019 i Odutola 2019 przed ukończeniem 1. roku życia. Mając na uwadze powyższe różnice pomiędzy badaniami, metaanalizy wyników immunogenności przeprowadzono oddzielnie dla poszczególnych schematów szczepień. Kumulowano wyniki badań dotyczące takiej samej liczby dawek cyklu podstawowego oraz wyniki, które dotyczyły pomiaru immunogenności miesiąc po ostatniej dawce szczepienia podstawowego lub uzupełniającego. Wyniki części metaanaliz, zwłaszcza dotyczących średnich geometrycznych stężeń (GMC) lub mian (GMT) przeciwciał, charakteryzowały się dużą heterogenicznością danych która mogła wynikać z opisanych powyżej różnic, w związku z czym należy je interpretować z odpowiednią ostrożnością.

Stężenie przeciwciał wobec serotypów szczepionkowych przyjęte za ochronne w badaniach Carmona Martinez 2019, Odutola 2019 i Prymula 2017 stanowiło stężenie  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/ml}$  a w badaniu Temple 2019  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$ . Różnice te wynikały z zastosowania odmiennego testu immunoenzymatycznego ELISA zastosowanego do oznaczenia stężenia przeciwciał. Zgodnie z wytycznymi WHO, za minimalne stężenie ochronne przeciwciał uznano stężenie swoistych przeciwciał w surowicy  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  dla poszczególnych typów serologicznych mierzone standardową metodą ELISA opracowaną przez WHO.<sup>61,110</sup> W badaniach Carmona Martinez 2019, Odutola 2019 i Prymula 2017 stężenie przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym w osoczu oznaczane metodą ELISA III generacji o większej czułości (tj. 22F-ELISA). Dla testu 22F-ELISA graniczny poziom ochronny stanowi stężenie przeciwciał  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/ml}$  i zostało ono uznane za równorzędne ze stężeniem ochronnym  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  oznaczonym w standardowym teście ELISA.<sup>108</sup>

Z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej PCV-13 w zapobieganiu zakażeniom pneumokokowym, w przeglądzie przytoczono dowody efektywności praktycznej szczepionki. Z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności szczepionki PCV-13, uzasadnionym jest włączenie do niniejszego przeglądu badań z niższego poziomu wiarygodności. W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 21 badań obserwacyjnych przeprowadzonych w różnych krajach Europy i Stanów Zjednoczonych. Sześć z włączonych badań stanowiły badania z grupami kontrolnymi: 3 badania kohortowe oraz 3 badania kliniczno-kontrolne. Pozostałe dowody naukowe stanowiły: narodowe oraz lokalne programy nadzoru chorób zakaźnych, rejestry/bazy danych o zasięgu krajowym lub lokalnym oraz niekontrolowane badania obserwacyjne. Podkreślić należy, że większość z włączonych badań dotyczyła danych pochodzących z ogólnokrajowych programów monitorowania bakteriologicznego oraz krajowych rejestrów dotyczących przyjęć szpitalnych, co może przemawiać za dużą wiarygodnością tego typu badań i oddaniem rzeczywistego efektu masowego szczepienia PCV-13 na populację.

Włączone badania obserwacyjne dotyczące efektywności praktycznej przeprowadzono w różnych lokalizacjach geograficznych oraz w populacjach o różnym ryzyku wystąpienia IChP. Lokalizacja geograficzna badań jest istotna ze względu na różny rozkład geograficzny serotypów *S. pneumoniae* w populacji a skuteczność szczepionki jest w dużej mierze zależna od udziału serotypów szczepionkowych w lokalnym rozkładzie serotypów pneumokoka. Z tego względu ograniczono się do badań przeprowadzonych wyłącznie w Europie i Stanach Zjednoczonych. Porównanie wyników z nadzoru epidemiologicznego pomiędzy poszczególnymi państwami jest jednak trudne ze względu na różnice w praktyce opieki zdrowotnej, epidemiologii przed wprowadzeniem szczepień i samej polityce immunizacji dzieci. Ponadto włączone badania różniły się długością okresu obserwacji od wprowadzenia szczepionki PCV-13, całkowitym okresem obserwacji, populacją włączoną do poszczególnych badań oraz definicją



punktów końcowych. Ze względu na wyżej wymienione różnice odstąpiono od metaanalizy wyników z badań obserwacyjnych i przeprowadzono wyłącznie analizę jakościową wyników.

Zaznaczyć należy, że niektóre z badań prezentowanych w analizie obarczone są ograniczeniami metodologicznymi, które szczegółowo omówiono równoległe z wynikami z tych publikacji. Zidentyfikowane ograniczenia dotyczyły porównania efektywności szczepienia PCV-13 z PCV-10 w zapobieganiu IChP w badaniu Naucier 2017 (omówione w rozdziale 4.7.7.1) oraz porównania PCV-13 z PCV-10 w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego w badaniu Gissels-Solen 2017 (omówione w rozdziale 4.7.7.7).

Przegląd systematyczny poszerzono o przegląd skuteczności klinicznej szczepionki siedmiowalentnej, która potwierdza skuteczność wobec siedmiu serotypów zawartych w szczepionce PCV-7 i PCV-13. Ograniczenia związane z przeglądem skuteczności PCV-7 dotyczą lokalizacji badań klinicznych. Tylko jedno z trzech badań - badanie FinOM (Eskola 2001), zostało przeprowadzone w Europie. Ponadto wśród dwóch badań skuteczności PCV-7 przeprowadzonych na terytorium Stanów Zjednoczonych, jedno - O'Brien 2003, dotyczy populacji Indian zamieszkujących rezerwaty Navajo i White Mountain Apache.<sup>45</sup> Populacje te charakteryzują się jednymi z najwyższych na świecie wartości zapadalności na inwazyjne choroby pneumokokowe.<sup>111</sup> Podkreślając odmienną epidemiologiczną populacji w badaniu O'Brien 2003, należy zauważyć, że wyniki osiągnięte w tym badaniu były generalnie gorsze niż w pozostałych dwóch. Wykluczenie populacji Indian z metaanalizy prowadziło do poprawy jej wyników.

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

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

Wreszcie, należy zwrócić uwagę na mało specyficzne definicje zapalenia płuc stosowane w badaniu NCKP (Black 2002a) oraz fakt oceny zdjęć radiologicznych przez ponad 300 lekarzy, nie operujących wspólnymi kryteriami oceny. Do ograniczeń tych odniesiono się w analizie Hansen 2006, opartej na ocenie zdjęć RTG przez dwóch wyszkolonych radiologów operujących kryteriami rozpoznania zalecanymi przez WHO.<sup>97</sup>

Kolejnym ograniczeniem analizy jest brak badań klinicznych dotyczących skuteczności szczepionki dziesięciowalentnej (PHiD-CV) w porównaniu ze szczepionką trzynastowalentną lub siedmiowalentną. W trakcie systematycznego wyszukiwania baz danych odnaleziono jedynie randomizowane badania kliniczne skuteczności PHiD-CV w porównaniu ze szczepionką kontrolną (HBV lub HAV). Do przeglądu włączono wyniki skuteczności szczepionki jedenastowalentnej (11Pn-PD), która była szczepionką prototypową dla obecnie zarejestrowanej szczepionki Synflorix® (badanie POET). Szczepionka 11Pn-PD zawierała 10 serotypów ujętych obecnie w szczepionce Synflorix® oraz serotyp 3. Nośnikiem w szczepionce dla wszystkich

serotypów 11Pn-PD było białko nośnikowe D. W szczepionce Synflorix® serotyp 19F koniugowany był z skoniugowany z toksoidem błoniczym a serotyp 18C z toksoidem tężcowym, a pozostałe serotypy z białkiem nośnikowym D (patrz aneks 8.24). Skuteczność szczepionki 11Pn-PD stanowiła dodatkowe dowody w momencie rejestracji szczepionki Synflorix®, potwierdzające skuteczność szczepionki wobec 10 wspólnych serotypów.<sup>4</sup> Ze względu na brak badań skuteczności klinicznej PCV-13 i możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego, wyniki skuteczności klinicznej szczepionki PHiD-CV omówiono na tle wyników skuteczności klinicznej dla dostępnych danych klinicznych dla szczepionki PCV-7.

## 6 Dyskusja

### 6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

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

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa 13-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV-13, Prevenar 13®) w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją, spełniających predefiniowane kryteria. Powyższe źródła danych przeszukano również pod kątem badań randomizowanych dotyczących 10-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV-10, Synflorix®) oraz 7-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV-7, Prevenar®). Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook. Badania z grupą kontrolną z niższego poziomu wiarygodności oceniono wg skali NOS.

Do dnia 16.09.2019 nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej PCV-13 w porównaniu z PCV-10 lub PCV-7. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zakwalifikowano do analizy 5 randomizowanych, kontrolowanych badań oraz jedno kontrolowane, nierandomizowane badanie kliniczne (IIC wg AOTMiT) dotyczących immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 w porównaniu z PCV-10.

Zgodnie z wytycznymi WHO, rejestracja każdej nowej szczepionki przeciwko pneumokokom oparta jest na porównaniu odpowiedzi immunologicznej (immunogenności) nowej szczepionki i szczepionki PCV-7, której skuteczność kliniczną wcześniej potwierdzono. Mając powyższe na uwadze do przeglądu dodatkowo włączono badania skuteczności klinicznej PCV-7, stanowiące dodatkowe dowody skuteczności klinicznej PCV-13 w zapobieganiu zakażeniom pneumokokowym powodowanym wobec 7 wspólnych serotypów. Ponadto w badaniach dotyczących immunogenności PCV-13 vs PCV-7 równolegle oceniano bezpieczeństwo szczepionek. Z uwagi na dużą liczbę dostępnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-7, włączono je do niniejszego przeglądu jako dodatkowe źródło danych o bezpieczeństwie szczepionki 13-walentnej. Do przeglądu włączono również

### 6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

#### 6.2.1 Immunogenność szczepionki PCV-13 w porównaniu z PCV-10

Porównanie szczepionek przeprowadzono na podstawie oceny immunogenności miesiąc po szczepieniu podstawowym i uzupełniającym, która dotyczyła:

- średniej geometrycznej stężenia (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym;
- średniej geometrycznej miana (GMT) przeciwciał, mierzona w teście OPA;
- udziału dzieci, u których wystąpiło co najmniej ochronne stężenie ( $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  lub  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym;
- udziału dzieci, u których wystąpiło miano aktywnych biologicznie przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym ( $\geq 1:8$ ), mierzone w teście opsonofagocytozy (OPA).

Porównanie immunogenności PCV-13 vs PCV-10 przeprowadzono na podstawie 5 RCT (N=2 355) oraz 1 nierandomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego (N=132). W niniejszym przeglądzie porównywano odpowiedź immunologiczną szczepionek PCV-13 i PCV-10 stosowanych w tych samych schematach szczepień tj. 3+1 lub 2+1. Porównanie immunogenności szczepionek stosowanych według różnych schematów nie stanowiło przedmiotu niniejszej analizy, a wyniki tych porównań przedstawiono informacyjnie w aneksie (porównaj rozdziały 8.11, 8.16, 8.17).

### **Porównanie immunogenności PCV-13 względem PCV-10 w randomizowanych badaniach klinicznych**

#### Średnia geometryczna stężenia (GMC) przeciwciał

W Tab. 84 zestawiono podsumowanie porównania immunogenności PCV-13 względem PCV-10, dotyczące średniego geometrycznego stężenia (GMC) przeciwciał wobec serotypów szczepionkowych. **Wartości GMC przeciwciał były istotnie większe po szczepieniu PCV-13 względem szczepienia PCV-10 wobec 3 serotypów występujących tylko w PCV-13 (3, 6A, 19A) zarówno po szczepieniu podstawowym jak i po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 2+1 i 3+1.** W zakresie serotypów **wspólnych** dla obu szczepionek wartości **GMC przeciwciał były istotnie większe po szczepieniu PCV-13 względem PCV-10** wobec przeważającej liczby serotypów i dotyczyły:

- 7 serotypów (1, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F) po dawce uzupełniającej zarówno w schemacie 3+1 jak i 2+1;
- 6 serotypów (1, 4, 5, 7F, 9V, 23F) po trzech dawkach szczepienia podstawowego;
- 3 serotypów (5, 7F, 23F) po dwóch dawkach szczepienia podstawowego.

Szczepionka **PCV-13 indukowała istotnie statystycznie niższą wartość GMC** przeciwciał po szczepieniu podstawowym niż szczepionka PCV-10 wobec:

- **1 serotypu** zarówno po trzydawkowym jak i dwudawkowym szczepieniu podstawowym (odpowiednio wobec serotypów 19F i 6B);
- **2 serotypów** (18C i 19F) po dawce uzupełniającej zarówno w schemacie 3+1 jak i 2+1.

Wyniki badań dotyczących wartości GMC przeciwciał wobec serotypów m.in. 3, 6, i 19A po trzydawkowym i po dwudawkowym szczepieniu podstawowym charakteryzowały się znaczącą heterogenicznością ( $I^2 \geq 75\%$ ). Zaznaczyć należy, że we wszystkich badaniach włączonych do poszczególnych metaanaliz wartości GMC przeciwciał wobec ww. serotypów były zgodne z wynikiem metaanaliz i wskazywały na istotną statystycznie przewagę PCV-13 względem PCV-10.

**Szczepienie PCV-13** w porównaniu z PCV-10 indukowało **istotnie statystycznie wyższe średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał wobec serotypów 3, 6A i 19A**, występujących wyłącznie w PCV-13 **zarówno po szczepieniu w schemacie 3+1 jak i 2+1**.

W zakresie **serotypów wspólnych** dla obu szczepionek **wartości GMC przeciwciał były istotnie statystycznie wyższe po szczepieniu pełnym cyklem szczepią wg schematu 3+1 oraz 2+1 PCV-13** względem PCV-10 i **dotyczyły 7 z 10 serotypów**.

*Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT), mierzonego w teście OPA*

W Tab. 85 podsumowanie porównania immunogenności PCV-13 względem PCV-10, dotyczące średniej geometrycznej miana (GMT) przeciwciał, ocenianego w teście opsonofagocytozy (OPA).

Według WHO do pełnej oceny immunogenności szczepionek przeciwko pneumokokom poza oznaczeniami ilościowymi rekomendowane są oznaczenia jakościowe przeciwciał. Rekomendowanym przez WHO testem jakościowej oceny przeciwciał przeciwko poszczególnym serotypom pneumokokowym jest test opsonofagocytozy (OPA, ang. *opsonophagocytic assay*), pozwalający na określenie aktywności przeciwciał i ich zdolności do opsonizacji i stymulowania fagocytozy czyli indukowania mechanizmów immunologicznych, stanowiących główny sposób obrony organizmu przed zakażeniem *S. pneumoniae*.<sup>62,66,63</sup>

**Wartości GMT przeciwciał były statystycznie istotnie większe po szczepieniu PCV-13 w porównaniu z PCV-10 wobec:**

- **serotypu 3** po cyklu podstawowym i po dawce uzupełniającej w **schemacie 3+1 oraz 2+1**;
- **serotypu 6A** w schemacie 3+1 oraz po dwudawkowym szczepieniu podstawowym.
- **serotypu 19A** po dawce uzupełniającej w schemacie 2+1 oraz po trzech dawkach cyklu podstawowego.

Metaanaliza wyników dwóch badań wykazała, że średnia geometryczna miana (GMT) przeciwciał wobec serotypu 19A po dwudawkowym szczepieniu podstawowym była wyższa w grupie dzieci stosujących PCV-13 względem PCV-10, jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (MD=330,42 (95% CI: -118,35; 779,19). Zaznaczyć należy, że heterogeniczność wyniku metaanalizy była znacząca ( $I^2=86\%$ ), wobec czego należy ją interpretować z ostrożnością. Niemniej jednak **różnica w średniej geometrycznej miana przeciwciał wobec serotypu 19A była statystycznie istotnie wyższa po dwudawkowym szczepieniu podstawowym w grupie szczepionych PCV-13 względem szczepionych PCV-10 w obu badaniach włączonych do metaanalizy** (NCT01641133, Temple 2019). Podobnie w przypadku serotypów 7F i 9V metaanalizy wskazywały na brak istotnej różnicy pomiędzy PCV-13 a PCV-10 w wartości GMT po dwudawkowym szczepieniu podstawowym, przy równoczesnej heterogeniczności danych na poziomie  $I^2>75\%$ . Wyniki z każdego badania włączonych do metaanaliz wskazywały jednak na istotną statystycznie większą wartość GMT przeciwciał wobec serotypów 7F i 9V po dwudawkowym szczepieniu podstawowym PCV-13 w porównaniu z PCV-10.

Ponadto wyniki metaanaliz badań wskazują, że **po szczepieniu PCV-13 w porównaniu do PCV-10 wartości GMT były w wyższe wobec:**

- 2 z 10 serotypów wspólnych (1 i 18C) po dwudawkowym szczepieniu podstawowym;
- 6 z 10 serotypów wspólnych po szczepieniu podstawowym i uzupełniającym w schemacie 3+1 oraz po szczepieniu uzupełniającym 2+1 (różne serotypy w zależności od zastosowanego schematu szczepienia - porównaj Tab. 85).

Wartości GMT przeciwciał były niższe po szczepieniu PCV-13 względem PCV-10 wobec:

- 2 serotypów wspólnych dla obu szczepionek (6B i 19F) po dwudawkowym szczepieniu podstawowym;
- po 1 serotypie po szczepieniu w schematach: trzydawkowym podstawowym (19F), po dawce uzupełniającej w schemacie 3+1 (19F) oraz po dawce uzupełniającej w schemacie 2+1 (9V).

**Szczepienie PCV-13 w porównaniu z PCV-10 indukowało istotnie statystycznie wyższe średnie geometryczne miano (GMT) przeciwciał aktywnych biologicznie, mierzonego w teście OPA, wobec serotypu 3, 6A i 19A zarówno po szczepieniu w schemacie 3+1 jak i 2+1.**

W zakresie serotypów wspólnych dla obu szczepionek wartości GMT przeciwciał były istotnie statystycznie wyższe po szczepieniu w schemacie 3+1 oraz 2+1 PCV-13 względem PCV-10 i dotyczyły większości serotypów wspólnych.

Skoniugowane szczepionki przeciwko pneumokokom chronią przed inwazyjną chorobą pneumokokową bezpośrednio przez wytworzenie serotypowo-specyficznych przeciwciał i pośrednio przez ograniczenie nosicielstwa nosogardłowego a w konsekwencji przez zmniejszoną transmisję serotypów pneumokokowych i liczby zakażeń.<sup>112</sup> Badania wskazują, że **próg ochrony w zapobieganiu kolonizacji nosogardłowej przez serotypy pneumokokowe i ochrona przed chorobami nieinwazyjnymi jak zapalenie płuc i zapalenie ucha środkowego jest wyższy niż aktualnie przyjęty za ochronny w zapobieganiu IChP tj.  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$**  jednak nie zidentyfikowano dotąd granicznego poziomu przeciwciał gwarantującego ochronę przed kolonizacją nosogardłową.<sup>112,113,114,115</sup> Czynnikiem predykcyjnym wskazującym na ochronę przed kolonizacją nabłonka nosogardłowego przez pneumokoki jest wytworzenie serotypowo-specyficznych limfocytów B.<sup>116</sup> Przypuszcza się, że **stężenie serotypowo-specyficznych przeciwciał IgG miesiąc po szczepieniu może odzwierciedlać stopień stymulacji serotypowo-specyficznych limfocytów B i wpływ na potencjalne zmniejszenie nosicielstwa nosogardłowego serotypów.**<sup>112</sup> Jak przedstawiono w dyskusji w rozdziale 6.3.7 badania wskazują, że **odpowieź immunologiczna wynikająca z reakcji krzyżowych może być niewystarczająca do redukcji nosicielstwa nosogardłowego** (tzn. niewystarczająca do redukcji nosicielstwa serotypów 6A i 6C, pomimo występowania w szczepionce serotypu 6B, czy też niewystarczająca do redukcji nosicielstwa serotypu 19A, pomimo występowania w szczepionce serotypu 19F).<sup>112</sup> Jak wykazano w niniejszej analizie szczepienie **PCV-13 względem PCV-10 indukuje istotnie statystycznie wyższe stężenie i miano aktywnych biologicznie przeciwciał, zwłaszcza wobec serotypów 3, 6A i 19A a więc ma większy potencjalny wpływ na zmniejszanie nosicielstwa nosogardłowego i transmisję chorobotwórczych serotypów.**

Zaznaczyć należy, że zarówno dla wartości GMC jak i GMT przeciwciał wyniki niektórych metaanaliz charakteryzowały się dużą heterogenicznością danych, która mogła wynikać z

opisanych wcześniej różnic pomiędzy poszczególnymi badaniami. Ponadto odpowiedź immunologiczna na szczepienie jest bardzo złożona a stężenie/miano przeciwciał może zależeć od liczby dawek szczepienia podstawowego, wieku dzieci w momencie podania pierwszej dawki, odstępu czasu pomiędzy kolejnymi dawkami, regionu geograficznego, z którego pochodzi badana populacja oraz innych czynników takich jak równoczesne szczepienie innymi szczepionkami.<sup>117</sup> Wcześniejsze badania wskazywały, że dłuższe odstępy czasu pomiędzy kolejnymi dawkami wpływały na wyższe stężenie przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym.<sup>118</sup> Ponadto niewielkie różnice w stężeniu przeciwciał obserwowano po szczepieniu pełnym schematem (3+1) względem schematu zredukowanego (2+1), zwłaszcza wobec serotypu 6B i 23F, bez względu na zastosowaną skoniugowaną szczepionkę przeciwko pneumokokom.<sup>119</sup> W badaniach klinicznych dotyczących immunogenności PCV-13 względem PCV-7 w niektórych badaniach obserwowano wyższe stężenia/miana przeciwciał wobec niektórych serotypów, przy czym wskazywano, że ze względu na złożoność odpowiedzi immunologicznej niemożliwe jest wskazanie jednoznacznej przyczyny takiego stanu.<sup>120,121</sup>

#### Udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ lub $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ )

**W Tab. 86 zestawiono podsumowanie porównania immunogenności szczepionki PCV-13 względem PCV-10 dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpiło co najmniej ochronne stężenie przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  lub  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym.**

Wykazano **przewagę PCV-13 względem PCV-10 w zakresie udziału dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał przeciwko serotypom występującym wyłącznie w PCV-13 tj. serotypom 3, 6A i 19A po szczepieniu podstawowym oraz po dawce uzupełniającej zarówno w schemacie 3+1 jak i 2+1.** W zakresie indukowania odpowiedzi immunologicznej przeciwko serotypom wspólnym, szczepienie **PCV-13 w porównaniu ze szczepieniem PCV-10 wiązało się z istotnie większym odsetkiem dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał wobec:**

- 2 serotypów (6B i 23F) po szczepieniu podstawowym w schemacie 3+1;
- 1 serotypu (23F) po szczepieniu podstawowym w schemacie 2+1.

Szczepionka **PCV-10 była bardziej immunogenna względem PCV-13 w indukcji ochronnego stężenia przeciwciał wyłącznie wobec serotypu 6B po szczepieniu podstawowym w schemacie 2+1.**

Po **szczepieniu uzupełniającym** zarówno w schemacie 3+1 jak i 2+1 **nie wykazano istotnych różnic pomiędzy szczepionkami w odsetku dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał wobec 10 wspólnych serotypów dla obu szczepionek.**

Heterogeniczność danych w metaanalizach dotyczących udziału dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał po szczepieniu uzupełniającym w schemacie 3+1 była niska ( $I^2 < 50\%$ ) dla wszystkich serotypów z wyjątkiem serotypu 19A ( $I^2 = 84\%$ ). **Wyniki z poszczególnych badań włączonych do metaanalizy były jednak spójne i wskazywały, że po szczepieniu PCV-13 względem PCV-10 udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał wobec serotypu 19A był istotnie większy** (RR=1,16 (95% CI: 1,10; 1,23)  $p < 0,001$  w badaniu Carmona Martinez 2019 i RR=1,06 (95% CI: 1,02; 1,11)  $p = 0,008$  w badaniu Prymula 2017).

**Szczepienie PCV-13 w porównaniu z PCV-10 wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem wystąpienia ochronnego stężenia przeciwciał ( $\geq 0,35$ )**

µg/ml lub  $\geq 0,20$  µg/ml) **wobec serotypów 3, 6A i 19A zarówno po szczepieniu w schemacie 3+1 jak i 2+1.**

W zakresie **serotypów wspólnych** szczepienie **PCV-13 względem PCV-10** wiązało się z **istotnie wyższym odsetkiem dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał wobec serotypów 6B i 23F po szczepieniu podstawowym.** Po szczepieniu uzupełniającym nie wykazano istotnych różnic w odsetku dzieci osiągających ochronne stężenie przeciwciał wobec serotypów wspólnych pomiędzy szczepionkami.

#### Udział dzieci z ochronnym mianem przeciwciał ( $\geq 1:8$ ), mierzonym w teście OPA

W Tab. 87 zestawiono podsumowanie porównania immunogenności PCV-13 względem PCV-10 dotyczące odsetka dzieci, z ochronnym mianem przeciwciał ( $\geq 1:8$ ) aktywnych biologicznie, mierzonego w teście opsonofagocytozy (OPA).

Wyniki metaanaliz wykazały, że **odsetek dzieci z ochronnym mianem przeciwciał ( $\geq 1:8$ ), mierzonym w teście OPA był istotnie statystycznie większy w grupie PCV-13 względem PCV-10 wobec serotypów 3, 6A i 19A**, występujących wyłącznie w PCV-13, **po szczepieniu podstawowym w schemacie 3+1 i 2+1 oraz po dawce uzupełniającej w schemacie 2+1.**

Metaanaliza wyników badań wykazała, że prawdopodobieństwo wystąpienia ochronnego miana przeciwciał wobec serotypu 6A po dawce uzupełniającej w grupie PCV-13 względem PCV-10 było większe, jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (RR=1,24 (95% CI: 0,97; 1,59)  $p=0,090$ ). Wynik metaanalizy charakteryzował się znaczącą heterogenicznością ( $I^2=90\%$ ), więc należy go interpretować z ostrożnością. Poszczególne badania włączone do metaanalizy były spójne i wskazywały na **istotną statystycznie przewagę szczepienia PCV-13 w porównaniu z PCV-10 w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia miana przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  przeciwko serotypowi 6A po dawce uzupełniającej w schemacie 3+1** (RR=1,39 (95% CI: 1,22; 1,58)  $p<0,001$  w badaniu Carmona Martinez 2019 i RR=1,11 (95% CI: 1,02; 1,22)  $p=0,014$  w badaniu Prymula 2017).

W badaniach włączonych do przeglądu nie oceniano średniej geometrycznej miana przeciwciał wobec serotypu 19A dla schematu 3+1.

Ponadto porównanie **PCV-13 względem PCV-10** dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpiło miano przeciwciał  $\geq 1:8$  wykazało przewagę wobec

- 4 z 10 wspólnych serotypów (1, 9V, 18 i 23F) po dwudawkowym szczepieniu podstawowym;
- serotypów 9V i 23F po dawce uzupełniającej w schemacie 2+1;
- serotypu 5 po dawce uzupełniającej w schemacie 3+1.

**W żadnym z przeprowadzonych porównań nie wykazano istotnej statystycznie różnicy na korzyść szczepionki PCV-10 w porównaniu z PCV-13 w odsetku dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$ .**

**Szczepienie PCV-13 w porównaniu z PCV-10 wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem wystąpienia ochronnego miana przeciwciał aktywnych biologicznie ( $\geq 1:8$ ), mierzonego w teście OPA, wobec serotypów 3, 6A i 19A zarówno po szczepieniu w schemacie 3+1 jak i 2+1.**



W zakresie **serotypów wspólnych** szczepienie PCV-13 w porównaniu z PCV-10 wiązało się z statystycznie istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia ochronnego miana przeciwciał wobec serotypu 5 w schemacie 3+1 i wobec serotypów 9V i 23F w schemacie 2+1.

Tab. 84. Podsumowanie wyników porównania immunogenności szczepionki PCV-13 ze szczepionką PCV-10 po szczepieniu zdrowych niemowląt do ukończenia 2. roku życia w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał wobec serotypów szczepionkowych miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki cyklu podstawowego lub dawki uzupełniającej.

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Schemat szczepienia			
	3 dawkowy podstawowy PCV-13 i PCV-10	2 dawkowy podstawowy PCV-13 i PCV-10	Po 4. dawce, uzupełniającej PCV-13 i PCV-10 (schemat 3+1)	Po 3. dawce, uzupełniającej PCV-13 i PCV-10 (schemat 2+1)
<b>Serotypy zawarte zarówno w PCV-13 jak i PCV-10</b>				
1	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
4	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
5	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
6B	Brak różnicy (3 RCT)	Przewaga PCV-10 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
7F	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
9V	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
14	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
18C	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-10 (2 RCT)	Przewaga PCV-10 (1 RCT)
19F	Przewaga PCV-10 (3 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-10 (2 RCT)	Przewaga PCV-10 (1 RCT)
23F	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
<b>Serotypy zawarte wyłącznie w PCV-13</b>				
3	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
6A	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
19A	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)

Tab. 85. Podsumowanie wyników porównania immunogenności szczepionki PCV-13 ze szczepionką PCV-10 po szczepieniu zdrowych niemowląt do ukończenia 2. roku życia w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy: średnia geometryczna miana (GMT) przeciwciał, oznaczonego w teście OPA, wobec serotypów szczepionkowych miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki cyklu podstawowego lub dawki uzupełniającej.

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Schemat szczepienia			
	3 dawkowy podstawowy PCV-13 i PCV-10	2 dawkowy podstawowy PCV-13 i PCV-10	Po 4. dawce, uzupełniającej PCV-13 i PCV-10 (schemat 3+1)	Po 3. dawce, uzupełniającej PCV-13 i PCV-10 (schemat 2+1)
<b>Serotypy zawarte zarówno w PCV-13 jak i PCV-10</b>				
1	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
4	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
5	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
6B	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Przewaga PCV-10 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
7F	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
9V	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-10 (1 RCT)
14	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
18C	Brak różnicy (3 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
19F	Przewaga PCV-10 (3 RCT)	Przewaga PCV-10 (2 RCT)	Przewaga PCV-10 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
23F	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
<b>Serotypy zawarte wyłącznie w PCV-13</b>				
3	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)**	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
6A	Przewaga PCV-13 (3 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
19A	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Brak różnicy† (2 RCT)	Nd	Przewaga PCV-13 (1 RCT)

NA - nie dotyczy, nie oceniano wartości GMT przeciwciał wobec serotypu 19A w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego

\*\* wyniki badań nie metaanalizowano ze względu na wartość  $SD=0$  w grupie komparatora w jednym z badań; **w każdym z badań GMT przeciwciał wobec serotypu było statystycznie istotnie wyższe w grupie PCV-13 względem PCV-10:  $MD=185,00$  (95% CI: 156,30; 213,70)  $p<0,001$  w badaniu NCT01641133 i  $MD=37,00$  (95% CI: 29,00; 45,00)  $p<0,001$  w badaniu Temple 2019.**

† Heterogeniczność danych włączonych do metaanalizy była wysoka ( $I^2=86\%$ ). **W każdym z badań włączonym do metaanalizy wykazano, że po dwudawkowym szczepieniu podstawowym PCV-13 względem szczepienia PCV-10 wartość GMT przeciwciał wobec serotypu 19A była statystycznie istotnie wyższa:  $MD=592,00$  (95% CI: 260,42; 923,58)  $p=0,001$  w badaniu NCT01641133 oraz  $MD=130,00$  (95% CI: 92,45; 167,55)  $p<0,001$  w badaniu Temple 2019.**

Tab. 86. Podsumowanie wyników porównania immunogenności szczepionki PCV-13 ze szczepionką PCV-10 po szczepieniu zdrowych niemowląt do ukończenia 2. roku życia w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  lub  $0,35 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki cyklu podstawowego lub dawki uzupełniającej, w zależności od serotypu.

Serotyp <i>S. pneumonie</i>	Schemat szczepienia			
	3 dawkowy podstawowy PCV-13 i PCV-10*	2 dawkowy podstawowy PCV-13 i PCV-10	Po 4. dawce, uzupełniającej PCV-13 i PCV-10 (schemat 3+1)*	Po 3. dawce, uzupełniającej PCV-13 i PCV-10 (schemat 2+1)
<b>Serotypy zawarte zarówno w PCV-13 jak i PCV-10</b>				
1	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
4	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
5	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
6B	<b>Przewaga PCV-13 (3 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-10 (1 RCT)</b>	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
7F	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
9V	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
14	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
18C	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
19F	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
23F	<b>Przewaga PCV-13 (3 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
<b>Serotypy zawarte wyłącznie w PCV-13</b>				
3	<b>Przewaga PCV-13 (2 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>
6A	<b>Przewaga PCV-13 (3 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (2 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>
19A	<b>Przewaga PCV-13 (3 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (2 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>

Tab. 87. Podsumowanie wyników porównania immunogenności szczepionki PCV-13 ze szczepionką PCV-10 po szczepieniu zdrowych niemowląt do ukończenia 2. roku życia w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy: udział dzieci z ochronnym mianem przeciwciał ( $\geq 1:8$ ), mierzonym w teście OPA, wobec serotypów szczepionkowych miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki cyklu podstawowego lub dawki uzupełniającej.

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Schemat szczepienia			
	3 dawkowy podstawowy PCV-13 i PCV-10	2 dawkowy podstawowy PCV-13 i PCV-10	Po 4. dawce, uzupełniającej PCV-13 i PCV-10 (schemat 3+1)	Po 3. dawce, uzupełniającej PCV-13 i PCV-10 (schemat 2+1)
<b>Serotypy zawarte zarówno w PCV-13 jak i PCV-10</b>				
1	Brak różnicy (3 RCT)	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
4	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
5	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	<b>Przewaga PCV-13 (2 RCT)</b>	Brak różnicy (1 RCT)
6B	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
7F	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
9V	Brak różnicy (3 RCT)	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	Brak różnicy (2 RCT)	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>
14	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
18C	Brak różnicy (3 RCT)	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
19F	Brak różnicy (3 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
23F	Brak różnicy (3 RCT)	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	Brak różnicy (2 RCT)	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>
<b>Serotypy zawarte wyłącznie w PCV-13</b>				
3	<b>Przewaga PCV-13 (2 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>
6A	<b>Przewaga PCV-13 (3 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	Brak różnicy (2 RCT) <sup>†</sup>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>
19A	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>	nd	<b>Przewaga PCV-13 (1 RCT)</b>

Nd - nie dotyczy, nie oceniano w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego;

<sup>†</sup> Heterogeniczność danych włączonych do metaanalizy była wysoka ( $I^2=90\%$ ). W **każdym z badań włączonym do metaanalizy wykazano, że udział dzieci z ochronnym mianem przeciwciał, mierzonym w teście OPA był istotnie statystycznie wyższy po szczepieniu uzupełniającym w schemacie 3+1 PCV-13 względem PCV-10**: RR=1,39 (95% CI: 1,22; 1,58)  $p<0,001$  w badaniu Carmona Martinez 2019 i RR=1,11 (95% CI: 1,02; 1,22)  $p=0,014$  w badaniu Prymula 2017.

### **Immunoogenność szczepionki PCV-13 w porównaniu z PCV-10 w nierandomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym**

Wyniki nierandomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego NTR3069 przeprowadzonego w Holandii wykazały, że szczepienie zdrowych dzieci do ukończenia 2. roku życia za pomocą PCV-13 względem PCV-10 w schemacie 3+1 wiązało się z istotnie większym odsetkiem dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał przeciwko jednemu serotypowi wspólnemu dla obu szczepionek (19F) oraz wszystkich serotypów unikatowych dla PCV-13 (3, 6A i 19A), zarówno po szczepieniu podstawowym jak i uzupełniającym. Jednocześnie trzydawkowe szczepienie podstawowe PCV-13 względem PCV-10 wiązało się z istotnie mniejszym udziałem dzieci, u których wystąpiło stężenie ochronne przeciwciał przeciwko serotypom wspólnym 6B, 9V, 23F.

Miesiąc po zakończeniu szczepienia podstawowego średnia geometryczna stężenia (GMC) przeciwciał była istotnie niższa w grupie PCV-13 względem grupy PCV-10 wobec 5 z 10 wspólnych serotypów (1, 6B, 9V, 18C i 23F). Po podaniu dawki uzupełniającej wykazano jednak istotnie większe wartości GMC po szczepieniu PCV-13 względem PCV-10 dla przeciwciał przeciwko 6 wspólnym serotypom (5, 6B, 9V, 14, 19F i 23F) oraz serotypom zawartym wyłącznie w PCV-13 (3, 6A i 19A). W zakresie średniej geometrycznej miana (GMT) przeciwciał miesiąc po szczepieniu podstawowym, wykazano przewagę PCV-13 wobec serotypów wspólnych dla obu szczepionek tj. 6B i 19F. Tydzień po szczepieniu uzupełniającym wartość GMT przeciwciał była istotnie większa w grupie dzieci zaszczepionych PCV-13 względem dzieci zaszczepionych PCV-10 wobec serotypu wspólnemu dla obu szczepionek tj. 23F i serotypom zawartych wyłącznie w PCV-13 (3, 6A i 19A).

### **6.2.2 Bezpieczeństwo PCV-13 w porównaniu z PCV-10**

Porównanie bezpośrednio bezpieczeństwa szczepionki PCV-13 względem PCV-10 przeprowadzono na podstawie danych z 5 randomizowanych badań klinicznych (N=2 355): 4 badań opublikowanych w czasopiśmie recenzowanych i 1 badaniu, którego dane były dostępne na stronie rejestrów badań klinicznych ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)). Jeżeli istniała taka konieczność dane dotyczące bezpieczeństwa z badań opublikowanych w czasopiśmie recenzowanych uzupełniano o informacje opublikowane na stronie rejestrów badań klinicznych ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)).

Porównanie bezpośrednio bezpieczeństwa wykazało, że szczepienie PCV-13 w porównaniu z PCV-10 wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=RR= 0,65; 95%CI: 0,46; 0,93; p=0,02; 4 RCT, I<sup>2</sup>=0%) w trakcie całego okresu trwania badania. Bezwzględna różnica ryzyka dla wystąpienia SAE nie była istotna statystycznie pomiędzy grupami (RD=-0,02 ;95% CI: -0,06; 0,01; p=0,13; 4 RCT, I<sup>2</sup>=53%).

W ciągu 31 dni po podstawowym cyklu szczepień oraz w ciągu 31 dni po otrzymaniu dawki uzupełniającej nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-10 w każdym z analizowanych okresów.

Zgony zareportowano w jednym z włączonych badań (Oduola 2019), które dotyczyły grupy stosującej PCV-13: n=2 (N=200) i grupy stosującej PCV-10: n=1 (N=400). W ocenie badaczy zdarzenia nie były powiązane z podaniem szczepionek.



Nie wykazano znamiennych różnic między PCV-13 a PCV-10 w częstości występowania zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji dowolnego stopnia nasilenia, a także umiarkowanego lub silnego stopnia nasilenia, w ciągu 4-dniowego lub 7-dniowego okresu po podaniu każdej dawki szczepionki.

Stwierdzono mniejsze ryzyko względne wystąpienia bólu w miejscu iniekcji bez względu na stopień nasilenia oraz stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po podaniu 1. dawki szczepionki PCV-13 w porównaniu ze szczepionką PCV-10 (odpowiednio RR=0,82; 95%CI: 0,72; 0,94; 4 RCT, I<sup>2</sup>=0% i RR=0,51; 95%CI: 0,29; 0,91; 4 RCT, I<sup>2</sup>=0%). Nie wykazano znamiennych statystycznie różnic między PCV-13 a PCV-10 w częstości występowania bólu w miejscu podania po podaniu dawki 2., 3. oraz uzupełniającej.

Szczepienie PCV-13 w porównaniu z szczepieniem PCV-10 wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- gorączki dowolnego stopnia nasilenia po podaniu 1. dawki (RR=0,80; 95%CI: 0,66; 0,97; 5 RCT, I<sup>2</sup>=53%);
- drażliwości stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po podaniu 1. dawki (RR=0,57; 95%CI: 0,33; 0,98; 4 RCT, I<sup>2</sup>=0%);
- gorączki uznanej przez badaczy za związaną z podaniem 1. dawki (RR=0,72; 95%CI: 0,58; 0,88; 3 RCT, I<sup>2</sup>=0%).

Szczepienie PCV-13 w porównaniu ze szczepieniem PCV-10 wiązało się z tendencją do rzadszego występowania utraty apetytu uznanej przez badaczy za związaną ze szczepieniem po podaniu 3. dawki (RR= 0,73; 95%CI: 0,53; 1,01; p=0,06; 2 RCT; I<sup>2</sup>=0%).

Ponadto nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką PCV-13 a PCV-10 w ryzyku wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu.

### 6.2.3 Efektywność praktyczna PCV-13 w badaniach obserwacyjnych

W wyniku przeglądu medycznych baz danych: Medline, Cochrane Library i Embase do analizy efektywności praktycznej szczepionki PCV-13 uwzględniono 21 badań obserwacyjnych. Zakwalifikowane badania przeprowadzono na terenie krajów Europy (16 badań) oraz Stanów Zjednoczonych (5 badania).

Do przeglądu kwalifikowano badania, w których okres obserwacji po wprowadzeniu PCV-13 wyniósł co najmniej 4 lata a prezentowane dane dotyczyły całej populacji danego kraju lub populacji z większego obszaru. W analizie przedstawiono wyniki efektywności szczepionki PCV-13 w populacji dzieci przed ukończeniem 5. roku życia, dla której odnotowywana jest najwyższa zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową wśród populacji pediatrycznej zarówno w Polsce jak i w innych krajach.

Zasięg terytorialny 6 badań przeprowadzonych w Europie i 1 badania przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych dotyczył danych z całego kraju. Pozostałe badania dotyczyły dużych obszarów poszczególnych państw. Dane o zakażeniach pneumokokowych pochodziły w większości badań z programów nadzoru chorób zakaźnych (16 badań) a pozostałe z rejestrów szpitalnych/medycznych (4 badania).

W większości badań powszechne szczepienia PCV-13 przeprowadzono w schemacie 2+1 z wyjątkiem badań przeprowadzonych na terenie Grecji, Niemiec oraz Stanów Zjednoczonych, gdzie stosowano szczepienie w schemacie 3+1.

Sześć z zakwalifikowanych badań obserwacyjnych miało grupę kontrolną, wśród których były:

- 1 prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną przeprowadzone na terenie Wielkiej Brytanii (Ladhani 2018, III C wg AOTMIT);
- 2 retrospektywne badania kohortowe (III D) przeprowadzone na terenie Szwecji (Naucler 2017) oraz Stanów Zjednoczonych (Greenhow 2017);
- 3 badania kliniczno-kontrolne (III E) przeprowadzone na terenie Niemiec (van der Linden 2016), Wielkiej Brytanii (Andrews 2019) i Stanów Zjednoczonych (Moore 2016).

Pozostałe badania nie miały grup kontrolnych i należały do nich: badania nadzoru aktywnego/biernego nad IChP, analizy danych rejestrów oraz niekontrolowane badania obserwacyjne.

Wiarygodność kontrolowanych badań obserwacyjnych oceniono wg skali Newcastle-Ottawa Scale. Badania kohortowe charakteryzowały się umiarkowaną i dobrą jakością i otrzymały od 6 do 8 punktów na 9 możliwych. Wszystkie z włączonych badań kliniczno-kontrolnych charakteryzowały się dobrą jakością i otrzymały po 8 punktów na 9 możliwych.

Większość badań dotyczyła efektywności szczepionki PCV-13 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej (9 badań) i zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych (7 badań). Ponadto w poszczególnych badaniach oceniano wpływ szczepienia na śmiertelność związaną z IChP (4 badania), zapalenie ucha środkowego (3 badania), bakteriemię/posocznicę (3 badania) oraz pozaszpitalne zapalenie płuc (3 badania).

#### Efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP

Wyniki badań obserwacyjnych potwierdzają rzeczywistą skuteczność PCV-13 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej w populacji dzieci w wieku < 5 lat. Efektywność praktyczna szczepienia PCV-13 jest szczególnie wysoka w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotypy szczepionkowe. Po wprowadzeniu szczepionki PCV-13 zapadalność na IChP w populacji dzieci w wieku < 5 lat spadła od 77% (95% CI: -193; 98) w Danii do 88% w Wielkiej Brytanii. W badaniach kliniczno-kontrolnych efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotypy szczepionkowe była bardzo wysoka i wyniosła od 86,0% (75,5; 92,3) po szczepieniu co najmniej jedną dawką PCV-13 do 92,0% (81,7; 96,7) po szczepieniu pełnym cyklem 2+1.

Wprowadzenie szczepienia PCV-13 skutkowało istotnym zmniejszeniem zapadalności na IChP spowodowanej przez serotyp 19A w populacji dzieci w wieku < 5 lat od 87% w Wielkiej Brytanii do 100% w Szwecji. W badaniach kliniczno-kontrolnych efektywność szczepienia PCV-13 wobec IChP spowodowanej serotypem 19A wyniosła od 84,2% (95% CI: 51,6; 94,9) do 88% (95% CI: 25 to 99) po szczepieniu w schemacie odpowiednio 2+1 i 3+1.

Podobnie wysoką efektywność szczepienia PCV-13 wykazano w zmniejszaniu zapadalności na IChP spowodowaną serotypem 6A w badaniach przeprowadzonych w badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii. Ocena efektywności szczepionki PCV-13 w badaniach kliniczno-kontrolnych w zapobieganiu IChP spowodowanej serotypem 6A była utrudniona lub niemożliwa ze względu na zbyt małą liczbę przypadków dla tego serotypu.

Dane z badań obserwacyjnych wskazują, że PCV-13 zapewnia protekcję przed IChP spowodowaną serotypem 6C, niezawartym w tej szczepionce, poprzez serotyp szczepionkowy 6A. W badaniach dotyczących immunogenności PCV-13 obserwowano, że PCV-13 indukuje powstawanie funkcjonalnych przeciwciał m.in. wobec serotypu 6C.<sup>122</sup> Ochronę krzyżową potwierdził spadek częstości inwazyjnej choroby pneumokokowej spowodowanej tym serotypem zarówno u dzieci jak i u dorosłych w badaniach obserwacyjnych. W badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii wykazano, że po wprowadzeniu szczepienia PCV-13 nastąpiła redukcja zapadalności na serotyp 6C, we wszystkich grupach wiekowych względem okresu gdy stosowana była szczepionka PCV-7, przy czym w populacji 5-65 lat i  $\geq 65$  lat spadek był znamieny statystycznie (odpowiednio 55% i 53%). Również w badaniu kliniczno-kontrolnym wykazano, że efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotyp 6C była wysoka i wyniosła 94,3% (64,9; 99,1). Dane dotyczące efektów populacyjnych szczepień PCV-10 nie wykazały takiego efektu co omówiono na przykładzie danych pochodzących z Finlandii i Brazylii w rozdziale 6.3.4.

Dane dotyczące efektywności PCV-13 w zapobieganiu IChP wywołanej serotypem 3 nie są spójne. Badanie kliniczno-kontrolne przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wskazuje na wysoką redukcję na poziomie 80% w populacji dzieci w wieku  $< 5$  lat zaszczepionych co najmniej jedną dawką PCV-13 podczas gdy inne badania sugerują niewielki lub brak wpływu na zapadalność na IChP powodowaną serotypem 3 (Slotved 2016a, Naucler 2017, Ladhani 2017). Jednocześnie w badaniu kliniczno-kontrolnym wykazano że PCV-13 zapewniała pewien poziom protekcji przeciwko IChP spowodowanej serotypem 3 w 2. roku życia na poziomie około 72,2% (95%CI: -19; 93,5), która zanika w kolejnych latach (Andrews 2019). Ponadto zbiorcza efektywność szczepionki PCV-13 oszacowana na podstawie metaanalizy 4 badań obserwacyjnych, zawierających informacje o skuteczności szczepionki w przypadku serotypu 3 wyniosła 63,5% (95% CI: 37,3-89,7).<sup>123</sup>

Serotyp 3 (obecny tylko w szczepionce PCV 13) jest najczęstszą przyczyną śmierci związaną z IChP w całej populacji w Polsce.<sup>124</sup> Zjadliwość tego serotypu może być częściowo związana z unikalnymi cechami jego polisacharydowej otoczki. Serotyp 3 jest silnie zamknięty z grubszą kapsułką niż wiele innych serotypów chorobotwórczych i może tworzyć kolonie śluzowate. Cechy te umożliwiają na dłuższe przetrwanie serotypu 3 w nosogardzieli, płucach i krwi oraz uniknięcie efektorów układu odpornościowego. Zakażenia wywołane serotypem 3 związane są więc z cięższym przebiegiem choroby.<sup>125</sup> Największe jak dotąd europejskie badanie międzynarodowe dotyczące danych z nadzoru epidemiologicznego prowadzonego w populacji około 6 mln dzieci w wieku  $< 5$  lat w ramach sieci SpiDnet, finansowanej przez ECDC, wskazuje, że efektywność PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotyp 3 w tej populacji wynosi 63% (95% CI: 35, 78).<sup>126</sup> Powyższe dane, razem z wynikami metaanalizy wyników badań kliniczno-kontrolnych, wskazują na pewien wpływ szczepień na redukcję zapadalności na IChP spowodowaną serotypem 3.

Zapadalność na IChP wywołaną przez jakikolwiek serotyp była istotnie niższa względem okresu kiedy nie stosowano szczepień przeciwko pneumokokom lub stosowano szczepionkę PCV-7, co odnotowano w większości badań obserwacyjnych. Na podstawie danych nadzoru

epidemiologicznego z 5 państw raportujących do SpIDNet, finansowanego przez ECDC wykazano, że w 4. roku od wprowadzenia masowych szczepień za pomocą PCV-13 nastąpiła redukcja zapadalności na IChP bez względu na serotyp w populacji dzieci w wieku < 5 lat o ok. 54% (95% CI: 45; 62) względem okresu gdy nie stosowano masowych szczepień przeciwko pneumokokom i o ok. 45% (95% CI: 19; 59) względem okresu gdy obowiązywały szczepienia PCV-7.

Pojawienie się w populacji nowych serotypów *S. pneumoniae* i zwiększenie zapadalności na IChP nimi powodowanej, w miejsce serotypów eliminowanych poprzez szczepienia obserwowano już wcześniej po wprowadzeniu szczepionki 7-walentnej.<sup>127</sup>

#### Efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu ZOMR

Szczepienie PCV-13 wiązało się z istotną redukcją zapadalności na pneumokokowe ZOMR, która wyniosła od 48% w populacji dzieci w wieku < 4 lata w Grecji do 82% w populacji dzieci w wieku 2-4 lata w Niemczech względem okresu gdy nie stosowano szczepień przeciwko pneumokokom. Efektywność szczepienia co najmniej jednej dawki PCV-13 w zapobieganiu ZOMR spowodowanego przez serotypy szczepionkowe w badaniu kliniczno-kontrolnym oszacowano na poziomie 73,5% (95% CI: -214; 97,8) w populacji dzieci w wieku < 5 lat.

#### Efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu śmiertelności wywołanej IChP

Równoległe z obserwowanym zmniejszeniem zapadalności na IChP w populacji dzieci odnotowywane jest zmniejszenie śmiertelności będącej wynikiem choroby inwazyjnej. Według danych z Wielkiej Brytanii w 4. roku od wprowadzenia szczepień przeciwko PCV-13 wykazano istotną 69%-ową (95% CI: 39; 84) redukcję śmiertelności związanej z IChP w populacji dzieci w wieku < 5 lat względem pierwszego sezonu gdy stosowano szczepionkę 7-walentną.

#### Efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu zapaleniu płuc i zapaleniu ucha środkowego

Efektywność praktyczna szczepienia PCV-13 w zapobieganiu częstości hospitalizacji z powodu zapalenia płuc była tym wyższa im wyższa była swoistość rozpoznania. Najwyższą efektywność szczepionki PCV-13 wykazano w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu płuc, która wyniosła 80% i 56% w populacji dzieci w wieku odpowiednio < 2 lata i 2-4 lata w badaniach przeprowadzonych na terenie Stanów Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii. Efektywność szczepionki w zapobieganiu zapaleniu płuc potwierdzonego radiologicznie wyniosła 47% w populacji dzieci w wieku < 5 lat w badaniu przeprowadzonym na terenie Izraela. Ponadto w badaniu przeprowadzonym na terenie Szwecji wykazano, że częstotliwość hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny była statystycznie istotnie niższa w populacji dzieci w wieku < 2 lata w regionach stosujących PCV-13 o 37% względem regionów stosujących PCV-10.

Efektywność praktyczna szczepienia PCV-13 w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu ostrego zapalenia ucha środkowego bez względu na przyczynę wyniosła od 18% do 22% w badaniach przeprowadzonych odpowiednio w Wielkiej Brytanii i Szwecji. Efektywność szczepienia PCV-13 w zapobieganiu zapaleniu ucha spowodowanemu przez jakikolwiek serotyp *S. pneumoniae* wyniosła 77% a względem ZUS spowodowanego serotypami zawartymi w szczepionce PCV-13 była na poziomie 85% w populacji dzieci w wieku < 2 lata w Izraelu. W badaniu

przeprowadzonym na terenie Zjednoczonych wykazano, że PCV-13 redukuje o 76% liczbę przypadków ZUS spowodowanych serotypem 19A w populacji pediatrycznej.

#### 6.2.4 Bezpieczeństwo PCV-13 w porównaniu z PCV-7

W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono i zakwalifikowano do przeglądu 16 RCT dotyczących porównania bezpieczeństwa PCV-13 z PCV-7 (N=8811).

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

- częściej (po 1. dawce) występowało zaczerwienienie umiarkowanego lub ciężkiego stopnia (RR=1,29; 95%CI: 1,03; 1,62),
- rzadziej (po 3. i 4. dawce) występowało stwardnienie umiarkowanego lub ciężkiego stopnia (odpowiednio RR=0,53; 95%CI: 0,03; 0,95 i RR=0,54; 95%CI: 0,36; 0,81),
- rzadziej występowało stosowanie leków przeciwbólowych/przeciwgorączkowych (po 3. dawce) w leczeniu objawów ogólnych i w miejscu podania szczepionki (RR=0,94; 95%CI: 0,89; 0,995; p=0,03).

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

#### 6.2.5 Skuteczność kliniczna PCV-7

W toku systematycznego wyszukiwania zakwalifikowano do niniejszego przeglądu 3 RCT dotyczące skuteczności klinicznej PCV-7 w porównaniu ze szczepionką niezawierającą serotypów pneumokokowych (N=47 822).

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

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

## 6.2.6 Skuteczność kliniczna PCV-10

Z uwagi na brak badań skuteczności klinicznej PCV-13 niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego PCV-13 z PCV-10. Wobec powyższego wyniki skuteczności klinicznej szczepionki PHiD-CV omówiono na tle wyników dotyczących skuteczności szczepionki PCV-7, które opisano w aneksie 8.23. W toku systematycznego do niniejszego przeglądu zakwalifikowano 2 RCT PCV-10 (N=71104 w tym 55248 dzieci, które otrzymały cały cykl szczepienia podstawowego) oraz 1 RCT 11Pn-PD w porównaniu ze szczepionką niezawierającą serotypów pneumokokowych (N=4 968).

Szczepionka dziesięciowalentna została zarejestrowana w oparciu o badania porównujące odpowiedź immunologiczną ze szczepionką PCV-7. W momencie rejestracji szczepionki jedynym dostępnym badaniem dotyczącym skuteczności klinicznej było badanie szczepionki jedenastowalentnej (11Pn-PD), stanowiącej prototyp obecnie zarejestrowanej szczepionki Synflorix® (badanie POET). W toku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących skuteczności PCV-13 w porównaniu z PCV-10. Odnaleziono trzy randomizowane badania, w tym badanie POET, dotyczyły skuteczności szczepionki w porównaniu ze szczepionką kontrolną (HBV lub HAV).

Analiza wyników badań klinicznych PCV-10, w tym badania dotyczącego 11Pn-PD wykazała, że skuteczność szczepionki w porównaniu ze szczepionką kontrolną w zapobieganiu IChP spowodowanej zarówno przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* jak i bez względu na serotyp po czterodawkowym (3+1) schemacie szczepienia wyniosła 100%. Skuteczność szczepionki PCV-10 w zapobieganiu zapaleniu płuc, określona w warunkach badania klinicznego, wyniosła od 8,7% (95%CI: 3,8; 13,4; 1 RCT) w przypadku najmniej swoistego rozpoznania (podejrzanie zapalenia płuc) do 22% (95%CI: 7,7; 33,7; 1 RCT) w przypadku rozpoznania potwierdzonego zmianami w obrazie RTG zgodnie z definicją WHO. Szczepienie PCV-10 zapobiegało wystąpieniu większości punktów końcowych dotyczących zapalenia ucha środkowego m.in.: pierwszego epizodu OZUŚ spowodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* (54%; 95%CI: 40; 65; 2 RCT) i OZUŚ niezależnie od patogenu chorobotwórczego (10%; 95%CI: 1,6; 17,7; 1 RCT).

## 6.3 Wyniki innych analiz

### 6.3.1 Metaanalizy i przeglądy systematyczne

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV-13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia w porównaniu ze szczepionką PCV-10 do dnia 16.09.2019 r. zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 5 przeglądów systematycznych.

Wśród zakwalifikowanych publikacji wtórnych znalazły się badania dotyczące wpływu szczepionek przeciw pneumokokom na zapalenie płuc (Alicino 2017, Cohen 2017, De Oliviera 2016), inwazyjną chorobę pneumokokową (Sings 2019, Cohen 2017, De Oliviera 2016), śmiertelność związaną z zakażeniem pneumokokami (De Oliviera 2016, Cohen 2017) oraz immunogenność

(Cohen 2017). Ponadto w przeglądzie Cohen 2017 przedstawiono wpływ szczepionek na nosicielstwo nosowo-gardłowe oraz pośredni wpływ szczepienia w populacji dorosłych.

W ramach zakwalifikowanych przeglądów poszukiwano zarówno badań klinicznych jak i badań pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej. Do 2 przeglądów zakwalifikowano jedynie badania obserwacyjne (Alicino 2017, Singa 2019), a do pozostałych włączono zarówno RCT jak i badania pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (Cohen 2017, De Oliveira 2016).

Ocenę wiarygodności badań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego przeprowadzono wg skali AMSTAR. Wszystkie włączone przeglądy uzyskały ocenę umiarkowaną.

Celem raportu Cohen 2017 (IVAC) było wsparcie krajów rozwijających się w decyzji dotyczącej wprowadzenia powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom. Wyniki przeglądu systematycznego Cohen 2017 wskazują, że **PCV-13 powoduje wysoką odpowiedź immunologiczną w odniesieniu do wszystkich serotypów szczepionkowych** podczas gdy **odpowiedź immunologiczna po PCV-10 względem serotypów 3, 6A i 19A jest niższa niż po szczepieniu PCV-13**. W odniesieniu do nosicielstwa nosogardłowego **zaobserwowano znaczący wpływ szczepionki PCV-13 wobec serotypów 6A i 19A**, czego **nie wykazano w przypadku szczepionki PCV-10**. W zakresie wpływu na zapadalność na IChP badania obserwacyjne potwierdzają **wysoką efektywność praktyczną szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotypy 6A i 19A** oraz wskazują na pewną **niejednorodność efektu w odniesieniu do zapobiegania IChP spowodowanej przez serotyp 3**. Dane dotyczące **efektywności szczepienia PCV-10 w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotypy 3, 6A i 19A** są ograniczone i chociaż wskazują na efektywność w zmniejszaniu zapadalności na IChP spowodowanej serotypem 19A (Finlandia, Kanada, Holandia) oraz 6A (Finlandia) to **nie zostały one potwierdzone w badaniach kliniczno-kontrolnych**. **Szczepienie PCV-13 redukuje zapadalność na IChP w populacji dorosłych** (efekt pośredni szczepienia) i **spadek IChP powodowanej przez serotyp 6A**. Dane z niektórych krajów wskazują na **zmniejszenie zapadalności powodowanej przez serotypy 19A i 3**. Dane dotyczące **PCV-10 wskazują na brak konsekwentnego wpływu na zapadalność na IChP powodowaną przez serotypy 3, 6A i 19A w populacji nieszczepionych dorosłych**.

W październiku 2017 roku, autorzy raportu Cohen 2017 opublikowali **przegląd systematyczny zatytułowany PRIME**. Wyniki raportu były podobne do opisanych w przeglądzie Cohen 2017. Główne wnioski z analizy dla:

- immunogenności:
  - zarówno PCV-10, jak i PCV-13 indukują produkcję przeciwciał przeciwko serotypowi 19A;
  - dowody wskazują, że **PCV-13 indukuje wyższe miano przeciwciał i u większego odsetka pacjentów;**
  - nie można wnioskować o klinicznym znaczeniu tych różnic tylko na podstawie poziomu przeciwciał;
- spadku nosicielstwa:
  - w sytuacji niskiego wyjściowego nosicielstwa serotypu 19A, stosowanie PCV-10 wiązało się ze statystycznie istotnym wzrostem nosicielstwa serotypu 19A

- o w części badań oraz nieistotnym statystycznie wzrostem lub nieistotnym spadkiem nosicielstwa w innych badaniach;
- o w sytuacji wysokiego wyjściowego nosicielstwa serotypu 19A, stosowanie PCV-10 wiązało się z istotną statystycznie redukcją nosicielstwa serotypu 19A, choć efekty te mogą nie wynikać ze szczepień (mogą wynikać z naturalnych wahań okresowych);
- o badania PCV-13 wykazały bardziej konsekwentną redukcję nosicielstwa serotypu 19A u dzieci w grupach wiekowych kwalifikowanych do szczepień;
- wpływu na IChP:
  - o w badaniach kliniczno-kontrolnych wykazano pewien efekt PCV-10 na IChP powodowaną serotypem 19A w grupach wiekowych, w których prowadzono szczepienia, ale nie zawsze efekt ten był istotny statystycznie;
  - o badania analizujące wpływ PCV-10 na IChP powodowaną serotypem 19A na poziomie populacji były **mniej konkluzywne**;
  - o podczas szczepień **PCV-10**, w kohortach wiekowych nie kwalifikujących się do szczepień obserwowano **wzrost częstości lub brak zmian** częstości występowania IChP powodowanej przez serotyp 19A;
  - o skuteczność i wpływ populacyjny na IChP powodowaną przez serotyp 19A **zostały stwierdzone** zarówno **wśród szczepionych, jak i niezaszczepionych kohort**, podczas szczepień prowadzonych przy użyciu **PCV-13**.

Jednocześnie w przeglądzie systematycznym Sings 2019, na podstawie metaanalizy 4 badań kliniczno-kontrolnych, wykazano, że **efektywność szczepionki PCV-13 wobec IChP spowodowanej przez serotyp 3 jest wysoka i wynosi 63,5% (95%CI: 37,3%-89,7%, I<sup>2</sup>=15,7%)**.

W odnalezionych opracowaniach wtórnych wykazano **znaczący wpływ PCV-13 na zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu zapalenia płuc, szczególnie u dzieci <24 m.ż. oraz przypadków zapalenia płuc potwierdzonych radiologicznie**.

W przeglądzie De Oliviera 2016 nie wykonano metaanalizy danych z uwagi na heterogeniczność badań. Wykonano porównanie pośrednie poprzez zestawienie wyników odnalezionych badań. Autorzy uznali, że badania nie wskazują na przewagę żadnej ze szczepionek nad drugą pod względem: redukcji zapadalności na zapalenia płuc, IChP oraz hospitalizacji u dzieci do 5. r.ż.. De Oliviera 2016 i wsp. stwierdzili brak dostatecznej ilości danych do porównania skuteczności szczepionek pod względem liczby zgonów. Ze względów na zbyt małą ilość danych dotyczących IChP wywołanej przez serotypy 3, 6A i 19A, nie było możliwe wykazanie przewagi żadnej ze szczepionek. Należy podkreślić, że przegląd De Oliviera 2016 uwzględniał tylko badania z obszaru Ameryki Południowej. **Stanowisko pediatrów latynoamerykańskich** skupionych w ALAPE (Asociación Latinoamericana de Pediatría)<sup>128</sup> wskazuje, że wnioski o braku różnic między szczepionkami wydają się być **pochopne, na co wskazują istotne ograniczenia metodyki badania wyszczególnione przez autorów przeglądu, które nie pozwalają na porównanie obu szczepionek**. Eksperti ALAPE wskazują, iż w krajach, w których stosowana jest szczepionka PCV-10 - Brazylii (3+1, od 2010 r.), Chile (2+1, od 2010 r.), Paragwaju (2+1), Peru (od 2010 r.) i Kolumbii (2+1, od 2011 r.) - stwierdzono wzrost występowania serotypu 19A, w grupie wiekowej do 5 r.ż.. Analizy przeprowadzone przez Mi-



nisterstwa Zdrowia Brazylii, Kolumbii i Chile prowadzą do wniosku o niedostatecznej odporności krzyżowej szczepionki PCV-10 przeciwko serotypowi 19A. Biorąc pod uwagę przedstawione dowody i krytyczną ocenę przeglądu systematycznego eksperci ALAPE stwierdzają, że proponowana przez niektóre kraje zmiana szczepionki PCV-13 na PCV-10 nie ma podstaw naukowych. Eksperci wskazują na konieczność rozważnej decyzji dotyczącej zmiany szczepionek, biorąc pod uwagę sytuację epidemiologiczną w krajach Ameryki Łacińskiej.<sup>128</sup>

### 6.3.2 Odporność zbiorowiska po wprowadzeniu szczepień przeciwko pneumokokom

Pierwsze doniesienia o wpływie powszechnych szczepień na populacje nieszczepionych pochodzą z okresu gdy do immunizacji dzieci wprowadzono szczepienia PCV-7 w Stanach Zjednoczonych.<sup>120,121</sup> Aktualnie dane dotyczące efektu pośredniego w populacji nieszczepionych zostały dobrze udokumentowane i potwierdzone na podstawie danych z państw, w których wprowadzono masowe szczepienia przeciwko pneumokokom za pomocą PCV-7 a następnie PCV-13 w populacji dzieci w wieku do ukończenia 2. roku życia.

Najnowsze doniesienia pochodzące z badań obserwacyjnych wskazują, że szczepienie PCV-13, podobnie jak zaobserwowano w przypadku PCV-7, powoduje efekt odporności populacyjnej. Dane zaprezentowane poniżej dotyczą obserwacji trwającej co najmniej 4 lata po wprowadzenia szczepionki PCV-13.

Spośród badań obserwacyjnych włączonych do niniejszego przeglądu w badaniach przeprowadzonych na terenie Danii (Slotved 2016a, Slotved 2016b), czy Wielkiej Brytanii (Oligbu 2019, Ladhani 2018) oceniano efektywność praktyczną szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP lub ZOMR w populacji ogólnej. Metodologię wyżej wymienionych badań, opis populacji i ocenianych punktów końcowych przedstawiono szerzej w rozdziałach od 4.7.2 do 4.7.5.

W badaniu przeprowadzonym na terenie Danii (Slotved 2016b) po 6,5 roku od wprowadzenia szczepienia PCV-13 wykazano redukcję zapadalności na IChP spowodowaną przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* we wszystkich grupach wiekowych  $\geq 18$ . roku życia, względem okresu gdy stosowana była szczepionka PCV-7. Najwyższą redukcję zapadalności na IChP spowodowaną serotypami szczepionkowymi zaobserwowano w populacji osób w wieku  $\geq 65$  lat (48%, 95%CI: 0; 74).<sup>72</sup> W populacji dorosłych nie zaobserwowano zmniejszenia zapadalności na IChP spowodowaną serotypem 3, pomimo braku przypadków spowodowanych tym serotypem w populacji dzieci w wieku  $< 5$  lat w ciągu ostatnich 4 lat obserwacji (porównaj Ryc. 59 w rozdziale 4.7.7.1). Jak podkreślają Slotved i wsp. (2016a) efekt ten może wynikać z faktu, że to właśnie populacja dorosłych w Danii jest głównym nosicielem chorobotwórczego serotypu 3.<sup>73</sup>

Podobne wyniki uzyskano w Anglii i Walii, gdzie na podstawie danych z aktywnego nadzoru bakteriologicznego wykazano istotne 44%-owe (95% CI: 15; 75) zmniejszenie zapadalności na pneumokokowe ZOMR bez względu na serotyp w populacji w wieku  $\geq 65$  lat dopiero po wprowadzeniu szczepienia za pomocą PCV-13 względem okresu gdy stosowano PCV-7 (Ryc. 83, poniżej). Zastąpienie PCV-7 szczepionką PCV-13 skutkowało istotnym zmniejszeniem liczby

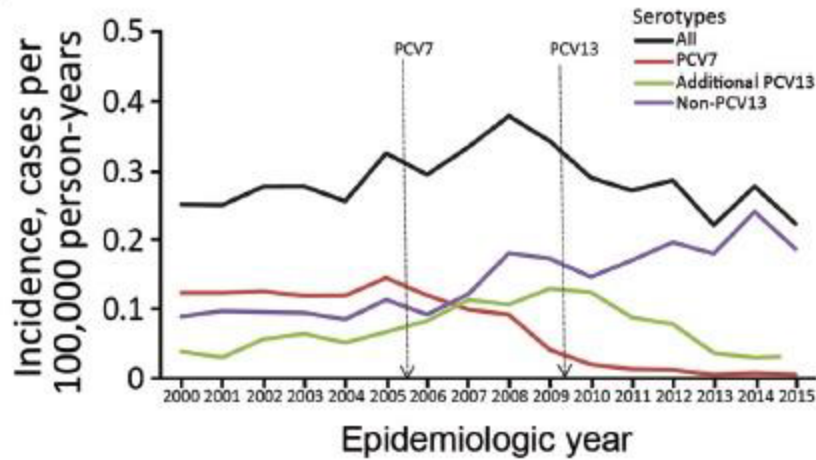
przypadków pneumokokowego ZOMR, głównie z powodu 84%-owego zmniejszenia przypadków spowodowanych serotypami zawartymi wyłącznie w PCV-13 w populacji ogólnej.<sup>85</sup> Po 6 latach od wprowadzenia PCV-13 (sezon 2016/2017) odnotowano 15%-owe zmniejszenie zapadalności na IChP bez względu na serotyp względem okresu gdy nie stosowano szczepień przeciwko pneumokokom (lata 2000-2006) (Ryc. 84, poniżej).<sup>85</sup>

Hanquet i wsp. (2018)<sup>132</sup> oszacowali wpływ powszechnej immunizacji dzieci za pomocą PCV-13/PCV-10 na zapadalność na IChP w populacji dorosłych w wieku  $\geq 65$  lat na podstawie danych z międzynarodowego nadzoru epidemiologicznego, finansowanego przez Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (SpiDnet/I-MOVE+). Dane pochodziły z 13 ośrodków zlokalizowanych w 10 państwach europejskich. Według danych z państw, w których po PCV-7 stosowano wyłącznie PCV-13 (6 ośrodków) odnotowano 37%-ową redukcję (95% CI: 22; 50) zapadalności na IChP spowodowaną przez serotypy zawarte wyłącznie w PCV-13 (a więc 3, 6A i 19A) w populacji dorosłych w wieku  $\geq 65$  lat w 2015 roku względem roku 2009. W tym samym czasie w 4 regionach, w których immunizację dzieci kontynuowano za pomocą PCV-10/PCV-13 odnotowano 50%-owy wzrost (95% CI: -8; 148) zapadalności na IChP spowodowaną serotypami 3, 6A i 19A (Ryc. 85). Jednocześnie zapadalność na IChP spowodowana serotypem 19A spadała o 47% w krajach stosujących PCV-13 w porównaniu ze 174%-owym wzrostem w ośrodkach stosujących PCV-10. W ośrodkach, w których stosowano wyłącznie PCV-13 odnotowano spadek IChP spowodowaną jakimkolwiek serotypem *S. pneumoniae* w populacji w wieku  $\geq 65$  (14%) w porównaniu z regionami gdzie stosowano PCV-10 (1%).

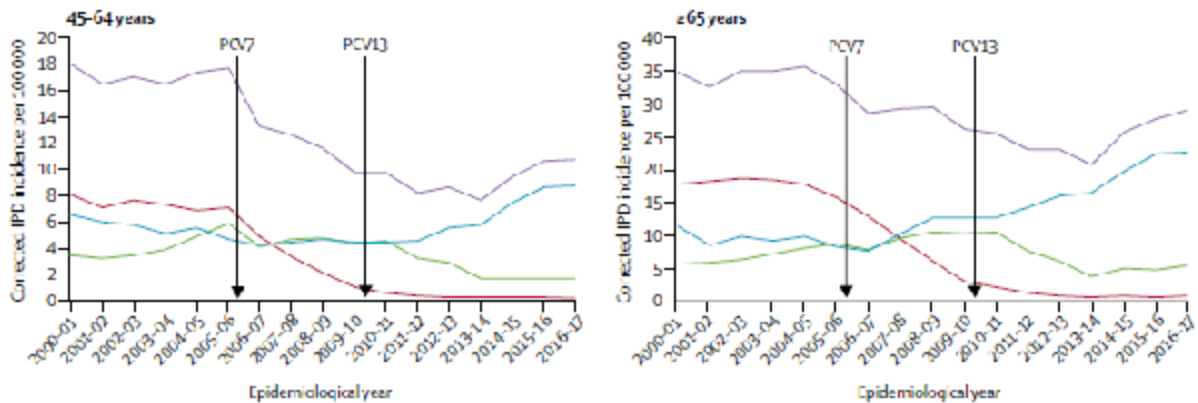
Obserwowana w licznych badaniach redukcja zapadalności na IChP wśród osób nieszczepionych jest tłumaczona znaczącym spadkiem nosicielstwa noso-gardłowego serotypów szczepionkowych *S. pneumoniae* u zaszczepionych dzieci. Zmniejszenie nosicielstwa noso-gardłowego zapobiega transmisji chorobotwórczych serotypów na osoby nieszczepione ograniczając rozprzestrzenianie się choroby w całej populacji. Współcześnie ponad 80% przypadków IChP jest notowanych u chorych powyżej 5 r.ż., co powoduje, że kluczowy dla wyboru szczepionki staje się potencjalny wpływ szczepień na nosicielstwo poszczególnych serotypów *S. pneumoniae*.<sup>133</sup>

Odporność zbiorowiskową zaobserwowano także w Polsce po wprowadzeniu w 2006 roku samorządowego programu szczepień przeciwko pneumokokom przy użyciu szczepionki PCV-7 a następnie od 2013 - szczepionki PCV-13. Wyniki publikacji podsumowujących efekty szczepień nie tylko w populacji zaszczepionej, ale również niezaszczepionych dorosłych podsumowano w rozdziale 6.3.3.

Ryc. 83. Zapadalność na ZOMR spowodowane przez *S. pneumoniae* w populacji w wieku  $\geq 65$  lat w Wielkiej Brytanii w latach 2000-2015 (za O'flighu 2019<sup>87</sup>).

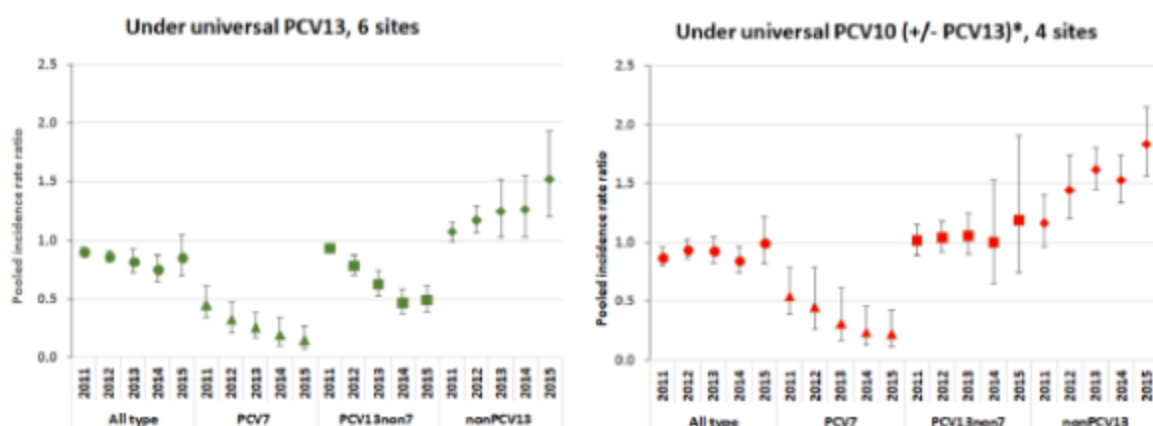


Ryc. 84. Zapadalność na KHP w Anglii i Walii w latach 2000-2017 w populacji dorosłych w wieku 45-64 lata i  $\geq 65$  lat (za Ladhani 2018<sup>85</sup>).

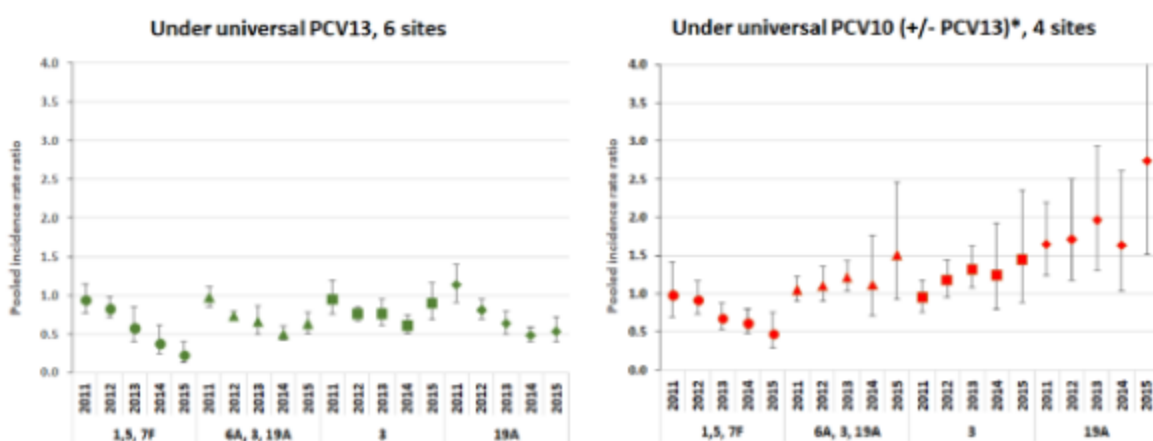


Ryc. 85. Skumulowany współczynnik zapadalności na IChP w populacji w wieku  $\geq 65$  lat w zależności od serotypu chorobotwórczego *S. pneumoniae* wg danych z ośrodków stosujących wyłącznie PCV-13 oraz PCV-10/PCV-13 (za Hanquet 2018<sup>132</sup>).

A



B



C

\* PCV-13 stosowana jest równolegle z PCV-10 w dwóch ośrodkach (Szwecja i Czechy) a ich udział w szczepionej populacji dzieci stanowi około 50%

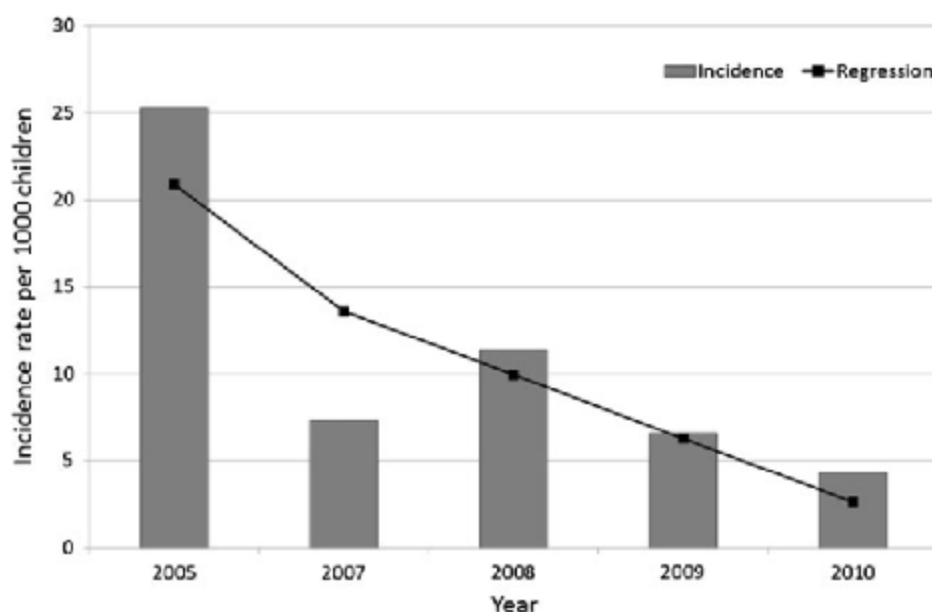
### 6.3.3 Polska - efekt wprowadzenia powszechnych szczepień PCV-7 lub PCV-13 w ramach lokalnych programów samorządowych

Patrzalek i wsp. (2012) opublikowali dane z badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Kielcach (200 tys. mieszkańców), gdzie wdrożono powszechne szczepienia PCV-7, w schemacie 2+1, finansowane przez lokalny samorząd.<sup>134</sup>

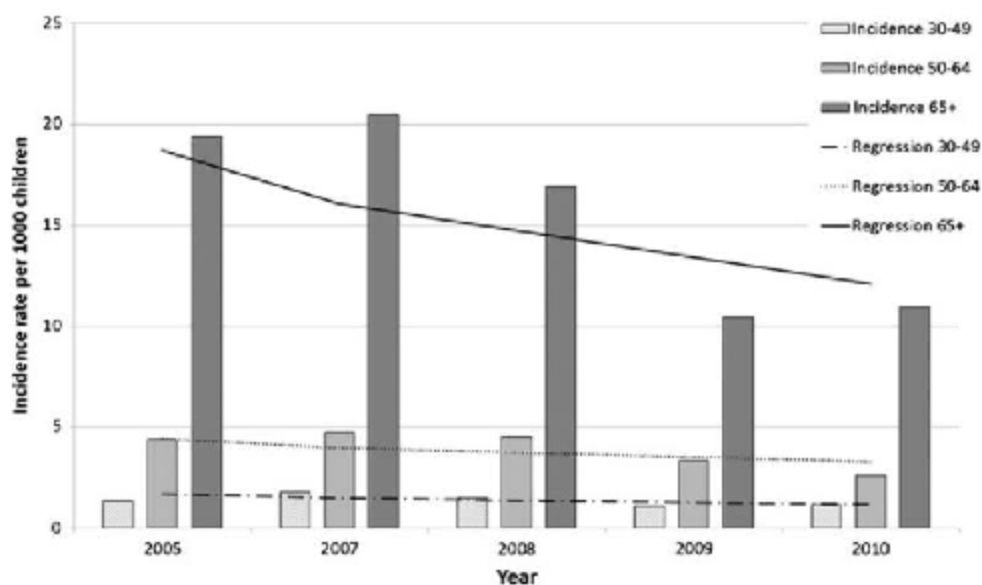
W Kielcach, w okresie po wprowadzeniu szczepień PCV-7 (2007-2010), w porównaniu do okresu przed szczepieniami PCV-7 (2005), odnotowano 83%-tą redukcję zachorowań na zapalenie płuc w grupie dzieci w wieku poniżej 2 lat (Ryc. 86).<sup>134</sup> Nieco mniejszy spadek zachorowań na zapalenie płuc był odnotowany w różnych grupach wiekowych, odpowiednio: 17%, 40% i 44%, w podgrupach w wieku 30-49 lat, 50-64 lat i powyżej 65 lat (Ryc. 87). Efekt ten autorzy publikacji przypisują odpomości zbiorowskiej powstałej po wprowadzeniu powszechnych szczepień w Kielcach.

W 2016 roku Patrzalek i wsp. opublikowali dane z retrospektywnego badania obserwacyjnego prowadzonego w Kielcach i Ostrowcu Świętokrzyskim, stanowiącego kontynuację obserwacji populacyjnych efektów szczepień pneumokokowych w populacji dorosłych (lata 2005-2012).<sup>135</sup> W Kielcach obowiązkowe szczepienia przeciwko pneumokokom dzieci w wieku < 2 lat od roku 2011 kontynuowano szczepionką PCV-13. Jednocześnie w Ostrowcu Świętokrzyskim (72 tys. mieszkańców) nie prowadzono szczepień przeciwko pneumokokom. W ciągu siedmiu lat stosowania szczepień przeciwko pneumokokom, w porównaniu z okresem przedszczepionkowym, zaobserwowano redukcję zapadalności na zapalenie płuc z jakiegokolwiek przyczyny o 31%, 57% i 67% w populacji z Kielc w wieku odpowiednio 30-49 lat, 50-64 lata i ≥ 65 lat (Ryc. 88). Porównanie zapadalności na zapalenie płuc z jakiegokolwiek przyczyny w grupach wiekowych 30-49 lat, 50-64 lata i ≥ 65 lat w populacji pochodzącej z Kielc z populacją z Ostrowca Świętokrzyskiego w latach 2011 i 2012, wykazało statystycznie istotne różnice w poszczególnych podgrupach wiekowych na korzyść populacji z Kielc (Ryc. 89). Powyższy efekt wskazuje na pośrednią skuteczność szczepionki PCV-7 i PCV-13 w populacji dorosłych, będącej wynikiem obowiązkowych szczepień przeciwko pneumokokom w populacji dzieci w wieku < 2 lata.<sup>135</sup>

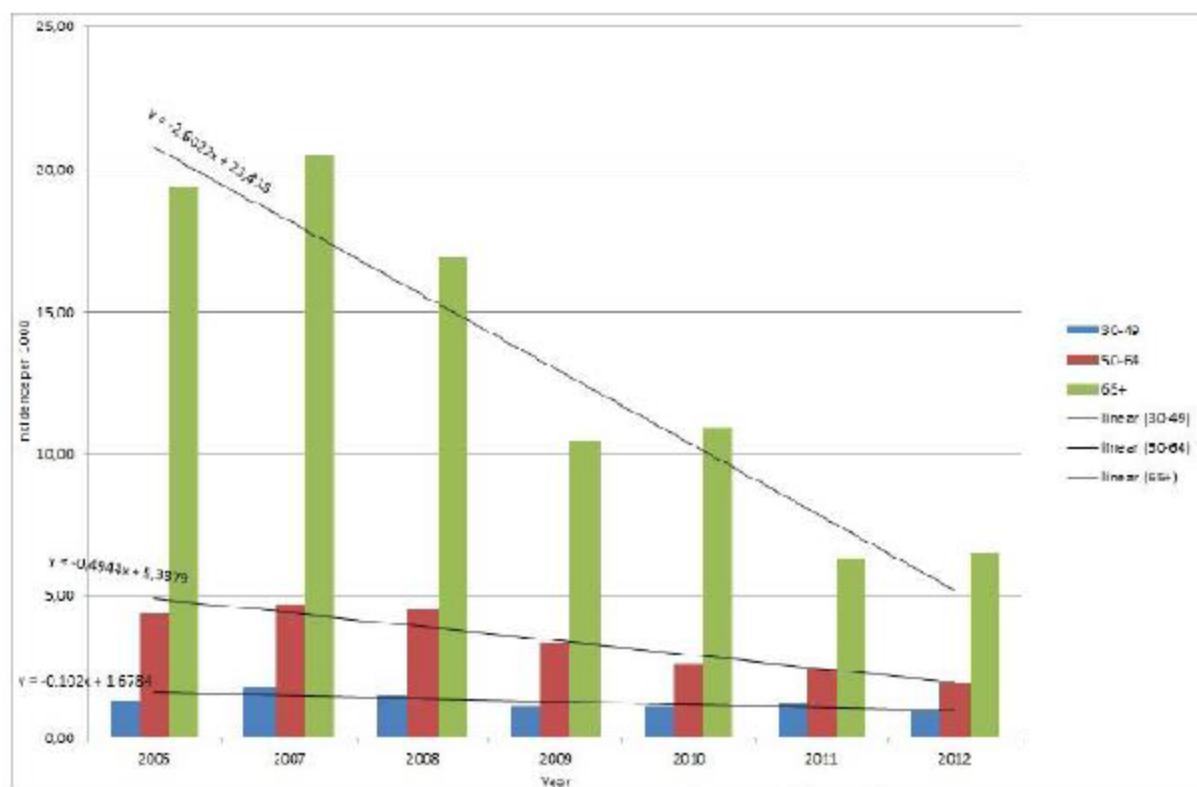
**Ryc. 86. Zmiany w częstotliwości występowania zapalenia płuc bez względu na przyczynę u dzieci w wieku < 2 lata w Kielcach w latach 2005-2010 (za Patrzalek 2012<sup>134</sup>).**



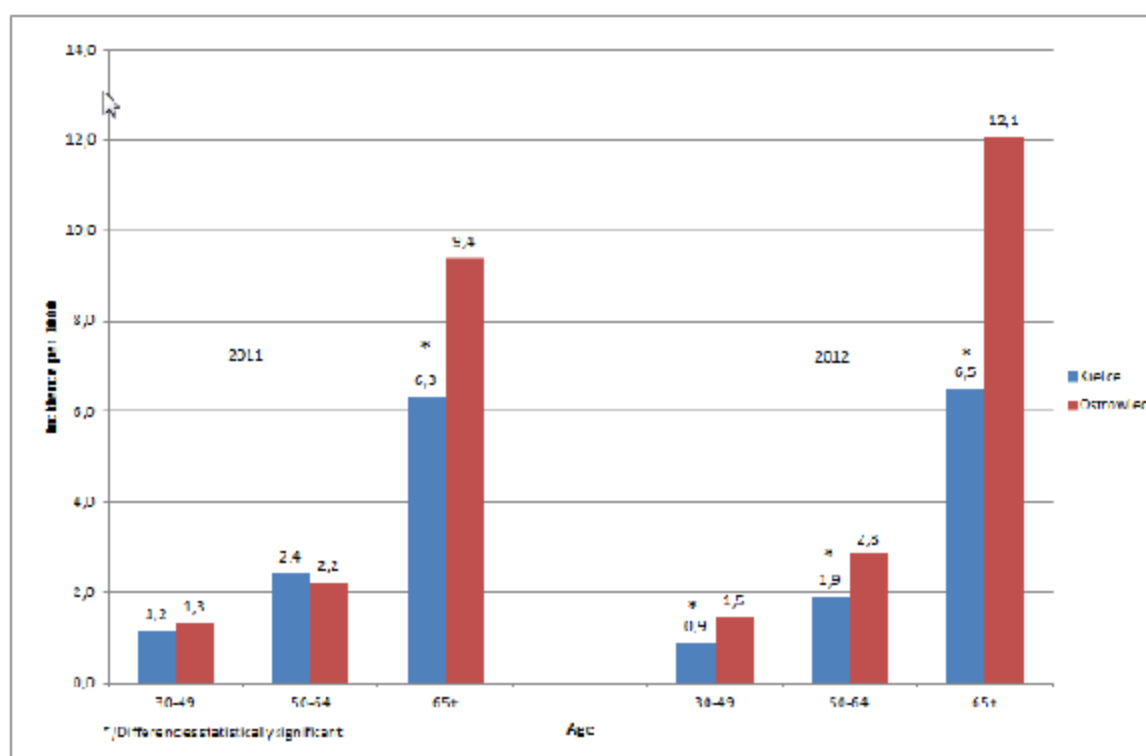
Ryc. 87. Zmiany w częstotliwości występowania zapalenia płuc bez względu na przyczynę w poszczególnych grupach wiekowych (30-49 lat, 50-64 lata, powyżej 65 lat) w Kielcach w latach 2005-2010 (za Patrzałek 2012<sup>134</sup>).



Ryc. 88. Zapadalność na zapalenie płuc z jakiegokolwiek przyczyny w poszczególnych grupach wiekowych w Kielcach w latach 2005 - 2012 (za Patrzałek 2016<sup>135</sup>).



Ryc. 89. Porównanie zapadalności na zapalenie płuc z jakiegokolwiek przyczyny w Kielcach i Ostrowie Świętokrzyskim w latach 2011 i 2012 (za Patrzałek 2016<sup>135</sup>).



### 6.3.4 Sytuacja epidemiologiczna w krajach, w których PCV-10 jest jedynym produktem w programach narodowych szczepień

Poniżej przedstawiono dane dotyczące epidemiologii zakażeń *S. pneumoniae* w państwach, w których w powszechnej immunizacji dzieci do ukończenia 2. roku życia stosowano szczepionkę 10-walentą na przykładzie danych z Finlandii, Holandii, Belgii, Szwecji oraz Brazylii.

#### Finlandia

Szczepionka PCV10 została włączona do krajowego programu szczepień ochronnych w 2010 roku, z zastosowaniem schematu 2 + 1. Przed rokiem 2010 r. w Finlandii nie było programu rutynowych szczepień przeciwko chorobie pneumokokowej. Wpływ szczepień przeciwko pneumokokom jest dobrze udokumentowany a wyniki nadzoru epidemiologicznego nad IChP publikowane są regularnie przez *National Institute For Health And Welfare* (THL).<sup>136</sup> Przed końcem 2017 roku u dzieci urodzonych przed 2010 rokiem odnotowano 79% redukcję liczby przypadków IChP bez względu na serotyp w porównaniu do populacji dzieci w tym samym wieku, nie objętych narodowym programem szczepień przeciwko pneumokokom.<sup>136</sup>

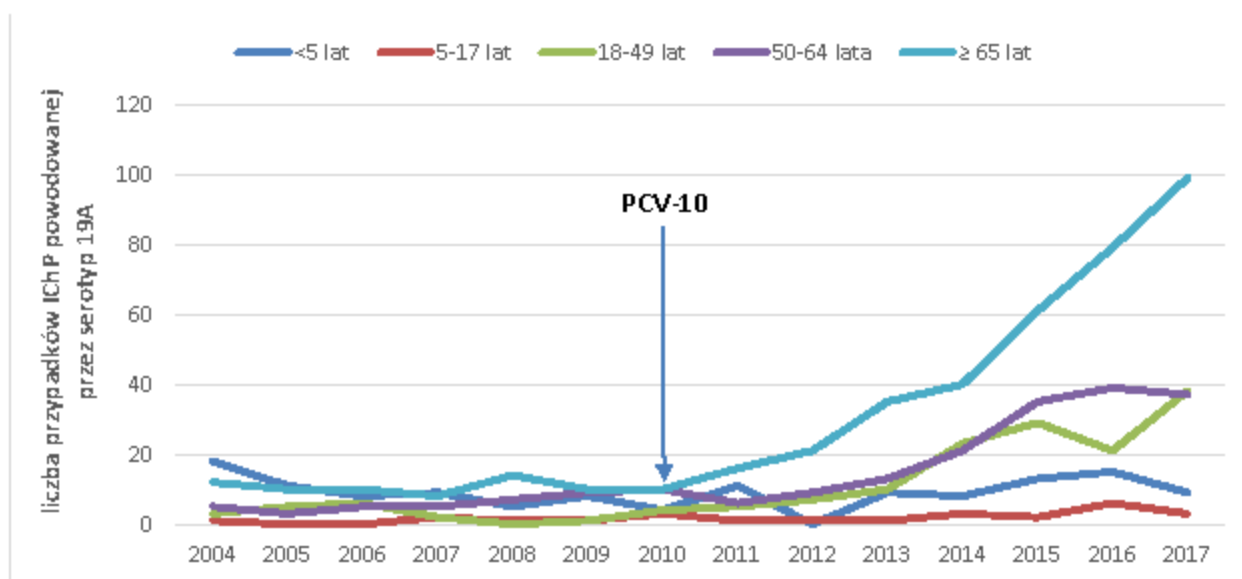
W badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym w Finlandii w latach 2010-2013 stwierdzono, że skuteczność szczepionki PCV10 przeciwko IChP wywołanej przez serotyp 19A u dzieci w wieku < 5 lat wynosiła 62% (95% CI: 20-85).<sup>137</sup> Wyniki te wydają się być w opozycji do danych z krajowego nadzoru epidemiologicznego prowadzonego w Finlandii, wg których w latach 2013-2017 stwierdzono wzrost, a w ostatnim roku obserwacji (2017) powrót do odnotowywanej w 2009 roku liczby przypadków IChP wywołanej przez serotyp 19A u dzieci

w wieku < 5 lat (Ryc. 90). W roku 2017 serotypami chorobotwórczymi, które powodowały najczęściej przypadków IChP były serotypy 3 i 19A w ogólnej populacji. W populacji dorosłych w wieku ≥ 65 lat nastąpił 10-krotny wzrost liczby przypadków IChP powodowanej przez serotyp 19A (z 10 w 2009 roku do 99 w roku 2017; Ryc. 90). Udział IChP wywołanej przez serotyp 19A w całkowitej liczbie izolatów wzrósł w roku 2017 w grupie dzieci do 5 r.ż. z 3,9% do 30% (8-krotny wzrost), zaś w grupie dorosłych 65 i więcej lat z 3,3% do 12,0% (4-krotny wzrost) względem roku 2010. Serotyp 19A był to najczęściej występujący obok serotypu 3, patogenny serotyp *S. pneumoniae* w obu tych grupach wiekowych.<sup>136</sup> Analogicznie udział IChP wywołanej przez serotyp 3 w całkowitej liczbie izolatów wzrósł z 0,2% w roku 2010 do 0,7% w roku 2017 w grupie dzieci w wieku do 5 r.ż. (3,5-krotny wzrost) oraz z 3,6% do 9,1% w populacji w wieku > 65 lat (2,5-krotny wzrost). Ponadto liczba przypadków spowodowanych przez IChP spowodowana przez serotyp 6C w populacji dorosłych wzrosła z 1 przypadku w 2010 do 44 w roku 2017 (44-krotny wzrost).<sup>136</sup>

W zawiązku z obserwowanymi zmianami w epidemiologii zakażeń pneumokokowych w Finlandii na początku roku 2019 Ministerstwo Zdrowia powołało niezależną grupę ekspertów, której zadaniem było przygotowanie kryteriów do przetargu dla skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom, stosowanych do immunizacji dzieci.<sup>138</sup> Według ekspertów podstawową zasadą stosowaną w przetargu dla szczepionek jest to, że jeżeli jeden z produktów jest bardziej skuteczny, ale jego cena jest wyższa niż cena innego dostępnego produktu, dodatkowa korzyść musi być warta tych wyższych kosztów. Przy szacowaniu korzyści i kosztów szczepionek kluczowym czynnikiem jest określenie poziomu ograniczenia inwazyjnej choroby pneumokokowej i zapalenia płuc w całej populacji. Zmiany liczby zachorowań po rozpoczęciu szczepień powinno ocenić się na podstawie dostępnych danych z nadzoru bakteriologicznego nad IChP z państw w których stosuje się PCV-13 do immunizacji dzieci takich jak Wielka Brytania, Szwecja oraz Dania i Norwegia. Obserwowane zmiany w liczbie zachorowań na IChP oraz zapalenia płuc w poszczególnych grupach wiekowych w krajach stosujących PCV-13 są wykorzystywane do przewidywania zmian liczby przypadków powodowanych przez poszczególne serotypy *S. pneumoniae* w Finlandii.<sup>138</sup> Ostatecznym efektem prac grupy ekspertów było ustalenie, że w przetargu do ceny szczepionki PCV-10 dodana zostanie kwota 15,90 euro jako wynik niższej efektywności względem szczepionki PCV-13.<sup>139</sup>



**Ryc. 90. Liczba przypadków IChP powodowanej przez serotyp 19A w Finlandii w latach 2004 - 2015 w poszczególnych grupach wiekowych [opracowanie własne na podstawie danych National Institute For Health And Welfare (THL)<sup>136</sup>].**



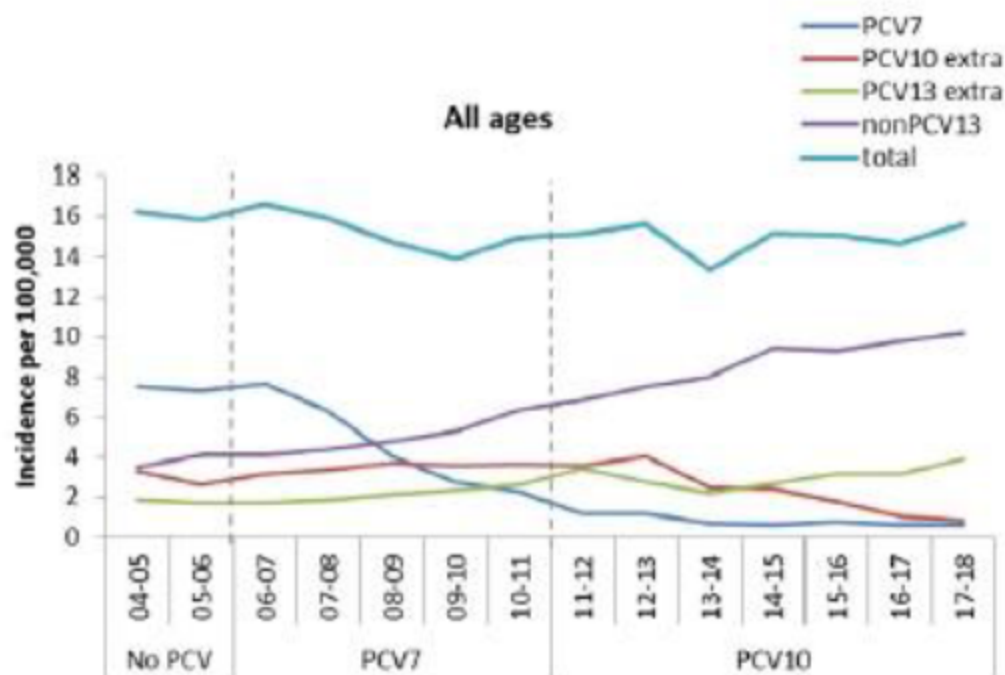
## Holandia

W Holandii szczepienie powszechne dzieci przeciwko pneumokokom za pomocą PCV-7 wprowadzono w 2006 roku, którą w 2011 zastąpiono PCV-10. Vestjens i wsp. (2019)<sup>140</sup> przedstawili wpływ szczepień na podstawie danych z narodowego nadzoru epidemiologicznego nad IChP. Po wprowadzeniu szczepionki PCV-10, w populacji powyżej 50 lat, zapadalność na IChP była podobna względem okresu gdy stosowano PCV-7. Ponieważ przypadki IChP w populacji dorosłych w wieku  $\geq 65$  w Holandii stanowiły prawie 90%, po wprowadzeniu PCV-10 nie odnotowano dodatkowej redukcji w zapadalności na IChP w ogólnej populacji Holandii względem okresu gdy stosowano PCV-7 (RR=1,05; 95% CI: 0,97; 1,14; Ryc. 91). Ponadto po wprowadzeniu szczepionki PCV-10 częstość zgonów z powodu IChP we wszystkich grupach wiekowych nie uległa istotnej statystycznie zmianie w porównaniu do okresu gdy stosowano PCV-7.<sup>140</sup>

Częstość przypadków IChP wywołanych serotypem 19A i 3 wzrosła istotnie statystycznie o odpowiednio 44% i 55% względem okresu gdy stosowano PCV-7 w populacji ogólnej. Po wprowadzeniu PCV-10 serotypy 19A i 3 stanowiły drugą i trzecią przyczynę wszystkich przypadków IChP w populacji ogólnej.<sup>140</sup>

Zmiana PCV-7 na PCV-10 nie miała dodatkowego wpływu na częstość IChP w populacji osób starszych oraz śmiertelność związaną z IChP ze względu na wzrost zachorowań spowodowanych serotypami nieszczepionkowymi.<sup>140</sup>

Ryc. 91. Zapadalność na IChP w populacji ogólnej w zależności od serotypu *S. pneumoniae* w latach 2004-2018 (za Vestjens 2019<sup>140</sup>).



## Szwecja

Naucner i wsp. (2017)<sup>83</sup> w badaniu kohortowym przeprowadzonym na podstawie danych nadzoru epidemiologicznego w Szwecji dokonali oceny wpływu szczepień masowych na zapadalność na IChP w zależności od zastosowanej szczepionki przeciwko pneumokokom. Od 2010 roku każdy z regionów administracyjnych Szwecji niezależnie podejmował decyzję o immunizacji dzieci szczepionką 10-walentą lub 13-walwartną. Szczepionkę PCV-13 stale stosowano do immunizacji dzieci w 4 regionach, natomiast PCV-10 w 7.

Szczepienie PCV-10 nie zmniejszyło istotnie zapadalności na IChP spowodowaną przez serotypy 1, 6A, 19A łącznie oraz każdy z tych serotypów oddzielnie. Zapadalność na IChP spowodowaną serotypem 19A w populacji dzieci w wieku < 5 lat wzrosła o 67% (95% CI: -780; 68) względem okresu gdy stosowano wyłącznie PCV-7 z poziomu 0,7/100 tys. do 1,1/100 tys.<sup>83</sup>

## Brazylia

W Brazylii powszechne szczepienia PCV-10 w populacji dzieci w wieku do ukończenia 2. roku życia wprowadzono w 2010 roku, z zastosowaniem schematu 3+1.

Andrade i wsp. (2016)<sup>141</sup> analizowali dane z narodowego programu nadzoru prowadzonego w Brazylii dotyczącego m.in. zapalenia opon mózgowych o każdej etiologii. Powszechne szczepienie przeciwko pneumokokom szczepionką PCV-10 wprowadzono w marcu 2010 roku. Autorzy porównali zapadalność na IChP w latach 2011 - 2013 względem okresu, gdy nie było powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom (lata 2008 - 2009).

Po wprowadzeniu powszechnego szczepienia PCV-10 zaobserwowano 41% spadek zapadalności na IChP powodowaną przez serotypy szczepionkowe w populacji dzieci w wieku 22-23

m.ż. Jednocześnie odnotowano wzrost zapadalności na IChP powodowaną przez serotypy zawarte w wyłączeniu w szczepionce PCV-13 (3, 6A i 19A) o 62,8% w ogólnej populacji, przy czym wzrost ten był największy w populacji dzieci w wieku poniżej 5 r.ż. Zapadalność na IChP bez względu na serotyp znacząco spadła w grupie docelowej szczepienia tj. u dzieci w wieku 2-23 mies. (redukcja o 44,2%, [95%CI: 15,8; 72,5%]). Jednocześnie odnotowano znaczący wzrost zapadalności na IChP w innych grupach wiekowych: 18-39 lat o 18,9% (95%CI: 1,1; 36,7), 40-64 lat o 52,5% (95%CI: 24,8; 80,3%) i powyżej 65 lat o 79,3% (95%CI: 62,1; 96,5%).<sup>141</sup>

W badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym w Brazylii w latach 2010-2012 stwierdzono, że skuteczność szczepionki PCV-10 przeciwko IChP wywołanej przez serotyp 19A wynosi w grupie zaszczepionej 82,2% (95% CI: 10,7; 96,4).<sup>142</sup> Jednocześnie, w tym samym badaniu nie potwierdzono przedrejestracyjnych wyników badań immunologicznych PCV-10 i nie stwierdzono odporności krzyżowej w odniesieniu do serotypu 6A. Dane epidemiologiczne wskazują, że w Brazylii liczba przypadków IChP spowodowanej serotypem 19A wśród dzieci do 5. r.ż. wzrosła w latach 2009 - 2014 ponad 7-krotnie.<sup>143</sup>

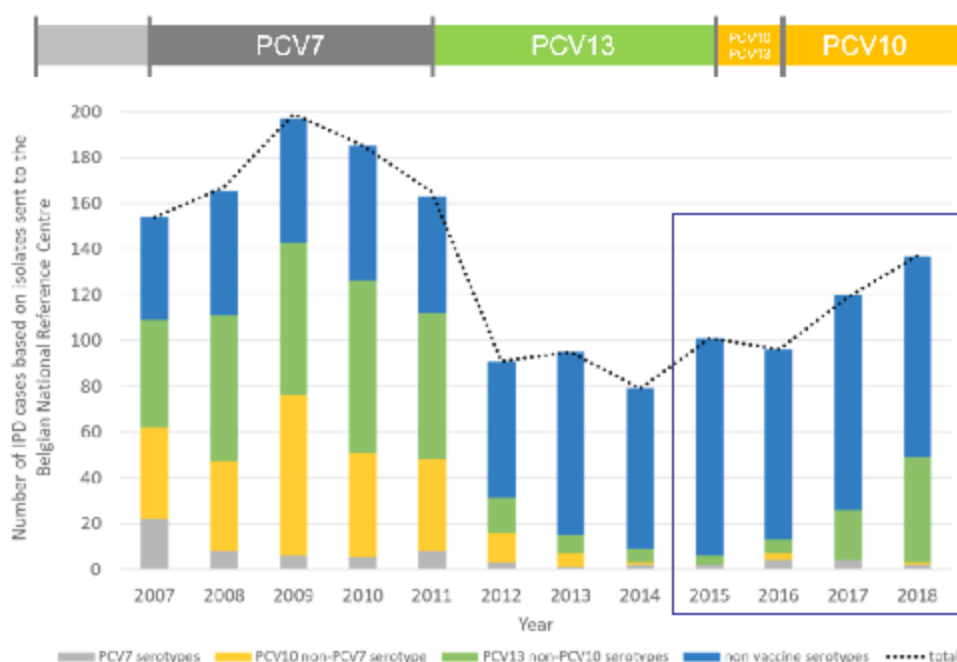
Aktualne dane pochodzące z narodowego nadzoru bakteriologicznego nad IChP w Brazylii wskazują, że dominującymi serotypami chorobotwórczymi 5 lat po wprowadzeniu szczepień PCV-10 były serotypy 3, 6C oraz 19A.<sup>144</sup> W latach 2014-2015 w populacji ogólnej odnotowano wzrost liczby przypadków ZOMR powodowanej przez serotypy 19A (z 2,4% do 9,2%) i 6C (z 1,7% do 10,0%) względem okresu gdy nie stosowano szczepionek przeciwko pneumokokom. Podobnie wzrosty odnotowano w odniesieniu do przypadków IChP bez zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych spowodowanych serotypem 19A (z 3,4% do 13,4%) i 6C (z 0,7% do 4,8%). Zwiększenie odsetka przypadków IChP powodowanej przez serotypy 19A i 6C odnotowano w każdej grupie wiekowej z czego największy w populacji dzieci w wieku 2-4 lata.<sup>144</sup>

## Belgia

Nadzór nad inwazyjną chorobą pneumokokową (IChP) prowadzony jest w Belgii przez Krajowe Centrum Referencyjne ds. *Streptococcus pneumoniae* (ang. *National Reference Centre for Streptococcus pneumoniae*) i od wielu lat opiera się na stabilnej sieci około 100 laboratoriów rozmieszczonych w obrębie całej Belgii.<sup>145,146</sup> Obowiązkowe szczepienia przeciw pneumokokom u dzieci funkcjonują w Belgii od 2007 roku zastosowaniem schematu 2+1. Wszczępialność kształtuje się na poziomie 90%. Początkowo stosowano szczepionką PCV-7, która w 2011 r. została zastąpiona szczepionką PCV-13. *The National Immunisation Technical Advisory Group* (NITAG) rekomendowała wybór szczepionki PCV-13 ze względu na obecność serotypu 19A.<sup>145,146,147</sup>

Cztery lata po wprowadzeniu PCV-13 w Belgii nastąpił spadek zachorowań na IChP u dzieci poniżej 2 r.ż., w tym zachorowań z powodu serotypu 19A. W lipcu 2015 r., szczepionka PCV-10 zastąpiła PCV-13 w północnej części kraju (Flandria). W części południowej (Walonia) zmiana została dokonana w maju 2016 roku. Od 2017 roku wszystkie dzieci w Belgii otrzymywały tylko szczepionkę PCV-10. Zmiany szczepionki dokonano głównie w oparciu o cenę. Liczba przypadków IChP u dzieci poniżej 2 roku życia, zgłoszona przez krajowy system nadzoru, wzrosła z 101 przypadków w 2015 r. i 96 przypadków w 2016 r. do 120 przypadków w 2017 r. i 137 w 2018r.<sup>145,146,147</sup>

Ryc. 92. Liczba przypadków ICHP zgłoszona przez Krajowe Centrum Referencyjne ds. *Streptococcus pneumoniae* u dzieci w wieku < 2 lata w Belgii w latach 2007-2018 (za Demset 2019<sup>146</sup>).

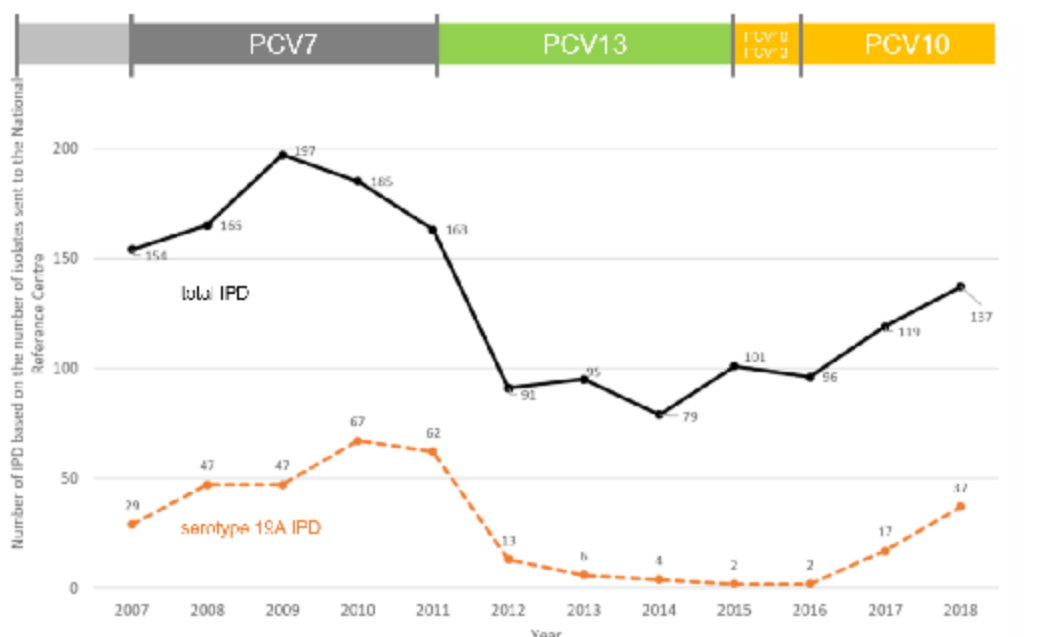


W 2017 r. i 2018 r., około 2 lata po wprowadzeniu szczepionki PCV-10, zaobserwowano znaczącą zmianę w porównaniu z 2015 r., jeśli chodzi o najważniejsze serotypy powodujące ICHP u dzieci poniżej 2 roku życia.<sup>145·146·147</sup>

W 2015 roku najważniejszymi serotypami odpowiedzialnymi za ICHP były serotypy: 12F (21%), 10A (16%), 33F (9%) i 38 (7%). W tym samym roku 94% przypadków ICHP spowodowanych było przez serotypy, które nie występowały w szczepionkach skojarzonych (nie-PCV), 2% przez serotypy obecne zarówno w PCV-10 jak i PCV-13 (PCV-10 nie-PCV-7), a 4% przez serotypy, które występowały tylko w PCV-13, ale nie w PCV-10 (PCV-13 nie-PCV10). Serotyp 19A odpowiadał za 2% przypadków, a serotyp 3 za 2%.<sup>145·146·147</sup>

Od 2017 roku w całej Belgii zaobserwowano wzrost udziału przypadków ICHP spowodowanych przez serotypy zawarte w PCV-13, głównie dotyczyło to serotypu 19A, który odpowiadał za 27% przypadków ICHP u dzieci poniżej 2 r.ż, następnie serotyp 12F (9%), 24F (9%) oraz serotyp 3 (7%), który także zawarty jest w szczepionce PCV-13.<sup>145·146·147</sup>

**Ryc. 93. Całkowita liczba izolatów pneumokokowych i izolatów serotypu 19A powodujących inwazyjne zakażenia pneumokokowe u dzieci w wieku < 2 lata w Belgii w latach 2006-2018 (za Demset 2019<sup>146</sup>).**



Zgodnie z danymi opublikowanymi przez Agencję ds. Opieki i Zdrowia (ang. *Agency For Care And Health*) na międzynarodowym kongresie ESPID danymi na temat zachorowań na IChP w rejonie Flandria, względny udział przypadków IPD spowodowanych przez serotyp 19A u dzieci poniżej 2 roku życia zmniejszył się z  $\pm 37\%$  przypadków IChP w 2011 roku do  $< 2\%$  4 lata po wprowadzeniu PCV-13. Dwa lata po przejściu z PCV-13 na PCV-10 zaobserwowano stopniowy wzrost zachorowań na IChP spowodowany przez serotyp 19A. W 2018 r. około 30% przypadków IChP u dzieci poniżej 2 roku życia we Flandrii było spowodowanych przez serotyp 19A. Wszystkie dzieci z IChP zostały zaszczepione co najmniej 2 dawkami PCV-10 a spośród dzieci w wieku powyżej 1. roku wszystkie z wyjątkiem 1 zostały zaszczepione 3 dawkami (zalecany wiek dla dawki przypominającej 12 miesięcy).<sup>147</sup>

Obserwowany w Belgii stopniowy wzrost zachorowań spowodowany przez serotyp 19A u niemowląt w pełni zaszczepionych PCV-10 prowadzi do obaw dotyczących szczepów krążących i jego wpływu na odporność populacyjną. Ponadto serotyp 19A jest jednym z najbardziej opornych serotypów na antybiotyki.<sup>147</sup>

Konsekwencje kliniczne związane są z rosnącą częstością występowania zarówno inwazyjnych, jak i nieinwazyjnych chorób wywołanych przez serotyp 19A, który jest wielolekooporny budzi szczególny niepokój. Oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe komplikuje podejmowanie decyzji dotyczących leczenia, prowadzi do niepowodzeń w leczeniu oraz zwiększa koszty opieki medycznej.<sup>148</sup>

Ponowne pojawienie się serotypu 19A zaobserwowano jednocześnie w badaniu oceniającym nosicielstwo bakterii w jamie nosowo-gardłowej u dzieci w Belgii przeprowadzonym przez Wouters i wsp. (2019).<sup>149</sup> W badaniu oceniono nosicielstwo na podstawie danych zbieranych w ciągu pierwszych dwóch lat od zmiany szczepionki PCV-13 na PCV-10 (lata 2017-2018) w populacji zdrowych dzieci w wieku 6-30 mies. uczęszczających do żłobka/przedszkola lub

diagnozowanych z powodu OZUŚ.<sup>149</sup> W drugim roku od wprowadzenia PCV-10 nie odnotowano istotnej zmiany częstości nosicielstwa serotypów 3, 6A i 19A względem pierwszego roku w populacji dzieci będących nosicielami serotypów szczepionkowych. Zaobserwowano jednak wzrost udziału nosicielstwa serotypów 3, 6A i 19A względem pozostałych serotypów szczepionkowych z poziomu 16% w pierwszym roku do 46% w drugim roku od zmiany szczepionki PCV-13 na PCV-10 ( $p=0,034$ ).<sup>149</sup>

Ze względu na niepojące dane epidemiologiczne belgijski the *National Immunisation Technical Advisory Group* (NITAG) zarekomendował powrót do szczepień PCV-13.<sup>147</sup>

W oparciu o dane epidemiologiczne w grudniu 2018 belgijski urząd, *the Superior Health Council* (SHC) **wydał rekomendacje dotyczą wyboru szczepionki PCV-13 do realizacji kalendarza szczepień u dzieci:**<sup>150</sup>

- priorytetem w dziedzinie zdrowia publicznego jest profilaktyka inwazyjnych zakażeń pneumokokowych oraz, w szczególności, grupa docelowa dzieci poniżej 2. roku życia. Uwzględniając lokalne uwarunkowania epidemiologiczne i ich ewolucję po wprowadzeniu różnych szczepionek skoniugowanych, konieczne **jest wybranie szczepionki zapewniającej najwyższy poziom ochrony przeciw tym ciężkim zakażeniom;**
- **obecnie wymagania te zaspokaja 13-walentna szczepionka pneumokoka** zawierająca serotypy 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F. Z tego powodu i na podstawie aktualnie dostępnych danych proponuje się, aby w programach rządowych wprowadzić zmianę na tę 13-walentną szczepionkę pneumokokową po wygaśnięciu aktualnie obowiązującej umowy publicznej. Zalecenie to można skorygować, kiedy dostępne będą nowe dane naukowe wymagające wprowadzenia zmiany.

W maju w rejonie Flandria<sup>151</sup> i w czerwcu w rejonie Walonia<sup>152</sup> **podjęto decyzje o zakupie PCV-13 do realizacji kalendarza szczepień u dzieci.**

### Austria

W Austrii szczepionka PCV-10 została włączona do powszechnego programu szczepień ochronnych w 2012 roku.<sup>153</sup> Od 2002 roku w Austrii prowadzony jest aktywny nadzór nad zakażeniami IChP w populacji dzieci w wieku < 5 lat, zbierający dane ze wszystkich austriackich oddziałów pediatrycznych przez jednostkę uniwersytecką *Institute of Specific Prophylaxis and Tropical Medicine* (ISPTM). Od 2009 roku narodowy system nadzoru nad IChP w Austrii został udoskonalony poprzez wprowadzenie internetowego, ogólnokrajowego systemu rejestracji przypadków chorób zakaźnych wg definicji przyjętych w Unii Europejskiej. Od tego czasu odpowiedzialność za jakość danych i ich analizę przejęła Austriacka Agencja Zdrowia i Bezpieczeństwa Żywności (AGES, ang. *Agency for Health and Food Safety*).<sup>154</sup>

Richter i wsp. (2019)<sup>154</sup> dokonali analizy danych o przypadkach IChP w Austrii pochodzących z AGES z okresu od 2009 do 2017. W okresie od 2009 roku do 2017 roku częstość IChP spowodowanej serotypem 19A wzrosła o 63% (95% CI: -324; 38) w populacji dzieci w wieku < 5 lat i o 55% (95% CI: -127; -5) w populacji osób dorosłych w wieku > 50 lat. Ponadto częstość występowania IChP bez względu na serotyp *S. pneumoniae* oraz IChP powodowanej przez serotypy nieszczepionkowe z wykluczeniem serotypów 6A i 19A u osób w wieku > 50 lat była istotnie większa w okresie 2013-2017 względem okresu przed wprowadzeniem PCV-10 o odpowiednio 26% (95% CI: -15; -39) i 62% (95% CI: -84; -43).<sup>154</sup> Powyższe dane nie potwierdzają reakcji krzyżowej serotypów zawartych w PCV-10 z serotypem 19A.

W związku ze zmieniającą się epidemiologią zakażeń pneumokokowych w Austrii w lipcu 2019 roku ogłoszono przetarg dedykowany na zakup szczepionki PCV-13.<sup>155</sup>

### 6.3.5 Sytuacja epidemiologiczna w państwach, w których występują obie szczepionki PCV-13 i PCV-10

Na uwagę zasługuje również analiza sytuacji epidemiologicznej w krajach sąsiednich takich jak Czechy czy Słowacja, gdzie już od kilku lat są prowadzone masowe szczepienia przeciw pneumokokom przy użyciu zarówno szczepionki PCV-13 jak i PCV-10.<sup>157</sup>

#### Czechy

W Czechach powszechne szczepienie PCV-13 i PCV-10 wprowadzono od 2010 roku.<sup>157</sup> W Czechach zaobserwowano nieznaczny wzrost zapadalności na IChP w 2015 roku (3,9/100 000) względem roku 2014 (3,2/100 000) w populacji ogólnej. W roku 2015 względem roku 2014 zaobserwowano pozytywny efekt szczepień u niemowląt w wieku do 11 mies. życia (redukcja zapadalności o 30%) oraz dzieci w wieku 1-4 lata (redukcja zapadalności o 8%). W 2015 roku najwyższą zapadalność na IChP odnotowano u osób powyżej 65 r.ż. (10,0/100.000 w 2015 roku). Serotypami, które najczęściej były przyczyną IChP w 2015 roku były serotypy 3 i 19A (zawarte w szczepionce PCV-13, nie zawarte w PCV-10).<sup>158</sup>

#### Słowacja

W przypadku Słowacji powszechne szczepienia przeciwko pneumokokom, przy użyciu szczepionki PCV-7, wprowadzono w 2009 roku.<sup>159</sup> W 2010 roku szczepionka PCV-13 zastąpiła PCV-7 a w roku 2011 umożliwiono powszechne szczepienie również szczepionką PCV-10. W odniesieniu do IChP wywołanej przez 10 serotypów występujących zarówno w szczepionce PCV-13 jak i PCV-10 obserwuje się znaczącą redukcję zapadalności związanej z wysokim odsetkiem dzieci zaszczepionych przeciwko pneumokokom (96% w 2012 roku). W związku z powyższym 70%-owym udziałem szczepionki PCV-10 w latach 2011-2014, najczęstszymi serotypami powodującymi IChP u dzieci i dorosłych były serotypy 19A i 3, które nie są zawarte w tej szczepionce. W tym okresie te dwa serotypy odpowiadały za 33,3% wszystkich przypadków IChP w grupie 0-4 r.ż i 42,6% w grupie powyżej 65 r.ż. Autorzy opracowania wskazują, że szczepienie wyłącznie PCV-13, która zawiera serotypy 3 i 19A, prawdopodobnie zredukowałoby o więcej niż 50% liczbę przypadków IChP obserwowanych obecnie w Słowacji we wszystkich grupach wiekowych.<sup>159</sup>

### 6.3.6 Wpływ PCV-13 na rozpowszechnienie szczepów antybiotykoopornych

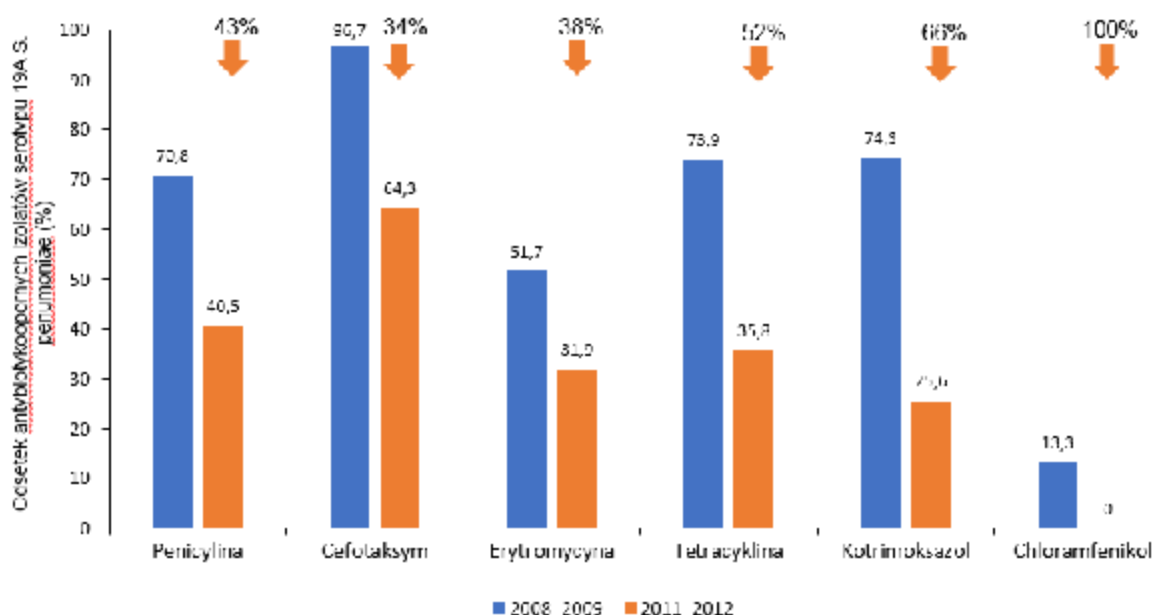
Od czasu wprowadzenia antybiotyków ich skuteczność stopniowo maleje, w związku z pojawieniem się wielolekoopornych szczepów bakterii. Dotyczy to w szczególności antybiotyków B-laktamowych, podstawowych leków stosowanych w terapii IChP.<sup>160</sup>

Wielolekooporny *S. pneumoniae* utrudnia leczenie chorób pneumokokowych i wiąże się z gorszymi wynikami klinicznymi oraz wyższymi kosztami opieki zdrowotnej. Zgodnie z raportem Centers for Disease Control and Prevention (CDC) z 2013 roku, antybiotykooporne szczepy *S. pneumoniae* stanowią poważne zagrożenie i rokrocznie powodują 19 000 dodatkowych hospitalizacji, 7000 dodatkowych zgonów oraz odpowiadają za 96 mln \$ dodatkowych kosztów medycznych.<sup>161</sup> Dalsze stosowanie antybiotyków przyczynia się do narastania częstości występowania szczepów lekoopornych *S. pneumoniae*.<sup>162</sup> Kluczowym serotypem wielolekoopornym jest serotyp 19A, brakujący w szczepionkach PCV-10 czy PCV-7, ale zawarty w szczepionce PCV-13.<sup>163</sup>

Chorobowość antybiotykoopornych szczepów *S. pneumoniae* stanowi powszechny, znaczący problem, natomiast dokładny obraz epidemiologiczny w Europie jest zróżnicowany. W Polsce, szczepy wielolekooporne (niewrażliwe na co najmniej trzy klasy antybiotyków, MDR) *Streptococcus pneumoniae* stanowiły w 2018 roku: 25% izolatów u dzieci do 2. r.ż. oraz 28% izolatów u dzieci do 5. r.ż.. Serotypem pneumokoka o największej wielolekooporności, we wszystkich grupach wiekowych łącznie, jest 19A (blisko 80% izolatów niewrażliwych na co najmniej trzy klasy antybiotyków). W omawianym kontekście, przewidywane pokrycie szczepionkowe wielolekoopornych izolatów *S. pneumoniae* u dzieci do 5. r.ż. wyniosło w Polsce w 2018 roku 45% dla PCV-10 oraz 95% dla PCV-13.<sup>164</sup>

Szczepienia szczepionką PCV-13 mogą pomóc ograniczyć występowanie serotypów wielolekoopornych. Przykładowo, we Francji, po wprowadzeniu szczepień PCV-13 w 2010 roku, częstość izolatów antybiotykoopornych serotypu 19A u dzieci do 2. roku życia spadła o 100%, 66%, 52%, 43%, 38% i 34%, odpowiednio w odniesieniu do izolatów opornych na chloramfenikol, kotrimoksazol, tetracyklinę, penicylinę, erytromycynę i cefotaksym (redukcje względne; Ryc. 94).<sup>165</sup>

**Ryc. 94** Udział antybiotykoopornych szczepów serotypu 19A *S. pneumoniae* we Francji w latach 2008-2009 (czyli przed wprowadzeniem szczepień PCV-13 w 2010 roku) oraz w latach 2011-2012 (bezpośrednio po wprowadzeniu szczepień PCV-13). Wartości przy pomarańczowych strzałkach oznaczają wielkość redukcji względnej. (Źródło: opracowanie własne na podstawie tab. 2 w publikacji Janoir 2016<sup>165</sup>).





Analogiczne korzyści wykazano w Stanach Zjednoczonych, gdzie w 2010 roku, szczepionka PCV-13 zastąpiła szczepionkę PCV-7 w programie szczepień obowiązkowych. W oparciu o dane *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) w Atlancie, pochodzące z programu monitoringu zakażeń *Active Bacterial Core surveillance* (ABCs) [8462 izolaty z okresu od stycznia 2005 do grudnia 2013 roku], oszacowano wpływ szczepień PCV-13 na występowanie IChP spowodowanej lekoopornymi serotypami *Streptococcus pneumoniae*.<sup>163</sup> W 2013 roku, w porównaniu do roku 2009 (czyli roku bezpośrednio poprzedzającego wprowadzenie szczepień PCV-13, w grupie wiekowej dzieci poniżej 5 r.ż., odnotowano redukcję zapadalności na IChP spowodowaną szczepami opornymi na penicylinę, cefalosporyny, tetracykliny oraz makrolidy, o odpowiednio - 83%, 81%, 81% oraz 63%. Podobnie, w grupie wiekowej 65 i więcej lat odnotowane redukcje zapadalności na IChP spowodowaną szczepami opornymi na penicylinę, cefalosporyny, tetracykliny oraz makrolidy, wyniosły odpowiednio 57%, 49%, 53% oraz 24%.

Kolejne potwierdzenie stanowią analogiczne obserwacje dotyczące spadku antybiotykoodporności tym razem - w zapaleniach ucha środkowego powodowanych przez *S. pneumoniae*. W południowym Izraelu, w okresie po wprowadzeniu powszechnych szczepień PCV-13 (2013 - 2014), w porównaniu do okresu przed PCV-7, zaobserwowano **redukcję zapadalności na zapalenie ucha środkowego u dzieci do 2 r.ż. spowodowane szczepami opornymi na penicylinę, makrolidy lub obie grupy antybiotyków jednocześnie, o odpowiednio - 88%, 93% oraz 91%**.<sup>166</sup> W innej pracy autorów z Izraela, zwrócono uwagę, że w analogicznym okresie czasu odnotowano znaczący spadek całkowitej preskrypcji antybiotyków u dzieci do końca 2 r.ż..<sup>167</sup>

### 6.3.7 Szczepienia PCV-13 i PCV-10 a nosicielstwo nosogardłowe *S. pneumoniae*

Dane epidemiologiczne wskazują, że zapadalność na IChP jest najwyższa u dzieci do 5. roku życia, w szczególności u dzieci do 2. r.ż., czyli docelowej grupy szczepień przeciwko pneumokokom.<sup>168,169,170</sup> Jednocześnie, jeśli weźmiemy pod uwagę wszystkie konsekwencje zdrowotne zakażeń pneumokokowych we wszystkich grupach wiekowych, ponad 80% chorobowości oraz śmiertelności dotyka osoby powyżej 5 r.ż., czyli grupę, która nie jest zazwyczaj celem szczepień. **Ponieważ transmisja *S. pneumoniae* następuje zazwyczaj poprzez kontakt z niemowlętami i małymi dziećmi, powszechne szczepienia w tych grupach wiekowych mogą, poprzez redukcję nosicielstwa nosogardłowego oraz transmisji serotypów szczepionkowych, ograniczyć chorobowość we wszystkich grupach wiekowych.**<sup>171</sup>

Skuteczność szczepionek pneumokokowych w redukcji nosicielstwa serotypów szczepionkowych zależy od produkcji serotypowo-specyficznych przeciwciał IgG oraz serotypowo-specyficznych limfocytów B. **Odpowiedź immunologiczna wynikająca z reakcji krzyżowych może być niewystarczająca do redukcji nosicielstwa** (tzn. niewystarczająca do redukcji nosicielstwa serotypów 6A i 6C, pomimo występowania w szczepionce serotypu 6B, czy też niewystarczająca do redukcji nosicielstwa serotypu 19A, pomimo występowania w szczepionce serotypu 19F).<sup>172</sup>

**Szereg badań wskazuje na różnice we wpływie na nosicielstwo nosogardłowe pomiędzy szczepionkami PCV-13 i PCV-10. Różnice dotyczą głównie nosicielstwa serotypów 19A oraz**

**6C, w mniejszym stopniu serotypu 6A**, u dzieci, co przekłada się na różnice w wielkości efektów pośrednich szczepień (odporności zbiorowiskowej, ang. herd immunity).

#### **Badania z oceną wpływu nosicielstwa nosogardłowego w populacjach ze szczepieniami PCV-10:**

- **Kenia** - PCV-10 zostało wprowadzone do narodowego programu szczepień obowiązkowych w styczniu 2011 roku (łącznie z programem szczepień uzupełniających u dzieci do 5. r.ż.). Odnotowano redukcję nosicielstwa serotypów szczepionkowych i wzrost nosicielstwa nieszczepionkowych serotypów 6A i 19A.<sup>173</sup>
- **Fiji** - po wprowadzeniu szczepień PCV-10 w październiku 2012 roku, roczne badania przekrojowe prowadzone do 2015 roku wykazały, że nosicielstwo serotypu 19A wzrosło znacząco u niemowląt w wieku od 5 do 8 tygodni życia oraz dzieci od 12 do 23 miesiąca życia, nie zmieniając się znacząco u dzieci w wieku od 2. do 6. r.ż..<sup>174</sup>
- **Holandia** - badanie epidemiologiczne przeprowadzone w 7 lat po wprowadzeniu szczepień PCV-7, a następnie PCV-10, nie wsparło hipotezy o indukowanej szczepieniami PCV-10 reakcji krzyżowej nosicielstwa serotypu 19A u dzieci bądź ich rodziców. W dwa lata po wprowadzeniu szczepień PCV-10, serotyp 19A uległ w większym stopniu redukcji u dwulatków zaszczepionych PCV-7, niż u młodszych dzieci zaszczepionych PCV-10.<sup>175</sup>
- **Brazylia** - trzy lata po wprowadzeniu szczepień PCV-10, nieszczepionkowe serotypy 6C, 6A i 19A stanowiły 1., 2. i 6. najczęstszy serotyp pod względem nosicielstwa nosogardłowego u zdrowych dzieci w wieku od 12 do 23 miesiąca życia.<sup>176</sup>
- **Nowa Zelandia** - badanie epidemiologiczne w 3 lata po wprowadzeniu szczepień PCV-10 wskazało na wzrost nosicielstwa serotypów 19A i 6C w porównaniu z okresem szczepień PCV-7. Wspomniane serotypy stanowiły 1. i 2.-gi pod względem częstości nosicielstwa serotypu u zdrowych dzieci w wieku <3 lat życia.<sup>177</sup>

#### **Badania z oceną wpływu nosicielstwa nosogardłowego w populacjach ze szczepieniami PCV-13:**

- **Stany Zjednoczone** - PCV-13 została zarejestrowana w Stanach Zjednoczonych w lutym 2010 roku i wprowadzona do narodowych rekomendacji w marcu 2010 roku (do stosowania u dzieci w wieku od 6 tygodnia życia do 71 miesiąca życia). W badaniu dzieci w wieku od 6 do 59 m.ż. zgłaszających się na ostry dyżur szpitala w Atlancie odnotowano znaczący spadek nosicielstwa serotypu 19A - z 26% w 2010 roku do 3% w 2013 roku.<sup>178</sup>
- **Włochy** - szczepienia PCV-13 wprowadzono w połowie 2010 roku. Pod koniec 2011 roku, serotyp 19A został zidentyfikowany w wymazach nosogardłowych u 9% nieszczepionych dzieci, 12% dzieci szczepionych PCV-7 oraz u żadnego dziecka zaszczepionego PCV-13. Analogicznie, częstość nosicielstwa serotypu 6A wyniosła 5%, 1% oraz 0%.<sup>179</sup>
- **Wielka Brytania** - szczepienia PCV-13 zastąpiły szczepienia PCV-7 w kwietniu 2010 roku. W lipcu 2012 roku, w 217 przebadanych gospodarstwach domowych nosicielstwo serotypu 19A stwierdzono tylko u 1 niezaszczepionego dorosłego.<sup>180</sup> W innym badaniu,

w którym porównano nosicielstwo 4 lata przed oraz 3 lata po wprowadzeniu PCV-13, zareportowano znaczący spadek serotypów 19A i 6A u dzieci do 4 r.ż.. Poziom nosicielstwa serotypu 6C fluktuował, ale powrócił do poziomu z 2006 roku w 2013 roku.<sup>181</sup>

- **Izrael** - Po wprowadzeniu szczepień PCV-13, odsetek dzieci będących nosicielami serotypu 6A spadł o 90% w porównaniu do wczesnego okresu po wprowadzeniu szczepień PCV-7. W odniesieniu do pozostałych pięciu dodatkowych serotypów PCV-13 (tzn. 1, 3, 5, 7F oraz 19A) nosicielstwo spadło o 66%.<sup>182</sup>
- **Gambia** - po wprowadzeniu szczepień PCV-13 nosicielstwo serotypu 6A u niemowląt spadło z 15,3% do 5,7%. Redukcja nosicielstwa serotypu 19A była umiarkowana (z 8,3% do 6,3%).<sup>183</sup>

**Omówione badania jasno wskazują, że brak serotypu 19A jako antygeny szczepionkowego (w PCV-10) skutkuje niewystarczającym wpływem tej szczepionki na nosicielstwo nosogardłowe serotypu 19A.** W efekcie może to prowadzić do wzrostu nosicielstwa 19A w populacji i wzrostu chorobowości związanej z tym serotypem w populacji niezaszczepionej.<sup>172</sup>

**Ostatnie badania wskazują, że wzrost nosicielstwa nieszczepionkowego serotypu 6C<sup>184</sup> może zostać zahamowany przez reakcję krzyżową z serotypem 6A, ale nie przez 6B. Reakcja krzyżowa serotypu 6A z serotypem 6C jest możliwa jedynie w sytuacji, gdy serotyp 6A jest antygenem szczepionkowym (obecny w PCV-13, brak w PCV-10).**<sup>185,186</sup>

**Podsumowując, szczepienia PCV-13 zmniejszyły nosicielstwo nosogardłowe i chorobowość związaną z serotypami 19A i 6C *S. pneumoniae*.** Dowody dot. nosicielstwa serotypu 6A są bardziej złożone.<sup>172</sup>

### 6.3.8 Aktualna sytuacja epidemiologiczna zakażeń pneumokokowych w Polsce

Szczegółowa epidemiologia dotycząca zakażeń pneumokokowych w Polsce została opisana w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD).<sup>3</sup>

Oszacowane na podstawie danych Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) teoretyczne **pokrycie szczepionkowe dla PCV-13 w roku 2018 w grupie dzieci w wieku poniżej 2. roku życia i poniżej 5. roku życia** wyniosło odpowiednio **56,7% i 65,3%**.<sup>187</sup> W przypadku **szczepionki 10-walentnej (PCV-10)** pokrycie serotypowe oszacowane zostało na **23,3% i 33,3%** u dzieci w wieku odpowiednio poniżej 2. i 5. roku życia.

Trzema najczęstszymi serotypami *Streptococcus pneumoniae* odpowiedzialnymi za IChP u dzieci do 5. roku życia (jak również do 2. roku życia) w Polsce były w 2018 roku: **serotyp 3, 14 i 19A**. Serotypy 3 i 19A zawarte są wyłącznie w szczepionce PCV-13. **Serotyp 19A stanowi kluczowy problem epidemiologiczny w kontekście lekooporności** (około 80% izolatów niewrażliwych na co najmniej 3 klasy antybiotyków, MDR). Przewidywane pokrycie szczepionkowe wielolekoopornych izolatów *S. pneumoniae* u dzieci do 5. r.ż. wyniosło w 2018 roku w Polsce 45,0% dla PCV-10 oraz 95,0% dla PCV-13.<sup>187</sup>

Według danych KOROUN, w 2018 roku, w populacji dla której znany jest przebieg IChP **zmarło 39,8% pacjentów**. Najwyższą śmiertelność, na poziomie **48,6%**, odnotowano u pacjentów w

wieku 65 i więcej lat. Przewidywane **pokrycie szczepionkowe dla serotypów, które były przyczyną zgonów** w Polsce w 2018 roku, wynosi **32,5% dla PCV-10** oraz **57,9% dla PCV-13**.<sup>187</sup>

Jak przytoczono w odnalezionych badaniach efektywności praktycznej PCV-13 oraz dodatkowych analizach dotyczących wpływu szczepień przeciwko pneumokokom na odporność zbiorowiskową, efektów powszechnych szczepień w państwach, w których stosowana jest szczepionka 10-walentna - **pokrycie serotypowe określonej szczepionki przeciwko pneumokokom w danym regionie może decydować o efektywności powszechnego szczepienia**. Podejmowanie decyzji w sprawie wyboru szczepionki do powszechnej immunizacji dzieci powinno uwzględniać również korzystny efekt pośredni szczepień w populacji niezaszczepionych. Biorąc pod uwagę aktualną sytuację epidemiologiczną w Polsce oraz szacowane pokrycie serotypowe dla obu szczepionek **wprowadzenie szczepionki o najszerszym zakresie ochrony przed chorobotwórczymi serotypami *S. pneumoniae* może przynieść największe korzyści wynikające z zapobiegania zarówno inwazyjnym jak i nieinwazyjnym zakażeniom pneumokokowym**.

## 7 Wnioski

Wyniki odnalezionych randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych wykazały, że **po szczepieniu PCV-13 stężenie i miano przeciwciał było istotnie statystycznie wyższe dla przeważającej liczby serotypów niż po zastosowaniu PCV-10**. Szczepionka PCV-13 w porównaniu z PCV-10 **indukowała istotnie statystycznie wyższe stężenie i miano przeciwciał przeciwko serotypom 3, 6A i 19A, które zawarte są wyłącznie w PCV-13**, zarówno po szczepieniu podstawowym jak i uzupełniającym w schemacie 3+1 i 2+1.

Zarówno szczepionka PCV-13 jak i PCV-10 zapewniają ochronę przed zakażeniami pneumokokowymi wywołanymi przez 10 wspólnych serotypów. **Szczepionka PCV-13 ma szerszy zakres protekcji o trzy serotypy, które nie znajdują się w PCV-10, czyli 3, 6A i 19A**. Jak wskazują dane KOROUN **odgrywają one istotną rolę w epidemiologii chorób pneumokokowych w Polsce – serotyp 3 stanowi pierwszą przyczynę inwazyjnej choroby pneumokokowej w Polsce. Serotyp 19A jest jednym z najbardziej lekoopornych serotypów**. Dane KOROUN wskazują, że przewidywane pokrycie szczepionkowe wielolekoopornych izolatów *Streptococcus pneumoniae* u dzieci do 5. r.ż. w 2018 roku dla PCV-13 wyniosło 95,0% w porównaniu z 45,0% dla PCV-10.

Zdolność szczepionek do indukowania odpowiedzi immunologicznej jest kluczowa do efektywności szczepionki w zapobieganiu inwazyjnym oraz nieinwazyjnym chorobom pneumokokowym. Do **zapobiegania nieinwazyjnym chorobom (OZUŚ, zapalenie płuc) a także redukcji nosicielstwa nosogardłowego pneumokoków wymagane są wyższe poziomy przeciwciał niż w zapobieganiu IChP**. Przeciwdziałanie chorobom nieinwazyjnym jest szczególnie istotne dla publicznego systemu zdrowia. Jak wykazano w niniejszej analizie **szczepienie PCV-13 względem PCV-10 indukuje istotnie statystycznie wyższe stężenie i miano aktywnych biologicznie przeciwciał a więc ma większy potencjalny wpływ na zmniejszanie nosicielstwa nosogardłowego i transmisję chorobotwórczych serotypów**.

Biorąc pod uwagę aktualną sytuację epidemiologiczną w Polsce oraz szacowane pokrycie serotypowe dla obu szczepionek u dzieci do 5. roku życia w Polsce, które dla PCV-13 wyniosło 65,3% względem 33,3% dla PCV-10, **wprowadzenie szczepionki o najszerszym pokryciu wobec chorobotwórczych serotypów *S. pneumoniae* może przynieść największe korzyści wynikające z zapobiegania IChP oraz chorobom nieinwazyjnym takim jak zapalenie płuc i zapalenie ucha środkowego**. Ponadto, jak pokazują aktualne badania i sytuacja epidemiologiczna w państwach w których wprowadzono PCV-13, **spodziewane jest zmniejszenie nosicielstwa chorobotwórczych serotypów w populacji dzieci i zmniejszenie zachorowania w populacji dzieci nieszczepionych, zwłaszcza spowodowanych serotypami 6A i 19A**.

## 8 Aneks

### 8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dotyczących PCV-13

Tab. 88. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa PCV-13 w bazie Medline (PubMed) na dzień 16.09.2019.

1.	neonate* [tw]	87 163
2.	newborn* [tw]	738 853
3.	infant* [tw]	1 224 871
4.	child* [tw]	2 350 810
5.	"Infant, Newborn"[Mesh]	589 862
6.	"Infant"[Mesh]	1 106 930
7.	"Child, Preschool"[Mesh]	889 001
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	3 008 012
9.	pcv13 [tw]	1 184
10.	thirteen-valent [tw]	24
11.	pcv-13 [tw]	181
12.	13-valent [tw]	1 393
13.	"prevnar 13" [tw]	38
14.	prevenar13 [tw]	8
15.	"13-valent pneumococcal vaccine" [tw]	801
16.	"13-valent pneumococcal vaccine" [Supplementary Concept]	776
17.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	1 791
18.	#8 AND #17	1 330

Tab. 89. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa PCV-13 w bazie Embase na dzień 16.09.2019.

1.	('child, preschool'/exp OR 'child, preschool') AND [embase]/lim	291 940
2.	'infant'/exp AND [embase]/lim	657 928
3.	'infant, newborn'/exp AND [embase]/lim	343 876
4.	child* AND [embase]/lim	2 379 013
5.	infant* AND [embase]/lim	643 708
6.	newborn* AND [embase]/lim	454 380
7.	neonate* AND [embase]/lim	106 493
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	2 818 866
9.	'13-valent pneumococcal vaccine':ab,ti AND [embase]/lim	64
10.	prevenar13:ab,ti AND [embase]/lim	15
11.	'prevenar 13':ab,ti AND [embase]/lim	48
12.	'prevnar 13':ab,ti AND [embase]/lim	60
13.	'13-valent':ab,ti AND [embase]/lim	1 485
14.	'pcv-13':ab,ti AND [embase]/lim	298
15.	'thirteen-valent':ab,ti AND [embase]/lim	32
16.	pcv13:ab,ti AND [embase]/lim	1 583

17.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	2 332
18.	#8 AND #17	1 703

**Tab. 90. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa PCV-13 w bazie Cochrane na dzień 16.09.2019.**

1.	13-valent pneumococcal vaccine	15
2.	prevenar13	26
3.	prevenar 13	56
4.	prevnar 13	48
5.	13-valent	287
6.	pcv-13	32
7.	thirteen-valent	3
8.	pcv13	227
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	416
10.	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	15 492
11.	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	1 198
12.	child*	165 747
13.	infant*	59 909
14.	newborn*	26 804
15.	neonate*	8 602
16.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	190 686
17.	#9 AND #16	261

## 8.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dotyczących PCV-7

**Tab. 91. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa PCV-7 w bazie Medline (PubMed) na dzień 16.09.2019.**

1.	neonate* [tw]	87 163
2.	newborn* [tw]	738 853
3.	infant* [tw]	1 224 871
4.	child* [tw]	2 350 810
5.	"Infant, Newborn"[Mesh]	589 862
6.	"Infant"[Mesh]	1 106 930
7.	"Child, Preschool"[Mesh]	889 001
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	3 008 012
9.	heptavalent [tw]	1 480
10.	7-valent [tw]	1 232
11.	seven-valent [tw]	270
12.	"heptavalent pneumococcal conjugate vaccine"[Substance Name]	1 172
13.	Prevenar [tw]	112
14.	Prevnar [tw]	134
15.	7VPnc [tw]	15
16.	7VPn [tw]	1

17.	PCV7 [tw]	1 238
18.	PCV-7 [tw]	208
19.	PNCRM7 [tw]	18
20.	Mnc-CRM197 [tw]	0
21.	MnCC [tw]	31
22.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	2 821
23.	#8 AND #22	2 382
24.	randomized controlled trial [pt]	490 143
25.	controlled clinical trial [pt]	578 568
26.	randomized [tiab]	491 779
27.	placebo [tiab]	206 366
28.	clinical trials as topic [mesh: noexp]	188 371
29.	randomly [tiab]	318 785
30.	trial [ti]	204 639
31.	groups [tiab]	1 982 228
32.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	2 859 260
33.	#23 AND #32	694

**Tab. 92. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa PCV-7 w bazie Embase na dzień 16.09.2019.**

1.	heptavalent AND [embase]/lim	654
2.	'7 valent' AND [embase]/lim	1 420
3.	'seven valent' AND [embase]/lim	285
4.	'heptavalent pneumococcal conjugate vaccine' AND [embase]/lim	333
5.	'prevenar':ab,ti AND [embase]/lim	179
6.	'prevnar': ab,ti AND [embase]/lim	205
7.	7vpnc: ab,ti AND [embase]/lim	15
8.	7vpr: ab,ti AND [embase]/lim	1
9.	pcv7: ab,ti AND [embase]/lim	1 497
10.	'pcv 7': ab,ti AND [embase]/lim	298
11.	pncrm7: ab,ti AND [embase]/lim	20
12.	'mnc crm197': ab,ti AND [embase]/lim	0
13.	mnc: ab,ti AND [embase]/lim	31
14.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	3 150
15.	'child, preschool'/exp AND [embase]/lim	291 816
16.	'infant'/exp AND [embase]/lim	657 928
17.	'infant, newborn'/exp AND [embase]/lim	343 876
18.	child* AND [embase]/lim	2 379 013
19.	infant* AND [embase]/lim	643 708
20.	newborn* AND [embase]/lim	454 380
21.	neonate* AND [embase]/lim	106 493
22.	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	2 818 866
23.	#14 AND #22	2 579
24.	'randomized controlled trial'/syn AND [embase]/lim	619 705
25.	'controlled clinical trial'/syn AND [embase]/lim	619 455



26.	randomized:ab,ti AND [embase]/lim	620 306
27.	placebo:ab,ti AND [embase]/lim	270 042
28.	randomly:ab,ti AND [embase]/lim	333 506
29.	trial:ab,ti AND [embase]/lim	699 617
30.	groups:ab,ti AND [embase]/lim	2 253 019
31.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	3 417 008
32.	(#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	2 573 461
33.	#23 AND #32	754

Tab. 93. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa PCV-7 w bazie Cochrane na dzień 16.09.2019.

1.	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	15 492
2.	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	1 198
3.	child*	165 747
4.	infant*	59 909
5.	newborn*	26 804
6.	neonate*	8 602
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	190 686
8.	heptavalent	416
9.	7-valent	264
10.	seven-valent	33
11.	Prevenar	130
12.	Pevnar	103
13.	7VPnc	0
14.	7VPn	4
15.	PCV7	188
16.	PCV-7	42
17.	PNCR/7	9
18.	Mnc-CRM197	0
19.	MnCC	7
20.	heptavalent pneumococcal conjugate vaccine	387
21.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	754
22.	#7 AND #21	559

## 8.3 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dotyczących PCV-10

Tab. 94. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa PCV-10 w bazie Medline (PubMed) na dzień 16.09.2019.

1.	neonate* [tw]	87 163
2.	newborn* [tw]	738 853
3.	infant* [tw]	1 224 871

4.	child* [tw]	2 350 810
5.	„Infant, Newborn”[Mesh]	589 862
6.	„Infant”[Mesh]	1 106 930
7.	„Child, Preschool”[Mesh]	889 001
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	3 008 012
9.	“10-valent pneumococcal vaccine” [Supplementary Concept]	44
10.	PCV-10 [tw]	140
11.	10-valent pneumococcal vaccine [tw]	58
12.	Synflorix [tw]	27
13.	10-valent [tw]	427
14.	ten-valent [tw]	47
15.	PCV-10 [tw]	72
16.	PCV10 [tw]	314
17.	PCV-1010 [tw]	22
18.	" PCV 10" [tw]	72
19.	"Haemophilus influenzae protein D" [tw]	109
20.	11-valent [tw]	92
21.	pcv-11 [tw]	3
22.	pcv11 [tw]	7
23.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	752
24.	#8 AND #23	658

**Tab. 95. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa PCV-10 w bazie Embase na dzień 16.09.2019.**

1.	('child, preschool'/exp OR 'child, preschool') AND [embase]/lim	291 940
2.	'infant'/exp AND [embase]/lim	657 928
3.	'infant, newborn'/exp AND [embase]/lim	343 876
4.	child* AND [embase]/lim	2 379 013
5.	infant* AND [embase]/lim	643 708
6.	newborn* AND [embase]/lim	454 380
7.	neonate* AND [embase]/lim	106 493
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	2 818 866
9.	'10-valent pneumococcal vaccine' AND [embase]/lim	20
10.	'phid cv' AND [embase]/lim	196
11.	'synflorix':ab,ti AND [embase]/lim	44
12.	'10-valent' AND [embase]/lim	430
13.	'ten-valent' AND [embase]/lim	59
14.	pcv10 AND [embase]/lim	415
15.	'phid cv10' AND [embase]/lim	28
16.	'pcv-10' AND [embase]/lim	116
17.	'pcv 10' AND [embase]/lim	116
18.	'11 valent' AND [embase]/lim	95
19.	'haemophilus influenzae protein d' AND [embase]/lim	163
20.	'pcv 11' AND [embase]/lim	9
21.	pcv11 AND [embase]/lim	32

22.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	996
23.	#8 AND #22	807

Tab. 96. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa PCV-10 w bazie Cochrane na dzień 16.09.2019.

1.	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	15 492
2.	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	1 198
3.	child*	165 747
4.	infant*	59 909
5.	newborn*	26 804
6.	neonate*	8 602
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	190 686
8.	10-valent pneumococcal vaccine	116
9.	PCV-10	3
10.	Synflorix	37
11.	10-valent	116
12.	ten-valent	17
13.	PCV-10	11
14.	PCV10	32
15.	PCV-1010	1
16.	PCV 10	602
17.	haemophilus influenzae protein d	187
18.	11-valent	29
19.	pcv-11	1
20.	pcv11	2
21.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	845
22.	#7 AND #21	480

## 8.4 Skala AMSTAR

### 8.4.1 Formularz AMSTAR

Tab. 97. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).

Pytanie
<p><b>1. Czy badanie zaprojektowano a priori?</b>            Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu.  <i>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i></p>
<p><b>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?</b>            Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu.  <i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>

Pytanie
<p><b>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?</b></p> <p>Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/ Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p>
<p><b>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?</b></p> <p>Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIG LE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, a autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p>
<p><b>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?</b></p> <p><i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>
<p><b>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b></p> <p>Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń).</p> <p><i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i></p>
<p><b>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?</b></p> <p><i>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędów, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/ zakresu dla wszystkich badań łącznie).</i></p>
<p><b>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?</b></p> <p><i>Uwaga: np.: „wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu”, w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i></p>
<p><b>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?</b></p> <p>W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności Chi<sup>2</sup>). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy.</p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i></p>
<p><b>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?</b></p> <p>Ocena błędów publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena).</p> <p><i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i></p>
<p><b>11. Czy uwzględniono konflikt interesów?</b></p> <p>Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach.</p> <p><i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i></p>
<p><b>Podsumowanie wyników</b></p>

**Pytanie**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.

Interpretacja wyniku: <5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.

## 8.4.2 Wyniki oceny włączonych badań wtórnych według skali AMSTAR

Tab. 98 Ocena jakości badań wtórnych włączonych do niniejszej analizy wg skali AMSTAR.

Kod badania	Domena skali AMSTAR											Suma /max
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Sings 2019	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	7/11
Alicino 2017	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	6/11
Cohen 2017	Nie	Nmo	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	5/11
PRWE	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Nmo <sup>**</sup>	Nmo <sup>**</sup>	Tak	Nie	Niet	6/11
De Oliveira 2016	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nmo <sup>†</sup>	Nmo <sup>†</sup>	Tak	Nie	Tak	8/11

\* opisano ograniczenia badań, bez wskazania oceny ogólnej jakości badań włączonych, mimo informacji w metodyce badania o ocenianiu jakości badań różnymi skalami;

\*\* zgodnie z protokołem badania przewidywano ocenę wiarygodności włączonych badań, brak wyników tej oceny w formie opisu dla każdego badania

† brak informacji o finansowaniu dla włączonych badań

## 8.5 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 99. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Bada- nie	Randomi- zacja	Ukrycie kodu ran- domizacji	Zaślepie- nie bada- czy i pa- cjentów	Zaślepie- nie oceny efektów	Niekom- pletne dane zaadreso- wane	Selektywne raportowa- nie	Inne źró- dła błę- dów

Legenda (Cochrane Handbook):

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepiecie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepiecie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Selekttywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego

- o brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego
- o niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
  - o niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego (dla wszystkich kryteriów niskie)
  - o niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu (dla co najmniej jednej domeny niejasne)
  - o wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu (dla co najmniej jednej domeny wysokie)

## 8.6 Skala NOS

### 8.6.1 Badania kohortowe

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

#### Dobór pacjentów

- 1) Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik:
  - a. w sposób właściwy reprezentuje średni \_\_\_\_\_ (opisz) w populacji \*
  - b. w pewnym stopniu reprezentuje średni \_\_\_\_\_ w populacji \*
  - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
  - d. brak opisu
- 2) Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik:
  - a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji \*
  - b. dobrani w inny sposób
  - c. brak opisu
- 3) W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
  - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)\*
  - b. ustrukturyzowany wywiad \*
  - c. spontaniczne raportowanie
  - d. brak opisu
- 4) Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania:
  - a. tak \*

b. nie

### Czynniki zakłócające

- 1) Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
  - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) \*
  - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających \* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

### Ocena efektów zdrowotnych

- 1) Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
  - a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby \*
  - b. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) \*
  - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
  - d. brak opisu
- 2) Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
  - a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) \*
  - b. nie
- 3) Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
  - a. tak \*
  - b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > \_\_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania \*
  - c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < \_\_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
  - d. nie podano.

## 8.6.2 Badania kliniczno-kontrolne

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

### Dobór pacjentów

- 1) Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?
  - a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej) \*



- b. tak, np. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*; łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
  - c. brak opisu
- 2) Reprezentatywność grupy klinicznej:
- a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków \*
  - b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- 3) Dobór pacjentów do grupy kontrolnej:
- a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej \*
  - b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
  - c. brak opisu
- 4) Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?
- a. brak choroby w wywiadzie \*
  - b. brak opisu

### **Czynniki zakłócające**

- 1) Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
- a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) \*
  - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających \* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

### **Ekspozycja**

- 1) Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?
- a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) \*
  - b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy \*
  - c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
  - d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
  - e. brak opisu

- 2) Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
- tak \*
  - nie
- 3) Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy:
- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach \*
  - opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
  - różne odsetki w obu grupach lub brak opisu.

## 8.7 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych

Kod badania	Referencja
Alicino 2017	Alicino C, Paganino C, Orsi A et al. The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis. <i>Vaccine</i> 2017;35:5776-85.
Cohen 2017	Cohen O, Knoll M, O'Brien et al. Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) Product Assessment, 2017.
PRIME	Cohen O, Knoll M, O'Brien K, et al. Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) Review of Impact Evidence (PRIME) Summary of Findings from Systematic Review. October 2017. <a href="http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/3_FULL_PRIME_REPORT_2017Sep26.pdf?ua=1">http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/3_FULL_PRIME_REPORT_2017Sep26.pdf?ua=1</a> [dostęp 28.10.2017]
De Oliveira 2016	De Oliveira LH, Camacho LAB, Coutinho ESF, 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. <i>Borrow R, ed. PLoS ONE.</i> 2016;11(12):e0166736. doi: 10.1371/journal.pone.0166736.
Sings 2019	Sings HL, De Wals P, Gessner BD 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. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 2019;68(12):2135-43.

## 8.8 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Duan 2016	Duan K, Guo J, Lei P. Safety and Immunogenicity of Pneumococcal Conjugate Vaccine in Preterm Infants: A Meta-Analysis. <i>Indian J Pediatr.</i> 2017;84(2):101-110.	większość badań dotyczy PCV-7, tylko jedno odnosi się do PCV-13 i jedno do PCV-10 - wyniki dotyczą immunogenności i są skumulowane dla wszystkich szczepionek
Formatier 2019	Fortanier AC, Venekamp RP, Boonacker CW, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing acute otitis media in children. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2019;5(5):CD001480. Published 2019 May 28.	nie dotyczy PCV-13
Oligbu 2016	Oligbu G, Hsia Y, Folgori L, Collins S, Ladhani S. Pneumococcal conjugate vaccine failure in children: A systematic review of the literature. <i>Vaccine.</i> 2016;34(50):6126-6132. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.10.050	nieodpowiednie punkty końcowe
Shiri 2017	Shiri T, Datta S, Madan J, et al. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet Glob Health.</i> 2017;5(1):e51-e59.	dotyczy efektów szczepienia w populacji niezaszczepionej (odporność zbiorowiskowa)

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Vojtek 2017	Vojtek I, Nordgren M, Hoet B. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on otitis media: A review of measurement and interpretation challenges. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol.</i> 2017;100:174-182.	nie dotyczy PCV-13

## 8.9 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych do przeglądu immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 w porównaniu z PCV-10

Kod badania	Referencja	Podtyp badania*
Carmona Martinez 2019	Carmona Martinez A, Prymula R, Miranda Valdivieso M, Otero Reigada MDC, Merino Arribas JM, Brzostek J, Szenborn L, Ruzkova R, Horn MR, Jackowska T, Centeno-Malfaz F, Traskine M, Dobbelaere K, Borys D. Immunogenicity and safety of 11- and 12-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D-conjugate vaccines (11vPCV-10, 12vPCV-10) in infants: Results from a phase II, randomised, multicentre study. <i>Vaccine.</i> 2019 Jan 3;37(1):176-186.	II A
NCT01641133	Primary Vaccination With Either Synflorix™ or Prevenar 13™ or Both Vaccines and Booster Vaccination With Synflorix™ <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01641133?term=NCT01641133&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01641133?term=NCT01641133&amp;rank=1</a>	II A
Odutola 2017	Odutola A, Ota MOC, Antonio M, Ogundare EO, Saidu Y, Foster-Nyarko E, Owiafe PK, Ceesay F, Worwui A, Idoko OT, Owolabi O, Bojang A, Jarju S, Drammeh I, Kampmann B, Greenwood BM, Alderson M, Traskine M, Devos N, Schoonbroodt S, Swinnen K, Verlant V, Dobbelaere K, Borys D. Efficacy of a novel, protein-based pneumococcal vaccine against nasopharyngeal carriage of <i>Streptococcus pneumoniae</i> in infants: A phase 2, randomized, controlled, observer-blind study. <i>Vaccine.</i> 2017 May 2;35(19):2531-2542.	II A
Odutola 2019	Odutola A, Ota MOC, Antonio M, Ogundare EO, Saidu Y, Owiafe PK, Worwui A, Idoko OT, Owolabi O, Kampmann B, Greenwood BM, Alderson M, Traskine M, Swinnen K, Verlant V, Dobbelaere K, Borys D. 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. <i>Vaccine.</i> 2019 May 1;37(19):2586-2599. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.03.033. Epub 2019 Apr 8. PubMed PMID: 30975570.	
Prymula 2017	Prymula R, Szenborn L, Silfverdal SA, Wysocki J, Albrecht P, Traskine M, Gardev A, Song Y, Borys D. Safety, reactogenicity and immunogenicity of two investigational pneumococcal protein-based vaccines: Results from a randomized phase II study in infants. <i>Vaccine.</i> 2017 Aug 16;35(35 Pt B):4603-4611.	II A
Temple 2019	Temple B, Toan NT, Dai VTT, Bright K, Licciardi PV, Marimla RA, Nguyen CD, Uyen DY, Balloch A, Huu TN, Mulholland EK. Immunogenicity and reactogenicity of ten-valent versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccines among infants in Ho Chi Minh City, Vietnam: a randomised controlled trial. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2019 May;19(5):497-509.	II A
Temple 2018	Temple B, Toan NT, Uyen DY, et al. Evaluation of different infant vaccination schedules incorporating pneumococcal vaccination (The Vietnam Pneumococcal Project): protocol of a randomised controlled trial. <i>BMJ Open.</i> 2018;8(6):e019795. Published 2018 Jun 8.	

Kod badania	Referencja	Podtyp badania*
Wijmenga-Monsuur 2015 (NTR3069)	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.	II C

\*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2016 r.<sup>8</sup>, Tab. 7.

## 8.10 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dotyczących immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 w porównaniu z PCV-10

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Liccardi 2016	Liccardi PV, Van Phan T, Toh ZQ, Balloch A, Hong NVP, Trung KV, Trang DVT, Bright K, Temple B, Hoan PT et al. Immunogenicity and memory B cell response following alternative pneumococcal vaccination strategies in Vietnam. In Proceedings of the ISPPD10, Glasgow, Scotland, 26-30 June 2016.	Abstrakt konferencyjny.
Pomat 2019	Pomat WS, van den Biggelaar AHJ, Wana S, Francis JP, Solomon V, Greenhill AR, Ford R, Orami T, Passey M, Jacoby P, Kirkham LA, Lehmann D, Richmond PC; 10v13v PCV Trial Team. 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.	Przyspieszony cykl 3-dawkowego szczepienia podstawowego realizowanego w 1., 2. i 3. m.ż. bez dawki uzupełniającej.
Spijkerman 2013	Spijkerman J, Veenhoven RH, Wijmenga-Monsuur AJ, Elberse KE, van Gageldonk PG, Knol MJ, de Melker HE, Sanders EA, Schouls LM, Berbers GA. Immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered according to 4 different primary immunization schedules in infants: a randomized clinical trial. JAMA. 2013 Sep 4;310(9):930-7.	Niekontrolowane, randomizowane badanie NTR2316 dotyczące porównania immunogenności różnych schematów PCV-13.
Trück 2018	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.	Wszystkie dzieci włączone do badania otrzymały szczepienie podstawowe PCV-13. W badaniu porównano reakcję bólową po podaniu dawki uzupełniającej PCV-13 vs PCV-10.
Urbancikova 2017	Urbancikova I, Prymula R, Goldblatt D, Roalfe L, Prymula K, Kosina P. Immunogenicity and safety of a booster dose of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children primed with the 10-valent or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the Czech Republic and Slovakia. Vaccine. 2017 Sep 12;35(38):5186-5193.	Brak wyników immunogenności z podstawowego cyklu szczepień PCV-13 i PCV-10. W publikacji opublikowano wyniki immunogenności po podaniu dawki uzupełniającej PCV-13 dzieciom we wszystkich grupach.
van den Biggelaar 2019	van den Biggelaar AHJ, Pomat WS, Masiria G, Wana S, Nivio B, Francis J, Ford R, Passey M, Kirkham LA, Jacoby P, Lehmann D, Richmond P; 10v13v PCV Trial Team. 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	Dotyczy drugiej części badania Pomat 2019 i odnosi się do bezpieczeństwa i immunogenności 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom podanej

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	Randomized Controlled Trial in Papua New Guinean Children. <i>Vaccines</i> (Basel). 2019 Feb 4;7(1). pii: E17.	jako szczepienie uzupełniające po podstawowym cyklu PCV-13 lub PCV-10.
van Westen 2018 (NTR3069)	van Westen E, Knol MJ, Wijmenga-Monsuur AJ, Tcherniaeva I, Schouls LM, Sanders EAM, van Els CAM, Berbers GAM, Rots NY. Serotype-Specific IgG Antibody Waning after Pneumococcal Conjugate Primary Series Vaccinations with either the 10-Valent or the 13-Valent Vaccine. <i>Vaccines</i> (Basel). 2018 Dec 11;6(4).	Skumulowane wyniki dotyczące PCV-13 z badania NTR3069 oraz niekontrolowanego badania NTR2316. Nieodpowiednie punkty końcowe - analiza dotyczy kinetyki poziomu przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym w czasie.
Van Westen 2015	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. <i>Clin Infect Dis</i> . 2015 Aug 1;61(3):342-9.	Nieodpowiednie punkty końcowe

## 8.11 Zestawienie zakwalifikowanych badań dotyczących efektywności praktycznej PCV-13

Kod badania	Referencja	Podtyp badania*
Savulescu 2017	Savulescu C, Krizova P, Lepoutre A, Mereckiene J, Vestheim DF, Ciruela P, Ordobas M, Guevara M, McDonald E, Morfeldt E, Kozakova J, Varon E, Cotter S, Winje BA, Munoz-Almagro C, Garcia L, Castilla J, Smith A, Henriques-Normark B, Celentano LP, Hanquet G. Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SpIDnet countries: an observational multicentre study. <i>Lancet Respir. Med.</i> 2017; 5:648-656	IV C
Slotved 2016a	Slotved HC, Dalby T, Harboe ZB, Valentiner-Branth P, Casadevante VF, Espenhain L, Fuursted K, Konradsen HB. The incidence of invasive pneumococcal serotype 3 disease in the Danish population is not reduced by PCV-13 vaccination. <i>Heliyon.</i> 2016; 2:e00198	IV C
Slotved 2016b	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. <i>Vaccine.</i> 2016 Feb 3;34(6):769-74.	
Harboe 2014	Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. <i>Clin Infect Dis</i> 2014; 59: 1066-1073.	
Alari 2016	Alari A. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis cases in France between 2001 and 2014: A time series analysis. <i>BMC Medicine</i> 2016; 14	IV C
Ouldali 2018	Ouldali N, Levy C, Varon E, Bonacorsi S, Bechet S, Cohen R, Angoulvant F. Incidence of paediatric pneumococcal meningitis and emergence of new serotypes: a time-series analysis of a 16-year French national survey. <i>Lancet Infect. Dis.</i> 2018; 18:983-991	IV C
Ouldali 2019	Ouldali N. Long-term Association of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation with Rates of Community-Acquired Pneumonia in Children. <i>JAMA Pediatrics</i> 2019; 173:362-370	IV C
Ladomenou 2019	Ladomenou F, Tzanakaki G, Kolyva S, Katsarakis I, Maraki S, Galanakis E. Conjugate vaccines dramatically reshaped the epidemiology of bacterial meningitis in a well-defined child population. <i>Acta Paediatr.</i> 2019; 00:1-7.	IV C
van der Linden 2016 <sup>188</sup>	van der Linden M, Falkenhorst G, Pemiciaro S, Fitzner C, Imohl M. Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccines (PCV7 and PCV13) against Invasive Pneumococcal Disease among Children under Two Years of Age in Germany. <i>Plos one</i> 2016; 11:e0161257	III E
Weinberger 2018	Weinberger R, von KR, van der Linden M, Rieck T, Siedler A, Falkenhorst G. Invasive pneumococcal disease in children under 16years of age: Incomplete rebound in incidence after the maximum effect of PCV13 in 2012/13 in Germany. <i>Vaccine</i> 2018; 36:572-577	III D
Gisselsson-Solen 2017	Gisselsson-Solen M. Trends in Otitis Media Incidence after Conjugate Pneumococcal Vaccination: A National Observational Study. <i>Pediatric infectious disease journal</i> 2017; 36: 1027-1031	IV C
Naucler 2017	Naucler P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Ortqvist A, Henriques-Normark B. Comparison of the Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine 10 or Pneumococcal Conjugate Vaccine 13 on Invasive Pneumococcal Disease in Equivalent Populations. <i>Clin. Infect. Dis.</i> 2017; 65:1780-1789	III D

Kod badania	Referencja	Podtyp badania*
Andrews 2019	Andrews N, Kent A, Amin-Chowdhury Z, Sheppard C, Fry N, Ramsay M, Ladhani SN. Effectiveness of the seven-valent and thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccines in England: The indirect cohort design, 2006-2018. <i>Vaccine</i> 2019; 37:4491-4498	III E
Ladhani 2018	Ladhani SN, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Borrow R, Fry NK, Andrews NJ, Miller E, Ramsay ME. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. <i>Lancet Infect. Dis.</i> 2018; 18:441-451	III D
Oligbu 2017	Oligbu G, Collins S, Sheppard CL, Fry NK, Slack M, Borrow R, Ladhani SN. Childhood Deaths Attributable to Invasive Pneumococcal Disease in England and Wales, 2006-2014. <i>Clin Infect Dis.</i> 2017 Jul 15;65(2):308-314.	IV C
Oligbu 2019	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. <i>Emerg Infect Dis.</i> 2019	IV C
Thorington 2018	Thorington D. Elucidating the impact of the pneumococcal conjugate vaccine programme on pneumonia, sepsis and otitis media hospital admissions in England using a composite control. <i>BMC Medicine</i> 2018; 16	IV C
D'Ancona 2015	D'Ancona F, Caporali MG, Del MM et al. Invasive pneumococcal disease in children and adults in seven Italian regions after the introduction of the conjugate vaccine, 2008-2014. <i>Epidemiol Prev</i> 2015; 39:134-138.	IV C
Greenhow 2017	Greenhow TL, Hung YY, Herz A. Bacteremia in Children 3 to 36 Months Old After Introduction of Conjugated Pneumococcal Vaccines. <i>Pediatrics</i> 2017; 139	III D
Jacobs 2017	Jacobs DM, Yung F, Hart E, Nguyen MNH, Shaver A. Trends in pneumococcal meningitis hospitalizations following the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the United States. <i>Vaccine</i> 2017; 35:6160-6165	IV C
Kawai 2018	Kawai K, Adil EA, Barrett D, Manganella J, Kenna MA. Ambulatory Visits for Otitis Media before and after the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccination. <i>J Pediatr.</i> 2018;201:122-127. e1.	IV C
Moore 2016	Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Holtzman C, Harrison LH, Zarsky SM, Rosen JB, Reingold A, Scherzinger K, Thomas A, Guevara RE, Motala T, Eason J, Barnes M, Petit S, Farley MM, McGee L, Jorgensen JH, Whitney CG. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: a matched case-control study. <i>Lancet Respir.Med.</i> 2016; 4:399-406	IIIE
Wiese 2019	Wiese AD, Huang X, Yu C, Mitchel EF, Kyaw MH, Griffin MR, Grijalva CG. Changes in otitis media episodes and pressure equalization tube insertions among young children following introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: A birth-cohort based study. <i>Clin Infect Dis.</i> 2019 Feb 16. pii: ciz142.	IV C

\*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2016 r.<sup>8</sup>, Tab. 7.

## 8.12 Zestawienie odrzuconych badań dotyczących efektywności praktycznej PCV-13

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Asner 2019	"Asner SA, Agyeman PKA, Gradoux E, Posfay-Barbe KM, Heininger U, Giannoni E, Crisnel PA, Stocker M, Bernhard-Stirnemann S, Niederer-Loher A, Kahlert CR, Hasters P, Relly C, Baer W, Aebi C, Schlapbach LJ, Berger C. 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."	Brak porównania efektywności szczepienia po wprowadzeniu szczepionki względem okresu przed stosowaniem PCV-13
Camilli 2017	Camilli R, D'Ambrosio F, Del GM, Pimentel de AF, Caporali MG, Del MM, Gherardi G, D'Ancona F, Pantosti A. 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; 35:4587-4593	Okres obserwacji przy wysokiej wyszczepialności wyniósł 2 lata
Ciruela 2018	Ciruela P, Izquierdo C, Broner S, Munoz-Almagro C, Hernandez S, Ardanuy C, Pallares R, Dominguez A, Jane M. The changing epidemiology of invasive pneumococcal disease after PCV13 vaccination in a country with intermediate vaccination coverage. Vaccine 2018; 36:7744-7752	Szczepienie PCV-13 nie włączone w program powszechnych szczepień
Diaz-Conradi 2019	Diaz-Conradi A. Complicated pneumococcal pneumonia with pleural effusion or empyema in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. Pediatric pulmonology 2019; 54: 517-524	Dotyczy regionu Hiszpanii, w którym nie ma powszechnego szczepienia przeciwko pneumokokom
Georgalis 2017	Georgalis L, Mozalevskis A, Martinez de Aragon MM, Gamido-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; 36: 575-583	Szczepienie PCV-13 nie włączone w program powszechnych szczepień
Gonzalez-Escartin 2017	Gonzalez-Escartin E, Angulo L, I, Ots RE, Martinez-Martinez L, Cabero Perez MJ. Pneumococcal meningitis in Cantabria (Spain) in the pneumococcal conjugate vaccine era (2001-2015). Arch.Argent Pediatr. 2017; 115: 160-164	Brak wyników w populacji dzieci w wieku < 5 lat
Guevara 2014	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; 32: 2553-2562.	Szczepienie przeciwko pneumokokom nierefundowane i dostępne wyłącznie na rynku prywatnym
Jimenez	Jimenez T, I, Lopez de AA, 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; 35:3733-3740	Szczepienie PCV-13 nie włączone w program powszechnych szczepień w okresie obserwacji
Kent 2019	Kent A, Makwana A, Sheppard CL, Collins S, Fry NK, Heath PT, Ramsay M, Ladhani SN. 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; 69:84-90	Dotyczy epidemiologii ichp w populacji dzieci do ukończenia 1 roku życia po wprowadzeniu PCV-13, bez porównania z okresem przed wprowadzeniem szczepionki
Lau 2019	Lau WCY, Bielicki J, Tersigni C, Saxena S, Wong ICK, Sharland M, Hsia Y. All-cause pneumonia in children after the introduction of pneumococcal vaccines in the United Kingdom: A population-based study. Pharmacoepidemiol.Drug Saf 2019; 28:821-829	Okres obserwacji po wprowadzeniu szczepienia PCV-13 < rok.



Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Laursen 2017	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. <i>Int.J. Pediatr. Otorhinolaryngol.</i> 2017; 101:249-253	Brak odrębnych wyników dla populacji w wieku < 5 lat
Picazo 2019	Picazo JJ, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, Baquero-Artigao F, Hernandez-Sampelayo T, Otheo E, Amo MD, Mendez C. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children under 15years old in Madrid, Spain, 2007 to 2016: The HERACLES clinical surveillance study. <i>Vaccine</i> 2019; 37:2200-2207	Okres obserwacji po wprowadzeniu szczepienia PCV-13 < rok.
Ruiz-Contreras 2017	Ruiz-Contreras J, Picazo J, Casado-Flores J, Baquero-Artigao F, Hernandez-Sampelayo T, Otheo E, Mendez C, del AM, Balseiro C. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in children. <i>Vaccine</i> 2017; 35:4646-4651	Brak wyników w populacji dzieci w wieku < 5 lat
Santana 2018	Santana HM, Aguiar-Santana IA, Artiles CF, Colino GE. Paediatric invasive pneumococcal disease on the island of Gran Canaria: 16-year prospective study (2001-2016). <i>Enferm. Infecc.Microbiol.Clin.</i> 2018; 36:607-611	Krótki okres obserwacji po wprowadzeniu szczepienia PCV-13 (1 rok).
Tagarro 2016	Tagarro A . Bacteremic Pneumonia before and after Withdrawal of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine from a Public Vaccination Program in Spain: a Case-control Study. <i>Journal of pediatrics.</i> 171., 2016. Date of publication.: 01.apr 2016. 2016	Brak wyników dla dzieci w wieku < 5 lat

## 8.13 Zestawienie zakwalifikowanych badań dotyczących porównania bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-7

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
Amdekar 2013	Amdekar YK, Lalwani SK, Bavdekar A, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine vaccines in India. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2013 May;32(5):509-16.	II A
Bryant 2010	Bryant KA, Block SL, Baker SA, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. <i>Pediatrics.</i> 2010 May;125(5):866-75.	II A
Diez-Domingo 2013	Diez-Domingo J, Gurtman A, Bernaola E, et al. Evaluation of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and concomitant meningococcal group C conjugate vaccine in healthy infants and toddlers in Spain. <i>Vaccine.</i> 2013 Sep 1. Pii: S0264-410X(13)00841-4.	II A
Esposito 2010	Esposito S, Tarsey S, Thompson A, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. <i>Clin Vaccine Immunol.</i> 2010 Jun;17(6):1017-26.	II A
Grimprel 2011	Grimprel E, Laudat F, Patterson S, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) when given as a toddler dose to children immunized with PCV7 as infants. <i>Vaccine.</i> 2011 Dec 6;29(52):9675-83.	II A
Huang 2012	Huang LM, Lin TY, Juergens C. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccines in Taiwan. <i>Vaccine.</i> 2012 Mar 9;30(12):2054-9.	II A
Kieninger 2010	Kieninger DM, Kueper K, Steul K, et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. <i>Vaccine.</i> 2010 Jun 7;28(25):4192-203.	II A
Kim 2013	Kim DS, Shin SH, Lee HJ, et al. Immunogenicity and Safety of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Given to Korean Children Receiving Routine Pediatric Vaccines. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2013 Mar;32(3):266-73.	II A
Martín-Torres 2012	Martín-Torres F, Gimenez-Sanchez F, Gurtman A, et al. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with meningococcal C-tetanus toxoid conjugate and other routine pediatric vaccinations: immunogenicity and safety. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2012 Apr;31(4):392-9.	II A
Payton 2013	Payton T, Girgenti D, Frenck RW, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of 3 lots of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in the United States. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2013 Aug;32(8):871-80.	II A
Snape 2010	Snape MD, Klinger CL, Daniels ED, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a 13-valent-pneumococcal conjugate vaccine administered at	II A

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
	2, 4, and 12 months of age: a double-blind randomized active-controlled trial. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2010 Dec;29(12):e80-90.	
Togashi 2015	Togashi T, Okada K, Yamaji M et al. Immunogenicity and Safety of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Given With DTaP Vaccine in Healthy Infants in Japan. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2015;34:1096-04.	II A
Vanderkooi 2012	Vanderkooi OG, Scheifele DW, Girgenti D, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine pediatric vaccinations in Canada. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2012 Jan;31(1):72-7.	II A
Weckx 2012	Weckx LY, Thompson A, Berezin EN, et al. A phase 3, randomized, double-blind trial comparing the safety and immunogenicity of the 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines, given with routine pediatric vaccinations, in healthy infants in Brazil. <i>Vaccine.</i> 2012 Oct 22. Pii: S0264-410X(12)01486-7.	II A
Yeh 2010	Yeh SH, Gurtman A, Hurley DC, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. <i>Pediatrics.</i> 2010 Sep;126(3):e493-505.	II A
Zhu 2016 <sup>38</sup>	Zhu F, Hu Y, Li J 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;35:999-1010.	II A
*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. <sup>39</sup>		

## 8.14 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dotyczących bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-7

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Bryant 2012	Bryant KA, Gurtman A, Girgenti D, et al. Antibody Responses to Routine Pediatric Vaccines Administered with 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2012 Oct 30.	Dotyczy opisu metodyki i immunogenności z badań Yeh 2010 i Payton 2013
Cooper 2011	Cooper D, Yu X, Sidhu M, et al. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) elicits cross-functional opsonophagocytic killing responses in humans to <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotypes 6C and 7A. <i>Vaccine.</i> 2011 Sep 22;29(41):7207-11.	Dotyczy tylko aspektów immunologicznych.
Dagan 2013	Dagan R, Patterson S, Juergens C, et al. Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. <i>Clin Infect Dis.</i> 2013 Oct;57(7):952-62.	Brak szczegółowych danych dotyczących bezpieczeństwa.
Frenck 2011	Frenck R Jr, Thompson A, Yeh SH, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children previously immunized with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2011 Dec;30(12):1086-91.	Dotyczy tylko aspektów immunologicznych u dzieci doszczepianych PCV-13 po szczepieniu PCV-7.
Gadzinowski 2011	Gadzinowski J, Albrecht P, Hasiel B, et al. Phase 3 trial evaluating the immunogenicity, safety, and tolerability of manufacturing scale 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. <i>Vaccine.</i> 2011 Apr 5;29(16):2947-55.	Dotyczy porównania immunogenności dwóch serii szczepionki PCV-13.
Gimenez-Sanchez 2011	Gimenez-Sanchez F, Kieninger DM, Kueper K, et al. Immunogenicity of a combination vaccine containing diphtheria toxoid, tetanus toxoid, three-component acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, and <i>Haemophilus influenzae</i> type b when given concomitantly with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. <i>Vaccine.</i> 2011 Aug 11;29(35):6042-8.	Dotyczy opisu metodyki i immunogenności z badań Kieninger 2010 i Diez-Domingo 2013
Gutiérrez Brito 2013	Gutiérrez Brito M, Thompson A, Girgenti D, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Mexico. <i>Rev Panam Salud Publica.</i> 2013 Jun;33(6):414-21.	Brak grupy kontrolnej.
Rodgers 2013	Rodgers GL, Esposito S, Principi N, et al. Immune response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine with a reduced dosing schedule. <i>Vaccine.</i> 2013 Oct 1;31(42):4765-74.	Skumulowane wyniki z kilku badań, dotyczące wyłącznie aspektów immunologicznych.

## 8.15 Stężenie przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym po szczepieniu podstawowym - porównanie po różnej liczbie dawek PCV-13 i PCV-10

Poniżej przedstawiono dane dotyczące porównania średniej geometrycznej stężenia przeciwciał (GMC) wobec serotypów *S. pneumoniae* po różnej liczbie dawek PCV-13 i PCV-10, stosowanych w następujących schematach szczepień.:

- trzy dawki cyklu podstawowego PCV-13 i dwie dawki cyklu podstawowego PCV-10 (Odutola 2019);
- dwie dawki cyklu podstawowego PCV-13 i trzy dawki cyklu podstawowego PCV-10 (Temple 2019).

### **Trzydawkowe szczepienie podstawowe PCV-13 vs dwudawkowe szczepienie podstawowe PCV-10**

W Tab. 100 zestawiono wyniki z badania Odutola 2019 dotyczące wartości GMC przeciwciał wobec serotypów szczepionkowych miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym PCV-13 względem dwudawkowego szczepienia PCV-10. Szczepienie PCV-13 w porównaniu ze szczepieniem PCV-10 wiązało się z istotnie większą wartością GMC przeciwciał wobec 8 z 10 wspólnych serotypów dla obu szczepionek tj. :

- serotypu 1 (MD=3,10 (95% CI: 2,41; 3,79)  $p<0,001$ );
- serotypu 4 (MD=3,58 (95% CI: 2,82; 4,34)  $p<0,001$ );
- serotypu 5 (MD=3,62 (95% CI: 2,57; 4,67)  $p<0,001$ );
- serotypu 6B (MD=0,84 (95% CI: 0,55; 1,13)  $p<0,001$ );
- serotypu 7F (MD=0,84 (95% CI: 0,55; 1,13)  $p<0,001$ );
- serotypu 9V (MD=2,05 (95% CI: 1,37; 2,73)  $p<0,001$ );
- serotypu 14 (MD=2,05 (95% CI: 1,37; 2,73)  $p<0,001$ );
- serotypu 23 (MD=2,25 (95% CI: 1,74; 2,76)  $p<0,001$ )

oraz istotnie mniejszą wobec 2 z 10 wspólnych serotypów tj.:

- serotypu 18C (MD=-5,10 (-7,35; -2,85)  $p<0,001$ );
- serotypu 19F (MD=-1,86 (-3,35; -0,37)  $p=0,015$ ).

Ponadto szczepienie podstawowe PCV-13 względem szczepienia PCV-10 wiązało się z istotnie większą wartością GMC przeciwciał wobec wszystkich trzech serotypów zawartych wyłącznie w szczepionce PCV-13 tj.:

- serotypu 3 (MD=4,47 (95% CI: 4,08; 4,86)  $p<0,001$ );
- serotypu 6A (MD=2,90 (95% CI: 2,46; 3,34)  $p<0,001$ );
- serotypu 19A (MD=5,02 (95% CI: 4,07; 5,97)  $p<0,001$ ).

**Dwudawkowe szczepienie podstawowe PCV-13 vs trzydawkowe szczepienie podstawowe PCV-10**

W tab. Tab. 101. zestawiono wyniki z badania Temple 2019 dotyczące wartości GMC przeciwciał wobec serotypów szczepionkowych miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym PCV-13 względem trzydawkowego szczepienia PCV-10. Szczepienie PCV-13 w porównaniu ze szczepieniem PCV-10 wiązało się z istotnie większą wartością GMC przeciwciał wobec 4 z 10 wspólnych serotypów dla obu szczepionek tj. :

- serotypu 1 (MD=2,08 (95% CI: 1,50; 2,66)  $p<0,001$ );
- serotypu 4 (MD=0,94 (95% CI: 0,34; 1,54)  $p=0,002$ );
- serotypu 5 (MD=0,38 (95% CI: 0,13; 0,63)  $p=0,003$ );
- serotypu 9V (MD=0,77 (95% CI: 0,35; 1,19)  $p<0,001$ );

oraz istotnie mniejszą wobec 3 z 10 wspólnych serotypów tj.:

- serotypu 6B (MD=-0,59 (95% CI: -0,74; -0,44)  $p<0,001$ );
- serotypu 14 (MD=-1,89 (95% CI: -3,50; -0,28)  $p=0,022$ );
- serotypu 18C (MD=-0,74 (95% CI: -1,26; -0,22)  $p=0,005$ ).

Ponadto szczepienie podstawowe PCV-13 względem szczepienia PCV-10 wiązało się z istotnie większą wartością GMC przeciwciał wobec wszystkich trzech serotypów zawartych wyłącznie w szczepionce PCV-13 tj.:

- serotypu 3 (MD=1,43 (95% CI: 1,29; 1,57)  $p<0,001$ );
- serotypu 6A (MD=1,57 (95% CI: 1,31; 1,83)  $p<0,001$ );
- serotypu 19A (MD=3,24 (95% CI: 2,74; 3,74)  $p<0,001$ ).

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami względem wartości GMC przeciwciał wobec serotypów 19F i 23F, wspólnych dla obu szczepionek.

**Tab. 100. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu Odutola 2019: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym PCV-13 vs dwudawkowe szczepienie PCV-10.**

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value
	GMC [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ] (95% CI)	SD*	N	GMC [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ] (95% CI)	SD*	N	
1	5,51 (4,92; 6,17)	4,43	193	2,41 (2,13; 2,72)	2,08	191	3,10 (2,41; 3,79) $p<0,001$
3†	4,52 (4,15; 4,92)	2,72	192	0,05 (0,04; 0,06)	0,07	187	4,47 (4,08; 4,86) $p<0,001$
4	6,25 (5,63; 6,93)	4,6	192	2,67 (2,30; 3,09)	2,8	193	3,58 (2,82; 4,34) $p<0,001$
5	7,02 (6,14; 8,02)	6,61	190	3,4 (2,96; 3,91)	3,31	186	3,62 (2,57; 4,67) $p<0,001$
6A†	3,01 (2,60; 3,48)	3,09	190	0,11 (0,09; 0,13)	0,14	187	2,90 (2,46; 3,34) $p<0,001$
6B	1,35 (1,11; 1,65)	1,9	191	0,51 (0,41; 0,64)	0,81	189	0,84 (0,55; 1,13) $p<0,001$

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value
	GMC [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ] (95% CI)	SD*	N	GMC [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ] (95% CI)	SD*	N	
7F	5,53 (4,96; 6,17)	4,31	195	3,06 (2,68; 3,49)	2,86	191	2,47 (1,74; 3,20) p<0,001
9V	4,02 (3,45; 4,69)	4,41	194	1,97 (1,72; 2,26)	1,9	191	2,05 (1,37; 2,73) p<0,001
14	4,66 (3,93; 5,52)	5,65	194	2,29 (1,92; 2,72)	2,81	190	2,37 (1,48; 3,26) p<0,001
18C	5,78 (5,03; 6,64)	5,71	193	10,88 (8,98; 13,18)	14,69	188	-5,10 (-7,35; -2,85) p<0,001
19A†	5,27 (4,41; 6,30)	6,66	191	0,25 (0,20; 0,30)	0,35	186	5,02 (4,07; 5,97) p<0,001
19F	5,99 (5,40; 6,64)	4,39	193	7,85 (6,61; 9,32)	9,58	192	-1,86 (-3,35; -0,37) p=0,015
23F	2,92 (2,47; 3,44)	3,43	192	0,67 (0,53; 0,84)	1,09	189	2,25 (1,74; 2,76) p<0,001

\* oszacowanie własne na podstawie danych z publikacji źródłowych dla poszczególnych badań  
† serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13

Tab. 101. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu Temple 2019: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym PCV-13 vs trzydawkowe szczepienie PCV-10.

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value
	GMC [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ] (95% CI)	SD*	N	GMC [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ] (95% CI)	SD*	N	
1	4,86 (4,38; 5,39)	3,96	236	2,78 (2,51; 3,08)	2,47	289	2,08 (1,50; 2,66) p<0,001
3†	1,54 (1,41; 1,68)	1,06	236	0,11 (0,10; 0,12)	0,09	289	1,43 (1,29; 1,57) p<0,001
4	4,79 (4,39; 5,23)	3,29	236	3,85 (3,45; 4,30)	3,69	289	0,94 (0,34; 1,54) p=0,002
5	2,2 (2,01; 2,41)	1,57	236	1,82 (1,67; 1,98)	1,34	289	0,38 (0,13; 0,63) p=0,003
6A†	1,94 (1,70; 2,22)	2,04	236	0,37 (0,34; 0,41)	0,3	289	1,57 (1,31; 1,83) p<0,001
6B	0,49 (0,43; 0,55)	0,47	236	1,08 (0,95; 1,23)	1,21	289	-0,59 (-0,74; -0,44) p<0,001
7F	3,31 (3,03; 3,60)	2,23	236	3,03 (2,78; 3,30)	2,26	289	0,28 (-0,11; 0,67) p=0,155
9V	3,24 (2,91; 3,62)	2,78	236	2,47 (2,26; 2,70)	1,91	289	0,77 (0,35; 1,19) p<0,001
14	7,83 (6,68; 9,18)	9,8	236	9,72 (8,76; 10,79)	8,8	289	-1,89 (-3,50; -0,28) p=0,022
18C	3,12 (2,82; 3,45)	2,47	236	3,86 (3,47; 4,29)	3,56	289	-0,74 (-1,26; -0,22) p=0,005
19A†	3,8 (3,33; 4,33)	3,92	236	0,56 (0,50; 0,62)	0,52	289	3,24 (2,74; 3,74) p<0,001
19F	7,6 (6,72; 8,59)	7,33	236	8,22 (7,42; 9,12)	7,37	289	-0,62 (-1,88; 0,64) p=0,337
23F	1,14 (1,01; 1,29)	1,1	236	1,32 (1,18; 1,48)	1,3	289	-0,18 (-0,39; 0,03) p=0,086

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value
	GMC [ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ] (95% CI)	SD*	N	GMC [ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ] (95% CI)	SD*	N	
* oszacowanie własne na podstawie danych z publikacji źródłowych dla poszczególnych badań † serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13							



## 8.16 Udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał po szczepieniu podstawowym - porównanie po różnej liczbie dawek PCV-13 i PCV-10

Poniżej przedstawiono dane dotyczące udziału dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym po różnej liczbie dawek PCV-13 i PCV-10, stosowanych w następujących schematach szczepień.:

- trzy dawki cyklu podstawowego PCV-13 i dwie dawki cyklu podstawowego PCV-10 (Odutola 2019);
- dwie dawki cyklu podstawowego PCV-13 i trzy dawki cyklu podstawowego PCV-10 (Temple 2019).

Stężenie ochronne przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym stanowił poziom  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  w badaniu Temple 2019 i  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  w badaniu Odutola 2019.

### **Trzydawkowe szczepienie podstawowe PCV-13 vs dwudawkowe szczepienie podstawowe PCV-10**

Wyniki badania Odutola 2019 dotyczące udziału dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym miesiąc po trzech dawkach cyklu szczepienia podstawowego w grupie PCV-13 i po dwóch dawkach w grupie PCV-10 zestawiono w Tab. 102. Wykazano, że miesiąc po szczepieniu PCV-13 w porównaniu ze szczepieniem PCV-10 prawdopodobieństwo wystąpienia ochronnego stężenia przeciwciał było istotnie większe dla 2 z 10 serotypów pneumokokowych występujących w obu szczepionkach, tj. (Tab. 102):

- serotypu 6B (RR=20,18 (95% CI: 12,82; 27,55)  $p<0,001$ );
- serotypu 23F (RR=1,25 (95% CI: 1,16; 1,36)  $p<0,001$ ) oraz

trzech serotypów występujących wyłącznie w szczepionce PCV-13 tj.:

- serotypu 3 (RR=10,14 (95% CI: 6,58; 15,62)  $p<0,001$ );
- serotypu 6A (RR=3,38 (95% CI: 2,71; 4,22)  $p<0,001$ );
- serotypu 19A (RR=1,74 (95% CI: 1,53; 1,98)  $p<0,001$ ).

Nie wskazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą szczepionych PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-10 w prawdopodobieństwie wystąpienia ochronnego stężenia przeciwciał przeciwko pozostałym badanym serotypom pneumokokowym.

### **Dwudawkowe szczepienie podstawowe PCV-13 vs trzydawkowe szczepienie podstawowe PCV-10**

Wyniki badania Temple 2019 dotyczące udziału dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym miesiąc po dwóch dawkach szczepienia podstawowego w grupie PCV-13 oraz po trzech dawkach w grupie PCV-10 zestawiono w Tab. 103. Szczepienie PCV-13 w porównaniu ze szczepieniem PCV-10 wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia ochronnego stężenia przeciwciał wobec serotypów występujących wyłącznie w PCV-13 tj. :

- serotypu 3 (RR=14,14 (95% CI: 9,26; 21,60)  $p<0,000$ );

- serotypu 6A (RR=1,88 (95% CI: 1,67; 2,11)  $p<0,001$ );
- serotypu 19A (RR=1,45 (95% CI: 1,34; 1,57)  $p<0,001$ ).

Dwudawkowe szczepienie podstawowe PCV-13 w porównaniu z trzydawkowym szczepieniem PCV-10 wiązało się z istotnie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia ochronnego stężenia przeciwciał przeciwko serotypowi 6B (RR=-23,41 (95% CI: -30,91; -15,92)  $p<0,001$ ), zawartego w obu szczepionkach.

Ponadto nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia ochronnego stężenia przeciwciał przeciwko pozostałym badanym serotypom pneumokokowym.

Tab. 102. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu Odutola 2019: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym PCV-13 w porównaniu z dwudawkowym szczepieniem PCV-10.

Serotyp	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	Schemat szczepienia	n	N	%	Schemat szczepienia	n	N	%			
1	3+0	193	193	100	2+1	191	191	100	1,000	1,00 (0,99; 1,01) p=1,000	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000
3†	3+0	192	192	100	2+1	18	187	9,6	<0,001	<b>10,14 (6,58; 15,62) p&lt;0,001</b>	<b>0,90 (0,86; 0,95) p&lt;0,001</b>
4	3+0	192	192	100	2+1	191	193	99,0	0,711	1,01 (0,99; 1,03) p=0,248	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,244
5	3+0	190	190	100	2+1	184	186	98,9	0,457	1,01 (0,99; 1,03) p=0,243	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,241
6A†	3+0	189	190	99,5	2+1	55	187	29,4	<0,001	<b>3,38 (2,71; 4,22) p&lt;0,001</b>	<b>0,70 (0,63; 0,77) p&lt;0,001</b>
6B	3+0	177	191	92,7	2+1	137	189	72,5	<0,001	<b>20,18 (12,82; 27,55) p&lt;0,001</b>	<b>0,20 (0,13; 0,28) p&lt;0,001</b>
7F	3+0	195	195	100	2+1	190	191	99,5	1,000	1,01 (0,99; 1,02) p=0,472	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,474
9V	3+0	191	194	98,5	2+1	188	191	98,4	1,000	1,00 (0,98; 1,03) p=0,985	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,985
14	3+0	194	194	100	2+1	188	190	98,9	0,457	1,01 (0,99; 1,03) p=0,243	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,241
18C	3+0	190	193	98,4	2+1	186	188	98,9	1,000	1,00 (0,97; 1,02) p=0,673	0,00 (-0,03; 0,02) p=0,673
19A†	3+0	188	191	98,4	2+1	105	186	56,5	<0,001	<b>1,74 (1,53; 1,98) p&lt;0,001</b>	<b>0,42 (0,35; 0,49) p&lt;0,001</b>
19F	3+0	193	193	100	2+1	187	192	97,4	0,041	1,03 (1,00; 1,05) p=0,041	0,03 (0,00; 0,05) p=0,037
23F	3+0	187	192	97,4	2+1	147	189	77,8	<0,001	<b>1,25 (1,16; 1,36) p&lt;0,001</b>	<b>0,20 (0,13; 0,26) p&lt;0,001</b>

† serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13

Tab. 103. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu Temple 2019: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym PCV-13 w porównaniu z trzydawkowym szczepieniem PCV-10.

Serotyp	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	Schemat szczepienia	n	N	%	Schemat szczepienia	n	N	%			
1	2+1	236	236	100	3+1	284	289	98,3	0,082	1,02 (1,00; 1,04) p=0,100	0,02 (0,00; 0,03) p=0,043
3†	2+1	231	236	97,9	3+1	20	289	6,9	<0,001	<b>14,14 (9,26; 21,60) p&lt;0,000</b>	<b>0,91 (0,88; 0,94) p&lt;0,000</b>
4	2+1	236	236	100	3+1	286	289	99,0	0,343	1,01 (1,00; 1,02) p=0,160	0,01 (0,00; 0,02) p=0,142
5	2+1	234	236	99,2	3+1	285	289	98,6	0,702	1,01 (0,99; 1,02) p=0,556	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,555
6A†	2+1	224	236	94,9	3+1	146	289	50,5	<0,001	<b>1,88 (1,67; 2,11) p&lt;0,001</b>	<b>0,44 (0,38; 0,51) p&lt;0,001</b>
6B	2+1	144	236	61	3+1	244	289	84,4	<0,001	<b>-23,41 (-30,91; -15,92) p&lt;0,001</b>	<b>-0,23 (-0,31; -0,16) p&lt;0,001</b>
7F	2+1	236	236	100	3+1	287	289	99,3	0,741	1,01 (0,99; 1,02) p=0,294	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,264
9V	2+1	231	236	97,9	3+1	287	289	99,3	0,255	0,99 (0,97; 1,01) p=0,179	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,177
14	2+1	232	236	98,3	3+1	289	289	100	0,075	0,98 (0,96; 1,00) p=0,062	-0,02 (-0,03; 0,00) p=0,065
18C	2+1	233	236	98,7	3+1	285	289	98,6	1,000	1,00 (0,98; 1,02) p=0,910	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,910
19A†	2+1	232	236	98,3	3+1	196	289	67,8	<0,001	<b>1,45 (1,34; 1,57) p&lt;0,001</b>	<b>0,30 (0,25; 0,36) p&lt;0,001</b>
19F	2+1	234	236	99,2	3+1	288	289	99,7	0,677	0,99 (0,98; 1,01) p=0,468	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,467
23F	2+1	211	236	89,4	3+1	261	289	90,3	0,772	0,99 (0,93; 1,05) p=0,733	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,733

† serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13

## 8.17 Udział dzieci z ochronnym mianem przeciwciał po szczepieniu podstawowym - porównanie po różnej liczbie dawek PCV-13 i PCV-10

Poniżej przedstawiono dane dotyczące porównania udziału dzieci z mianem przeciwciała w teście OPA  $\geq 1:8$  przeciwko serotypom szczepionkowym po różnej liczbie dawek w poszczególnych grupach tj.: po trzech dawkach cyklu podstawowego PCV-13 i po dwóch dawkach cyklu podstawowego PCV-10 (Oduola 2019).

### **Trzydawkowe szczepienie podstawowe PCV-13 vs dwudawkowe szczepienie podstawowe PCV-10**

Wyniki badania Oduola 2019 dotyczące udziału dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  przeciwko serotypom szczepionkowym miesiąc po trzech dawkach szczepienia podstawowego w grupie PCV-13 i po dwóch dawkach w grupie PCV-10 zestawiono w Tab. 104. Szczepienie PCV-13 w porównaniu ze szczepieniem PCV-10 wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia miana przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  wobec 4 z 10 serotypów pneumokokowych występujących w obu szczepionkach, tj.:

- serotypu 1 (RR=1,19 (95% CI: 1,04; 1,36)  $p=0,010$ );
- serotypu 5 (RR=1,12 (95% CI: 1,01; 1,25)  $p=0,033$ );
- serotypu 14 (RR=1,11 (95% CI: 1,02; 1,20)  $p=0,019$ );
- serotypu 23F (RR=1,11 (95% CI: 1,01; 1,22)  $p=0,030$ ) oraz

trzech serotypów występujących wyłącznie w szczepionce PCV-13 tj.:

- serotypu 3 (RR=13,71 (95% CI: 6,72; 28,00)  $p<0,001$ );
- serotypu 6A (RR=7,38 (95% CI: 4,45; 12,25)  $p<0,001$ );
- serotypu 19A (RR=2,81 (95% CI: 2,05; 3,84)  $p<0,001$ ).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą szczepionych PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-10 w prawdopodobieństwie wystąpienia miana przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  przeciwko pozostałym badanym serotypom pneumokokowym.

Tab. 104. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu Odutola 2019: udział dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA  $\geq 1:8$  przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym PCV-13 w porównaniu z dwudawkowym szczepieniem PCV-10.

Serotyp	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	Schemat szczepienia	n	N	%	Schemat szczepienia	n	N	%			
1	3+0	86	96	89,6	2+1	73	97	75,3	0,013	<b>1,19 (1,04; 1,36)</b> p=0,010	<b>0,14 (0,04; 0,25)</b> p=0,008
3 <sup>†</sup>	3+0	95	96	99,0	2+1	7	97	7,2	<0,001	<b>13,71 (6,72; 28,00)</b> p<0,001	<b>0,92 (0,86; 0,97)</b> p<0,001
4	3+0	94	94	100	2+1	92	96	95,8	0,148	1,04 (1,00; 1,09) p=0,074	0,04 (0,00; 0,09) p=0,065
5	3+0	89	96	92,7	2+1	80	97	82,5	0,048	<b>1,12 (1,01; 1,25)</b> p=0,033	<b>0,10 (0,01; 0,19)</b> p=0,029
6A <sup>†</sup>	3+0	95	96	99,0	2+1	13	97	13,4	<0,001	<b>7,38 (4,45; 12,25)</b> p<0,001	<b>0,86 (0,78; 0,93)</b> p<0,001
6B	3+0	91	96	94,8	2+1	84	96	87,5	0,125	1,08 (0,99; 1,18) p=0,078	0,07 (-0,01; 0,15) p=0,073
7F	3+0	96	96	100	2+1	96	96	100	1,000	1,00 (0,98; 1,02) p=1,000	0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000
9V	3+0	91	94	96,8	2+1	96	96	100	0,191	0,97 (0,93; 1,01) p=0,130	-0,03 (-0,07; 0,01) p=0,122
14	3+0	90	93	96,8	2+1	84	96	87,5	0,029	<b>1,11 (1,02; 1,20)</b> p=0,019	<b>0,09 (0,02; 0,17)</b> p=0,016
18C	3+0	92	94	97,9	2+1	92	97	94,8	0,447	1,03 (0,98; 1,09) p=0,264	0,03 (-0,02; 0,08) p=0,261
19A <sup>†</sup>	3+0	89	89	100	2+1	25	71	35,2	<0,001	<b>2,81 (2,05; 3,84)</b> p<0,001	<b>0,65 (0,54; 0,76)</b> p<0,001
19F	3+0	89	94	94,7	2+1	89	96	92,7	0,767	1,02 (0,95; 1,10) p=0,576	0,02 (-0,05; 0,09) p=0,575
23F	3+0	91	96	94,8	2+1	81	95	85,3	0,031	<b>1,11 (1,01; 1,22)</b> p=0,030	<b>0,10 (0,01; 0,18)</b> p=0,026

<sup>†</sup> serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13

## 8.18 Wyniki oceny jakości badań kohortowych

Tab. 105. Jakość badań kohortowych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale.

Pytanie	Ladhani 2018		Naucler 2018		Weinberger 2018	
Dobór pacjentów 1	A *	Zapadalność na IChP w badanej populacji	A *	Zapadalność na IChP w badanej populacji	A *	Zapadalność na IChP w badanej populacji
Dobór pacjentów 2	A *	Dobrani z tej samej populacji co grupa poddana ekspozycji	A *	Dobrani z tej samej populacji co grupa poddana ekspozycji	A *	Dobrani z tej samej populacji co grupa poddana ekspozycji
Dobór pacjentów 3	A *	Wiarygodna dokumentacja	A *	Wiarygodna dokumentacja	A *	Wiarygodna dokumentacja
Dobór pacjentów 4	A *	Wyższa zapadalność na IChP przed wprowadzeniem szczepień przeciwko pneumokokom	A *	Wyższa zapadalność na IChP przed wprowadzeniem szczepień przeciwko pneumokokom	A *	Wyższa zapadalność na IChP przed wprowadzeniem szczepień przeciwko pneumokokom
Czynniki zakłócające 1	A *	Grupy zbliżone pod względem wieku	A *	Grupy zbliżone pod względem wieku	-	Wyższa wyszczepialność w drugiej połowie okresu obserwacji badania
Ocena efektów zdrowotnych 1	B *	Łączenie rekordów	B *	Łączenie rekordów	B *	Łączenie rekordów
Ocena efektów zdrowotnych 2	A *	Całkowity okres obserwacji wyniósł 14 lat z czego 4 lata po wprowadzeniu szczepionki PCV-13	A *	Całkowity okres obserwacji wyniósł 12 lat z czego 6 lat po wprowadzeniu szczepionki PCV-13	A *	Całkowity okres obserwacji wyniósł 9 lat z czego 6 lat po wprowadzeniu szczepionki PCV-13
Ocena efektów zdrowotnych 3	A *	Wysoki odsetek przypadków z ustalonym serotypem chorobotwórczym	-	Nie podano	-	Odsetek przypadków z nieustalonym serotypem chorobotwórczym wyniósł 30%

## 8.19 Wyniki oceny jakości badań kliniczno-kontrolnych

Tab. 106. Jakość badań kliniczno-kontrolnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale.

Pytanie	Andrews 2019		van der Linden 2016		Moore 2016	
Dobór pacjentów 1	A *	Tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (odwołanie do dokumentacji medycznej).	A *	Tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (odwołanie do dokumentacji medycznej).	A *	Tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (odwołanie do dokumentacji medycznej).

Pytanie	Andrews 2019		van der Linden 2016		Moore 2016	
Dobór pacjentów 2	A *	Do badania włączono wszystkie kwalifikujące się przypadki w zdefiniowanym czasie.	A *	Do badania włączono wszystkie kwalifikujące się przypadki w zdefiniowanym czasie.	A *	Do badania włączono wszystkie kwalifikujące się przypadki w zdefiniowanym czasie.
Dobór pacjentów 3	A *	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji.	A *	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji.	A *	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji.
Dobór pacjentów 4	A *	ICHP spowodowane serotypami nieszczepionkowymi	A *	ICHP spowodowane serotypami nieszczepionkowymi	A *	Dzieci urodzone w tym samym czasie i pochodzące z tej samej społeczności
Czynniki zakłócające 1	A *	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem statusu zaszczepienia	A *	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem statusu zaszczepienia	A *	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem statusu zaszczepienia
Ekspozycja 1	A *	Wiarygodna dokumentacja.	A *	Wiarygodna dokumentacja.	A *	Wiarygodna dokumentacja.
Ekspozycja 2	A *	Tak.	A *	Tak.	A *	Tak.
Ekspozycja 3	A *	Tak.	A *	Tak.	A *	Tak.



## **8.20 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dot. bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-7**

### **8.20.1 Metodologia badań włączonych do analizy**

Do przeglądu systematycznego włączono 16 randomizowanych badań klinicznych, dotyczących porównania bezpieczeństwa szczepionek: PCV-13 i PCV-7. Zestawienie randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu bezpieczeństwa PCV-13 i PCV-7 zawiera Tab. 107 i Tab. 108.

Wszystkie zakwalifikowane badania dotyczące porównania szczepionki PCV-13 ze szczepionką PCV-7 miały charakter badań randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Większość badań przeprowadzono w jednym kraju w wielu ośrodkach - od 2 w badaniu Huang 2012 do 80 w badaniu Payton 2013. Większość zakwalifikowanych badań PCV-13 przeprowadzono w Europie Zachodniej (8 badań), a pozostałe w Stanach Zjednoczonych (3 badania), Kanadzie, Brazylii, Tajwanie, Korei, Indiach, Japonii i Chinach. Liczba zrandomizowanych dzieci wahała się od około 200 (Huang 2012, Kim 2013) do 1700 (Payton 2013). W większości włączonych badań zastosowano czterodawkowy schemat szczepienia PCV-13 z wyjątkiem dwóch badań, gdzie zastosowano trzydawkowy schemat (Esposito 2010 i Snape 2010) oraz badania Zhu 2016, w którym oprócz schematu czterodawkowego zastosowano trójdawkowy, dla którego wyniki z porównania przedstawiono w oddzielnej publikacji (nie uwzględniono ich w niniejszej analizie). Poszczególne badania różniły się nieznacznie czasem podania poszczególnych dawek szczepionki. Do większości badań zakwalifikowano dzieci w wieku do dwóch miesięcy, z wyjątkiem badania Esposito 2010 (do 3. m.ż.) i Togashi 2015 (od 3. do 6. m.ż.). Z analizy wykluczono jedną grupę z badania Grimprel 2011, która po otrzymaniu PCV-7 w cyklu podstawowym otrzymała dawkę uzupełniającą PCV-13 (N=144), grupę z badania Togashi 2015, która była doszczepiana PCV-7 (catch-up PCV-7, N=184) oraz dwie grupy z badania 116485, które otrzymały eksperymentalne szczepionki 11Pn-PD-DiT-CRM (N=240) i 12Pn-PD-DiT-CRM (N=240).

Tab. 107. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych tylko do przeglądu bezpieczeństwa szczepionki PCV-13 w porównaniu z PCV-7 (badania bez punktów końcowych dotyczących skuteczności).

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Interwencja Schemat dawkowania (N)	Komparatora Schemat dawkowania (N)	Szczepionki po dawane równolegle	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
Amdekar 2013 <sup>34</sup>	Indie (12)	zdrowe niemowlęta w 6 tyg. życia (709)	PCV-13 1,5.; 2,5.; 3,5. i 12. m.ż. (354)	PCV-7 1,5.; 2,5.; 3,5. i 12. m.ż. (355)	DTP-Hib-HBV: 1,5., 2,5.; 3,5. m.ż. OPV: 9. m.ż.	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A
Bryant 2010 <sup>25</sup>	Stany Zjednoczone (26)	zdrowe niemowlęta urodzone po 36 tyg. ciąży (249)	PCV-13: 2., 4., 6. i 12.-15. m.ż (122)	PCV-7: 2., 4., 6. i 12.-15. m.ż (127)	2., 4., 6. m.ż.: DTaP-HBV-IPV, Hib 12.-15. m.ż.: Hib	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A
Diez-Domingo 2013 <sup>35</sup>	Hiszpania (35)	zdrowe niemowlęta w 2. m.ż. (42-98 dni) (619)	PCV-13: 2., 4., 6. i 15. m.ż. (315)	PCV-7: 2., 4., 6. i 15. m.ż. (304)	2., 4. i 6. m.ż.: TaP, Hib, HBV i IPV 2., 4. i 15. m.ż.: MenC 12. m.ż.: MMR 15. m.ż.: DTaP, IPV, and Hib	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A
Esposito 2010 <sup>26</sup>	Włochy (9)	zdrowe niemowlęta w 3. m.ż., urodzone po 32 tyg. z masą > 2000g (606)	PCV-13: 3., 5. i 11. m.ż. (303)	PCV-7: 3., 5. i 11. m.ż (303)	3., 5. i 11. m.ż m.ż.: DTaP- HBV-IPV/Hib	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Intencja Schemat dawkowania (N)	Komparatorem Schemat dawkowania (N)	Szczepionki po dawkowane równolegle	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
Grimprel 2011 <sup>27</sup>	Francja (39)	zdrowe niemowlęta w 2. m.ż. (42-98 tyg.) (613)	PCV-13: 2., 3., 4. i 12. m.ż. (304)	PCV-7: 2., 3., i 4. m.ż. (309) a następnie PCV-7 (N=155) lub PCV-13 (N=144) w 12. m.ż	2., 3., 4. i 12. m.ż.: DTaP-Hib-IPV	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 2:1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A
Huang 2012 <sup>31</sup>	Taiwan (2)	zdrowe niemowlęta w wieku 42-98 dni (168)	PCV-13: 2., 4., 6. i 15. m.ż. (84)	PCV-7: 2., 4., 6. i 15. m.ż. (84)	2. i 4. m.ż.: DTaP, IPV, Hib 6. m.ż.: DTaP-IPV-Hib, HBV	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A
Kieninger 2010 <sup>24</sup>	Niemcy (56)	zdrowe niemowlęta w wieku 2 mies. (56-112 dni) (605)	PCV-13: 2., 3., 4. i 11.-12. m.ż. (302)	PCV-7: 2., 3., 4. i 11.-12. m.ż. (303)	2., 3., 4. i 11.-12. m.ż.m.ż.: DTaP-IPV-Hib-Hep B	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A
Kim 2013 <sup>32</sup>	Korea (6)	zdrowe niemowlęta w wieku 1 mies. (180)	PCV-13 + DTaP jednocześnie: 2., 4., 6. i 12. m.ż. (91)	PCV-7 + DTaP jednocześnie: 2., 4., 6. i 12. m.ż. (89)	7-21 dni po pierwszej dawce PCV: IPV, Hib 7-21 dni po 3. dawce PCV: HBV	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A
Martinón-Torres 2012 <sup>28</sup>	Hiszpania (23)	zdrowe niemowlęta w wieku 42-98 dni (449)	PCV-13: 2., 4., 6. i 15. m.ż. (223)	PCV-7: 2., 4., 6. i 15. m.ż. (226)	2., 4. i 15. m.ż.: MmCC. 2., 4., 6. i 15. m.ż.: DTaP-HBV-IPV/Hib. 12 m.ż.: MWR	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Intencja Schemat dawkowania (N)	Komparatora Schemat dawkowania (N)	Szczepionki po dawkowane równolegle	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
Payton 2013 <sup>36</sup>	Stany Zjednoczone (80)	zdrowe niemowlęta w 2. m.ż. (1712)	1. grupa: PCV-13 z serii 1. (489) 2. grupa: PCV-13 z serii 2. (488) 3. grupa: PCV-13 z serii przemysłowej (489) w każdym z ramion PCV-13 podawane w 2., 4., 6. i 12. m.ż.	PCV-7; 2., 4., 6. i 12. m.ż (246)	2., 4. i 6. m.ż.: DTaP-HBV-IPV, Hib 12.-15. m.ż.: MMR, ospa wietrzna, HAV	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 2:2:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A
Snapé 2010 <sup>29</sup>	Wielka Brytania (9)	zdrowe niemowlęta w wieku 6-14 tyg. (286)	PCV-13: 2., 4. i 12. m.ż. (141)	PCV-7: 2., 4. i 12. m.ż. (145)	2., 4. m.ż.: MenC 2., 3. i 4. m.ż.: DTaP-IPV-Hib 12. m.ż.: Hib-MenC	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A
Togashi 2015 <sup>37</sup>	Japonia (32)	zdrowe niemowlęta w 3.-6. m.ż. (551)	1. grupa: PCV-13+ DTaP trzy dawki, pierwsza 3.-6. m.ż., kolejne dwie co 4-8 tyg.; 12.-15. m.ż. dawka uzupełniająca (183) 2. grupa: DTaP (catch-up PCV-7) trzy dawki, pierwsza 3.-6. m.ż., kolejne dwie co 4-8 tyg.; 12.-15. m.ż. dawka uzupełniająca następująca po pojedynczym podaniu dawki PCV-7 (184)	PCV-7+ DTaP trzy dawki, pierwsza 3.-6. m.ż., kolejne dwie co 4-8 tyg.; 12.-15. m.ż. dawka uzupełniająca (184)	-	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby <sup>†</sup>	II A

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Intencja Schemat dawkowania (N)	Komparator Schemat dawkowania (N)	Szczepionki po dawkowane równolegle	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
Vanderkooi 2012 <sup>30</sup>	Kanada (11)	zdrowe niemowlęta w 2. m.ż. (wiek 42-98 dni) (603)	PCV-13: 2., 4., 6. i 12. m.ż. (300)	PCV-7: 2., 4., 6. i 12. m.ż. (303)	2., 4. i 6. m.ż.: Hib 2., 6. i 12. m.ż.: MmCC 12. m.ż.: MmAR, ospa wietrzna	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A
Weckx 2012 <sup>33</sup>	Brazylia (4)	zdrowe niemowlęta w 1. m.ż. (wiek 28-54 dni) (354)	PCV-13: 2., 4., 6. i 12. m.ż. (177)	PCV-7: 2., 4., 6. i 12. m.ż. (177)	2., 4., 6. i 12. m.ż.: DTwP-Hib, OPV 2. i 4. m.ż.: rotavirus 6. m.ż.: HBV	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A
Yeh 2010 <sup>23</sup>	Stany Zjednoczone (38)	zdrowe niemowlęta w wieku 2 mies. (42-98 dni) (666)	PCV-13: 2., 4., 6. i 12.-15. m.ż. (334)	PCV-7: 2., 4. 6. i 12.-15. m.ż. (332)	2., 4., 6. m.ż.: DTaP-HBV-IPV 12.-15. m.ż.: Hib, MmAR+ ospa wietrzna, Hib, HAV	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	II A
Zhu 2016 <sup>38</sup>	Chiny (4)**	zdrowe niemowlęta w wieku 2. mies. (42-77 dni) (1674**)	PCV-13: 3., 4., 5., i 12. m.ż. (478) lub 2., 4., 6., i 12. m.ż. (479) lub 3., 5., i 12. m.ż. (239)***	PCV-7: 3., 4., 5. i 12. m.ż. (478)	-	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 2:2:2:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	IIA

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Intencja Schemat dawkowania (N)	Komparatora Schemat dawkowania (N)	Szczepionki po dawane równolegle	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
<p>* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.<sup>8</sup></p> <p>† na podstawie informacji w dokumentacji FDA, str. 183189</p> <p>DTaP - szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa, czyli acelularna)</p> <p>DTwP - szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (pełnokomórkowa)</p> <p>HAV - szczepionka przeciwko zapaleniu wątroby typu A</p> <p>HBV - szczepionka przeciwko zapaleniu wątroby typu B</p> <p>Hib - szczepionka przeciwko Haemophilus influenzae typu B</p> <p>IPV - inaktywowana szczepionka przeciwko polio</p> <p>MenC - szczepionka przeciwko zapaleniu opon mózgowych i posocznicy wywołanym przez meningokoki grupy C</p> <p>MMR - szczepionka przeciwko odrze, śwince i różyczce</p> <p>MMnCC - skoniugowana szczepionka przeciwko meningokokom</p> <p>OPV - doustna szczepionka przeciwko polio</p> <p>‡ w grupie DTaP zastosowano otwarty schemat badania</p> <p>** w publikacji Zhu 2016 analizie wyników poddano 1435 dzieci, dane uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT01692886,</p> <p>*** porównanie stosowania PCV-13 z 2-dawkowym schematem szczepienia podstawowego opisano w oddzielnym artykule, nie uwzględniano tych wyników w niniejszej analizie</p>							

**Tab. 108. Cd. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych tylko do przeglądu bezpieczeństwa szczepionki PCV-13 w porównaniu z PCV-7 (badania bez punktów końcowych dotyczących skuteczności).**

Kod badania	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, ogółem (%)	Populacja bezpieczeństwa	Udział sponsora
Payton 2013	17,8	dzieci, które otrzymały $\geq$ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer
Diez-Domingo 2013	6,0**	dzieci, które otrzymały $\geq$ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer
Bryant 2010	8,4**	dzieci, które otrzymały $\geq$ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer
Esposito 2010	6,3	dzieci, które otrzymały $\geq$ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer
Grimpel 2011	10,0	dzieci, które otrzymały $\geq$ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer
Huang 2012	3,0*	dzieci, które otrzymały $\geq$ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer
Kieninger 2010	5,0	dzieci, które otrzymały $\geq$ 1 dawkę szczepionki	Pfizer
Kim 2013	4,4	dzieci, które otrzymały $\geq$ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer
Martinón-Torres 2012	6,8	dzieci, które otrzymały $\geq$ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer
Amdekar 2013	44,1	dzieci, które otrzymały $\geq$ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer
Togashi 2015	11,3	dzieci, które otrzymały $\geq$ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer
Snape 2010	10,1	dzieci, które otrzymały $\geq$ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer
Vanderkooi 2012	6,3	dzieci, które otrzymały $\geq$ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer
Weckx 2012	12,7	dzieci, które otrzymały $\geq$ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer
Yeh 2010	22,5	dzieci, które otrzymały $\geq$ 1 dawkę szczepionki	Wyeth/Pfizer
Zhu 2016	10,5	dzieci, które otrzymały $\geq$ 1 dawkę szczepionki	Pfizer
* dzieci, które otrzymały podstawowy cykl szczepień oraz dawkę przypominającą, które zostały poddane ocenie			
** oceniono na podstawie dokumentacji FDA, str. 183189			
** oceniono na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966			

## 8.20.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu bezpieczeństwa PCV-13 i PCV-7, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Wyniki oceny wiarygodności badań przedstawiono w Tab. 109.

**Tab. 109** Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań dotyczących bezpieczeństwa PCV-13 i PCV-7 włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie
Amdekar 201334	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie
Bryant 201025	niskie	niskie	nieznane	nieznane	niskie	niskie
Diez-Domingo 201335	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	niskie	niskie
Esposito 201026	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie
Grimprel 201127	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie
Huang 201231	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	niskie	niskie
Kieninger 201024	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Kim 201332	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie
Martín-Torres 201228	nieznane	nieznane	niskie	niskie	nieznane	niskie
Payton 201336	niskie	nieznane	niskie	nieznane	niskie	niskie
Snape 201029	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Togashi 201537	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	niskie	niskie
Vanderkooi 201230	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	niskie	niskie
Weckx 201233	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie
Yeh 201023	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Zhu 201638	niskie	nieznane	niskie	nieznane	niskie	niskie



## 8.20.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Zestawienie kryteriów włączenia i wyłączenia w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu bezpieczeństwa PCV-13 i PCV-7 zestawiono w Tab. 110. Kryteria te były zbliżone we wszystkich badaniach. Kwalifikowano niemowlęta w dobrym ogólnym stanie zdrowia, bez chorób przewlekłych i bez niedoborów immunologicznych. Poszczególne badania różniły się nieznacznie wiekiem kwalifikowanych dzieci (z reguły do 2. miesiąca życia). Wyjątek stanowi badanie Togashi 2015 do którego kwalifikowano dzieci w wieku odpowiednio od 3. do 6. miesiąca życia.

**Tab. 110 Kryteria włączenia i wykluczenia w randomizowanych badaniach dotyczących bezpieczeństwa PCV-13 i PCV-7 włączonych do analizy.**

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Amdekar 201334	zdrowie niemowlęta w wieku 6. tyg.	uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; reakcja anafilaktyczna na szczepionkę lub jakiegokolwiek składnik szczepionki w wywiadzie; przeciwwskazania do szczepienia badanymi szczepionkami.
Bryant 201025	zdrowe niemowlęta urodzone $\geq$ 36 tyg.	przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi lub szczepienie, z wyjątkiem pierwszej szczepionki przeciwko WZW typu B
Díez-Domingo 201335	zdrowe niemowlęta w wieku 2 mies.	uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; jakikolwiek przeciwwskazanie do szczepienia; niedobory immunologiczne; inwazyjne zakażenie pneumokokowe lub wirusem grypy typu B w wywiadzie; ciężkie zaburzenia przewlekłe jak ciężkie wady wrodzone lub zaburzenia neurologiczne; napady drgawkowe w wywiadzie; przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi lub globulin gamma.
Esposito 201026	zdrowe niemowlęta w wieku 3 mies., urodzone $\geq$ 32 tyg. cięży z masą > 2000 g.	uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; krwawienia lub skazy krwotoczne, związane z wydłużeniem czasu krwawienia, które były przeciwwskazaniem do podania szczepionki domięśniowo; niedobory immunologiczne; inwazyjne zakażenie pneumokokowe lub wirusem grypy typu B w wywiadzie; wady wrodzone lub zaburzenia chroniczne; napady drgawkowe, w tym drgawki gorączkowe w wywiadzie lub zaburzenia neurologiczne; przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi lub globulin gamma.
Grimprel 201127	zdrowe niemowlęta w wieku 2 mies.	uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; jakikolwiek przeciwwskazania do szczepienia; niedobory immunologiczne;

		inwazyjne zakażenie pneumokokowe lub wirusem grypy typu B w wywiadzie; ciężkie zaburzenia przewlekłe jak ciężkie wady wrodzone lub zaburzenia neurologiczne; napady drgawkowe w wywiadzie; przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi lub globulin gamma.
Huang 201231	zdrowe niemowlęta w wieku 42-98 dni, które otrzymały szczepienie przeciwko WZW typu B po urodzeniu i w 1. m.ż.	uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; jakikolwiek przeciwwskazanie do szczepienia; niedobory immunologiczne; inwazyjne zakażenie pneumokokowe w wywiadzie; ciężkie wady wrodzone, ciężkie zaburzenia przewlekłe; przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi lub globulin gamma.
Kieninger 201024	zdrowe niemowlęta w wieku 2 mies.	uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; jakikolwiek przeciwwskazanie do szczepienia; niedobory immunologiczne; inwazyjne zakażenie pneumokokowe lub wirusem grypy typu B w wywiadzie; ciężkie zaburzenia przewlekłe jak ciężkie wady wrodzone lub zaburzenia neurologiczne; napady drgawkowe w wywiadzie; przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi lub globulin gamma.
Kim 201332	zdrowe niemowlęta, zaszczepione przeciwko WZW typu B po urodzeniu i w 1. m.ż.	uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki; zaburzenia krzepnięcia krwi lub warunki sprzyjające wydłużeniu czasu krwawienia, które są przeciwwskazaniem do wstrzyknięcia domięśniowego; niedobory immunologiczne; inwazyjne zakażenie pneumokokowe w wywiadzie; ciężkie wady rozwojowe lub zaburzenia przewlekłe; przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi lub globulin gamma.
Martinón-Torres 201228	zdrowie niemowlęta w wieku 42-98 dni.	uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; przeciwwskazania do szczepienia badanymi szczepionkami; niedobory immunologiczne; inwazyjne zakażenie pneumokokowe w wywiadzie lub ciężkie zaburzenia przewlekłe; przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi lub globulin gamma w tym immunoglobulin przedwko WZW typu B lub przeciwciał monoklonalnych.
Payton 201336	zdrowe niemowlęta w wieku 2 mies.	uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; reakcja anafilaktyczna na szczepionkę lub jakikolwiek składnik szczepionki w wywiadzie;

		<p>przeciwwskazania do szczepienia badanymi szczepionkami;  zaburzenia krzepnięcia krwi lub warunki sprzyjające wydłużeniu czasu krwawienia, które są przeciwwskazaniem do wstrzyknięcia domięśniowego;  niedobory immunologiczne;  inwazyjne zakażenie pneumokokowe w wywiadzie;  ciężkie wady rozwojowe lub zaburzenia przewlekłe;  znaczące zaburzenia neurologiczne lub napady drgawkowe w wywiadzie w tym drgawki gorączkowe w wywiadzie;  przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi lub globulin gamma.</p>
Snape 201029	zdrowe niemowlęta w wieku 6-14 tyg.	<p>uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami;  uprzednie reakcje anafilaktyczne na szczepienie;  posocznica wywołana przez <i>S. pneumoniae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i> lub <i>Haemophilus influenzae</i> typu b w wywiadzie;  poważne lub przewlekłe problemy zdrowotne w tym niedobory immunologiczne;  otrzymana transfuzja krwi.</p>
Togashi 201537	zdrowe niemowlęta w wieku 3-6 mies.	<p>uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami;  reakcja anafilaktyczna na szczepionkę lub jakikolwiek składnik szczepionki w wywiadzie;  zaburzenia krzepnięcia krwi będące przeciwwskazaniem do wstrzyknięcia domięśniowego;  inwazyjne zakażenie pneumokokowe w wywiadzie.</p>
Vanderkooi 201230	zdrowie niemowlęta w wieku 2 mies.	<p>Na podstawie dokumentacji FDA:*  uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami;  reakcja anafilaktyczna na szczepionkę lub jakikolwiek składnik szczepionki w wywiadzie;  przeciwwskazania do szczepienia badanymi szczepionkami;  zaburzenia krzepnięcia krwi lub warunki sprzyjające wydłużeniu czasu krwawienia, które są przeciwwskazaniem do wstrzyknięcia domięśniowego;  niedobory immunologiczne;  inwazyjne zakażenie pneumokokowe lub wirusem grypy typu B lub zakażenie wirusem odry, świnki, różyczki lub ospy w wywiadzie;  ciężkie wady rozwojowe lub zaburzenia przewlekłe;  znaczące zaburzenia neurologiczne lub napady drgawkowe w wywiadzie w tym drgawki gorączkowe w wywiadzie;  przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi lub globulin gamma.</p>
Weckx 201233	zdrowe niemowlęta w wieku 1 mies.	<p>uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami;</p>

		<p>przeciwwskazania do szczepienia badanymi szczepionkami;  zaburzenia krzepnięcia krwi będące przeciwwskazaniem do wstrzyknięcia domięśniowego;  niedobory immunologiczne;  inwazyjne zakażenie pneumokokowe w wywiadzie;  ciężkie wady rozwojowe lub zaburzenia przewlekłe;  znaczące zaburzenia neurologiczne lub napady drgawkowe;  przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi lub globulin gamma.</p>
Yeh 201023	zdrowe niemowlęta w wieku 2 mies.	<p>uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami z wyjątkiem szczepienia przeciwko WZW typu B;  przeciwwskazania do szczepienia badanymi szczepionkami;  niedobory immunologiczne;  inwazyjne zakażenie pneumokokowe lub wirusem grypy typu B lub zakażenie wirusem odry, świnki, różyczki lub ospy w wywiadzie;  ciężkie wady rozwojowe lub zaburzenia przewlekłe;  napady drgawkowe w wywiadzie;  przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi lub globulin gamma.</p>
Zhu 201638	zdrowe niemowlęta w wieku od 42 do 77 dni (ok. 2 mies.)	<p>uprzednie szczepienie szczepionkami przeciw pneumokokom;  nieprawidłowości laboratoryjne, które mogłyby zwiększyć ryzyko związane z udziałem w badaniu lub zakłócić interpretację wyników badania w tym:  uprzednia reakcja anafilaktyczna, skaza krwotoczna lub przedłużone krwawienie;  niedobory immunologiczne;  udokumentowana choroba pneumokokowa;  napady padaczkowe lub znaczne zaburzenia neurologiczne w wywiadzie;  przyjmowanie jakiegokolwiek preparatu krwi lub globulin gamma, z wyłączeniem immunoglobuliny przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.</p>

## 8.20.4 Populacja

Badania dotyczące bezpieczeństwa PCV-13 i PCV-7 nie różniły się pod względem rasy szczepionych dzieci (Tab. 111). Do większości badań włączono dzieci rasy białej z wyjątkiem badań Huang 2012, Kim 2013 i Zhu 2016, które przeprowadzono z udziałem dzieci wyłącznie rasy azjatyckiej. Średnia wieku dzieci w momencie otrzymania pierwszej dawki/włączenia do badania wyniosła w większości badań 2 mies. z wyjątkiem badania Togashi 2015, w którym średnia ta wyniosła 4,1 mies. Ponadto zaobserwowano nieznacznie większy udział dzieci płci męskiej w badaniach Kieninger 2010, Weckx 2012 i Snape 2010 w grupie PCV-7 w porównaniu do grupy PCV-13 (o 8% - 10%).

Tab. 111 Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do oceny bezpieczeństwa PCV-13 i PCV-7.

Badanie	Grupa	N	płeć męska n (%)	Średni wiek w momencie po- dania 1. dawki; mies. (SD)	Średnia masa w momencie włączenia, kg (SD)	Rasa			
						Biała %	Azjatycka %	Czarna %	Inna %
Payton 2013 <sup>36</sup>	PCV-13, gr.1	489	295 (53,0)	2,2* (0,3)	5,3** (0,7)	80,6	1,8	12,3	5,3
	PCV-13, gr.2	488	260 (53,3)	2,2* (0,3)	5,3** (0,7)	83,0	0,8	10,0	6,1
	PCV-13, gr.3	489	275 (56,2)	2,2* (0,3)	5,4** (0,8)	79,6	2,0	11,9	6,5
	PCV-7	246	131 (53,3)	2,2* (0,3)	5,4** (0,8)	85,8	1,2	8,5	4,5
Diez-Domingo 2013 <sup>35</sup>	PCV-13	315	167 (53,0)	2,1 (0,5)	5,3 (0,7)	99,0	0	0,3	0,6
	PCV-7	304	152 (50,0)	2,1 (0,5)	5,2 (0,7)	99,7	0	0,3	0
Bryant 2010 <sup>25</sup>	PCV-13	121	63 (52,1)	9,2 tyg, (1,4)	-	57,0	0,8	28,1	5,0
	PCV-7	12	67 (53,2)	9,1 tyg,(1,2)	-	60,3	0,0	26,2	8,7
Yeh 2010 <sup>23</sup>	PCV-13	252†	129 (51,2)	-	5,2** (b.d.)	69,4	2,4	20,6	7,5
	PCV-7	252†	146 (57,9)	-	5,3** (b.d.)	71,0	2,0	18,3	8,3
	PCV-13	239†	124 (52)	12,4 (0,4)	-	72,0	3,0	19	6,0
	PCV-7	223†	134 (60)	12,4 (0,4)	-	73,0	3,0	15	9,0
Kieninger 2010 <sup>24</sup>	PCV-13	285	143 (50,2)	2,6 (0,5)	5,7 (0,8)	96,5	1,1	0,4	2,1
	PCV-7	279	163 (58,4)	2,6, (0,5)	5,7 (0,9)	96,8	1,1	0,4	1,8
Esposito 2010 <sup>26</sup>	PCV-13	303	164 (54,1)	2,9* (0,3)	5,7 (0,7)	94,1	0,3	0,7	4,9
	PCV-7	303	170 (56,1)	2,9* (0,3)	5,7 (0,7)	94,1	0,7	0,0	5,3

Badanie	Grupa	N	płeć męska n (%)	Średni wiek w momencie po- dania 1. dawki; mies. (SD)	Średnia masa w momencie włączenia, kg (SD)	Rasa			
						Biała %	Azjatycka %	Czarna %	Inna %
Grimprel 2011 <sup>27</sup>	PCV-13	304	135 (44,4)	2,1* (0,5)	5,2 (0,7)	94,4	-	4,7	-
	PCV-7	309	145 (46,9)	2,1* (0,5)		93,2	-		-
Huang 2012 <sup>31</sup>	PCV-13	84	44 (52,4)	2,2* (b.d.)	5,6 (b.d.)	-	100	-	-
	PCV-7	84	37 (44,0)	2,3* (b.d.)	5,5 (b.d.)	-	100	-	-
Weckx 2012 <sup>33</sup>	PCV-13	163	74 (45,4)	2,2 (0,2)	4,2 (0,6)	87,1	0,6	4,9	7,4
	PCV-7	162	86 (53,1)	2,2 (0,2)	4,2 (0,6)	84,0	1,2	6,2	8,6
Kim 2013 <sup>32</sup>	PCV-13	91	46 (50,5)	2,1* (1,7-3,1)	6,0 (4,6-8,7)	-	100	-	-
	PCV-7	89	50 (56,2)	2,1* (1,5-2,9)	5,8 (3,9-7,3)	-	100	-	-
Martínón-Torres 2012 <sup>28</sup>	PCV-13	223	227 (50,5)	2,0 (1,3-3,4)	-	99,1	-	-	-
	PCV-7	226			-		-	-	-
Snape 2010 <sup>29</sup>	PCV-13	141	79 (56,0)	2,1* (0,3)	-	-	-	-	-
	PCV-7	145	65 (46,8)	2,1* (0,3)	-	-	-	-	-
Vanderkooi 2012 <sup>30</sup>	PCV-13	300	307 (51,0)	-	-	83,7	3,0	3,0	10,0
	PCV-7	303		-	-				
Amdekar 2013 <sup>34</sup>	PCV-13	354	367 (52,0)	1,7* (bd)	4,3 (bd)	-	100	-	-
	PCV-7	355				-		-	-
Togashi 2015 <sup>37^^</sup>	PCV-13	183	96 (52,5)	4,1* (0,97)	-	-	-	-	-
	PCV-7	184	93 (50,5)	4,1* (0,97)	-	-	-	-	-
Zhu 2016 <sup>38</sup>	PCV-13 [3.,4.,5.+12.-mies.]^	446	233 (52,2)	3,1 (0,4)	-	-	100	-	-
	PCV-13 [2.,4.,6.+12.-mies.]^	440	232 (52,7)	2,0 (0,3)	-	-	100	-	-
	PCV-7 [3.,4.,5.+12.mies.]^	446	252 (56,5)	3,1 (0,4)	-	-	100	-	-

Badanie	Grupa	N	płeć męska n (%)	Średni wiek w momencie po- dania 1. dawki; mies. (SD)	Średnia masa w momencie włączenia, kg (SD)	Rasa			
						Biała %	Azjatycka %	Czarna %	Inna %
* wiek w momencie włączenia do badania ** SE ^ schemat dawkowania szczepionki ^^ uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT01200368 † populacja dzieci poddanych ocenie, które otrzymały trzy pierwsze dawki szczepionki ‡ populacja dzieci poddanych ocenie, które otrzymały dawkę przypominającą szczepionki †† wartość przeliczona z funtów na kilogramy									



## 8.20.5 Bezpieczeństwo PCV-13 vs. PCV-7

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

### 8.20.5.1 Zdarzenia niepożądane ogółem w okresie okołoszczepionkowym

Poniżej zestawiono informacje dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz zdarzeń niepożądanych (AE) bez względu na rodzaj zaburzeń. Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących SAE i AE w publikacjach informacje te uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov). W przypadku badania Yeh 2010 informacje te uzupełniono na podstawie raportu FDA.<sup>190</sup>

SAE oraz AE raportowano w większości badań w następujących okresach:

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

#### 8.20.5.1.1 Ciężkie zdarzenia niepożądane

W Tab. 112 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których raportowano przynajmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane bez względu na rodzaj zaburzenia. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego pomiędzy badanymi grupami w każdym z analizowanych okresów (Ryc. 95).

**Tab. 112. Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-7: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.**

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
w trakcie podstawowego cyklu szczepień									
Am dekar 2013	8	353	2,3	6	353	1,7	0,589	0,90 (0,71; 1,15) p=0,40	-
Bryant 2010	9	120	7,5	9	126	7,1	0,914		
Diez-Domingo 2013**	16	314	5,1	16	300	5,3	0,895		
Grimprel 2011	5	304	1,6	5	309	1,6	0,979		
Huang 2012	4	83	4,8	4	84	4,8	0,986		
Kieninger 2010	12	300	4,0	10	303	3,3	0,647		
Kim 2013	8	89	9,0	9	89	10,1	0,799		
Payton 2013†	53	1542	3,4	15	244	6,1	0,040		

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Snape 2010	1	139	0,7	3	139	2,2	0,314		
Togashi 2015*	5	183	2,7	8	183	4,4	0,397		
Vanderkooi 2012	5	300	1,7	5	303	1,7	0,987		
Weckx 2012	10	163	6,1	10	163	6,1	1,000		
Yeh 2010	17	332	5,1	16	331	4,8	0,865		
w okresie od 1 mies. po podstawowym cyklu szczepień do otrzymania dawki uzupełniającej									
Amdekar 2013	8	353	2,3	11	353	3,1	0,485	1,07 (0,84; 1,36) p=0,60	
Diez-Domingo 2013**	16	314	5,1	16	300	5,3	0,895		
Grimprel 2011	8	290	2,8	5	299	1,7	0,370		
Huang 2012	12	83	14,5	9	84	10,7	0,466		
Kieninger 2010	21	300	7,0	23	303	7,6	0,780		
Kim 2013	9	88	10,2	12	89	13,5	0,503		
Payton 2013†	25	1445	1,7	3	244	1,2	0,571		
Snape 2010	5	139	3,6	2	139	1,4	0,251		
Togashi 2015*	13	183	6,6	15	183	8,2	0,694		
Vanderkooi 2012	11	299	3,7	7	301	2,3	0,331		
Weckx 2012	10	163	6,1	5	162	3,1	0,190		
Yeh 2010	5	332	1,5	7	330	2,1	0,553		
w okresie do 1 mies. po otrzymaniu dawki uzupełniającej									
Amdekar 2013	4	198	2,0	1	200	0,5	0,173	0,91 (0,54; 1,51) p=0,71	
Bryant 2010	1	86	1,2	0	103	0,0	0,273		
Diez-Domingo 2013**	3	291	1,0	1	284	0,4	0,328		
Grimprel 2011	2	273	0,7	0	152	0,0	0,290		
Huang 2012	0	80	0,0	3	84	3,6	0,088		
Kieninger 2010	3	300	1,0	4	303	1,3	0,714		
Kim 2013	3	84	3,6	3	88	3,4	0,954		
Payton 2013†	9	1210	0,7	1	208	0,5	0,675		
Snape 2010	1	131	0,8	2	122	1,6	0,520		
Togashi 2015*	0	162	0,0	4	162	2,5	0,044		
Vanderkooi 2012	2	286	0,7	2	280	0,7	0,983		
Weckx 2012	2	155	1,3	3	156	1,9	0,657		
Yeh 2010	3	267	1,1	4	258	1,6	0,670		
w okresie do 6 mies. po otrzymaniu dawki uzupełniającej									
Bryant 2010	4	86	4,7	1	103	1,0	0,116	1,11 (0,74; 1,65) p=0,62	
Diez-Domingo 2013**	3	312	1,0	6	299	2,0	0,284		
Grimprel 2011	6	267	2,2	1	150	0,7	0,228		
Kieninger 2010	11	300	3,7	14	303	4,6	0,557		
Payton 2013†	21	1443	1,5	7	244	2,9	0,110		
Snape 2010	2	138	1,4	0	139	0,0	0,154		
Vanderkooi 2012	7	299	2,3	3	301	1,0	0,198		
Yeh 2010	9	330	2,7	5	329	1,5	0,282		

\* uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT01200368

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

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



### 8.20.5.1.2 Zdarzenia niepożądane ogółem

W Tab. 113 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których raportowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane bez względu na rodzaj zaburzenia. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 w każdym z analizowanych okresów (Ryc. 96).

**Tab. 113. Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-7: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.**

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
w trakcie podstawowego cyklu szczepień									
Amdekar 2013*	330	353	93,5	316	353	89,5	0,059	0,98 (0,95; 1,00) p=0,09	-
Bryant 2010	104	120	86,7	110	126	87,3	0,882		
Diez-Domingo 2013**	151	314	48,1	156	300	52,0	0,333		
Grimprel 2011	142	304	46,7	162	309	52,4	0,157		
Huang 2012	60	83	72,3	67	84	79,8	0,258		
Kieninger 2010	220	299	73,6	225	300	75,0	0,691		
Kim 2013	78	88	88,6	75	89	84,3	0,396		
Martinón-Torres 2012	103	223	46,2	129	226	57,1	0,021		
Payton 2013†	1203	1452	82,9	207	244	84,8	0,444		
Snape 2010	111	138	80,4	105	139	75,5	0,326		
Togashi 2015***	147	183	80,3	160	183	87,4	0,065		
Vanderkooi 2012	273	300	91,0	279	303	92,1	0,634		
Weckx 2012	140	163	85,9	140	162	86,4	0,890		
Yeh 2010	276	332	83,1	264	331	79,8	0,264		
w okresie od 1 mies. po podstawowym cyklu szczepień do otrzymania dawki uzupełniającej									
Amdekar 2013*	5	353	1,4	9	353	2,5	0,280	0,92 (0,79; 1,07) p=0,28	-
Diez-Domingo 2013**	7	314	2,2	10	300	3,3	0,405		
Grimprel 2011	12	290	4,1	11	299	3,7	0,774		
Huang 2012	11	83	13,3	16	84	19,0	0,309		
Kieninger 2010	13	299	4,3	25	300	8,3	0,045		
Kim 2013	18	88	20,5	19	89	21,3	0,884		
Payton 2013†	88	1445	6,1	11	244	4,5	0,331		
Snape 2010	9	138	6,5	8	139	5,8	0,790		
Togashi 2015***	20	183	10,9	27	183	14,7	0,274		
Vanderkooi 2012	20	299	6,7	16	301	5,3	0,479		
Weckx 2012	18	163	11,0	12	162	7,4	0,258		
Yeh 2010	95	267	35,6	101	258	39,1	0,398		
w okresie do 1 mies. po otrzymaniu dawki uzupełniającej									
Amdekar 2013*	98	198	49,5	98	200	49,0	0,921	1,02 (0,97; 1,08) p=0,40	-
Bryant 2010	33	86	38,4	51	103	49,5	0,125		
Diez-Domingo 2013**	124	291	42,6	110	284	38,7	0,344		
Grimprel 2011	125	272	46,0	64	152	42,1	0,444		
Huang 2012	21	80	26,3	23	84	27,4	0,870		

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Kieninger 2010	152	289	52,6	143	284	50,4	0,591		
Kim 2013	28	84	33,3	36	88	40,9	0,304		
Payton 2013†	771	1210	63,7	128	208	61,5	0,546		
Snape 2010	72	130	55,4	61	122	50,0	0,392		
Togashi 2015***	104	162	64,2	99	162	61,1	0,566		
Vanderkooi 2012	199	286	69,6	193	280	68,9	0,867		
Weckx 2012	84	155	54,2	86	156	55,1	0,869		
w okresie do 6 mies. po otrzymaniu dawki uzupełniającej									
Bryant 2010	20	86	23,3	33	103	32,0	0,181	0,87 (0,62; 1,21) p=0,42	-
Diez-Domingo 2013**	3	312	1,0	2	299	0,7	0,688		
Grimprel 2011	2	267	0,7	2	150	1,3	0,557		
Kieninger 2010	11	287	3,8	8	287	2,8	0,484		
Payton 2013†	37	1443	2,6	9	244	3,7	0,319		
Snape 2010	1	138	0,7	1	139	0,7	0,996		
Vanderkooi 2012	6	299	2,0	4	301	1,3	0,517		
* uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00452790									
** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966									
*** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT01200368									
† uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00444457									

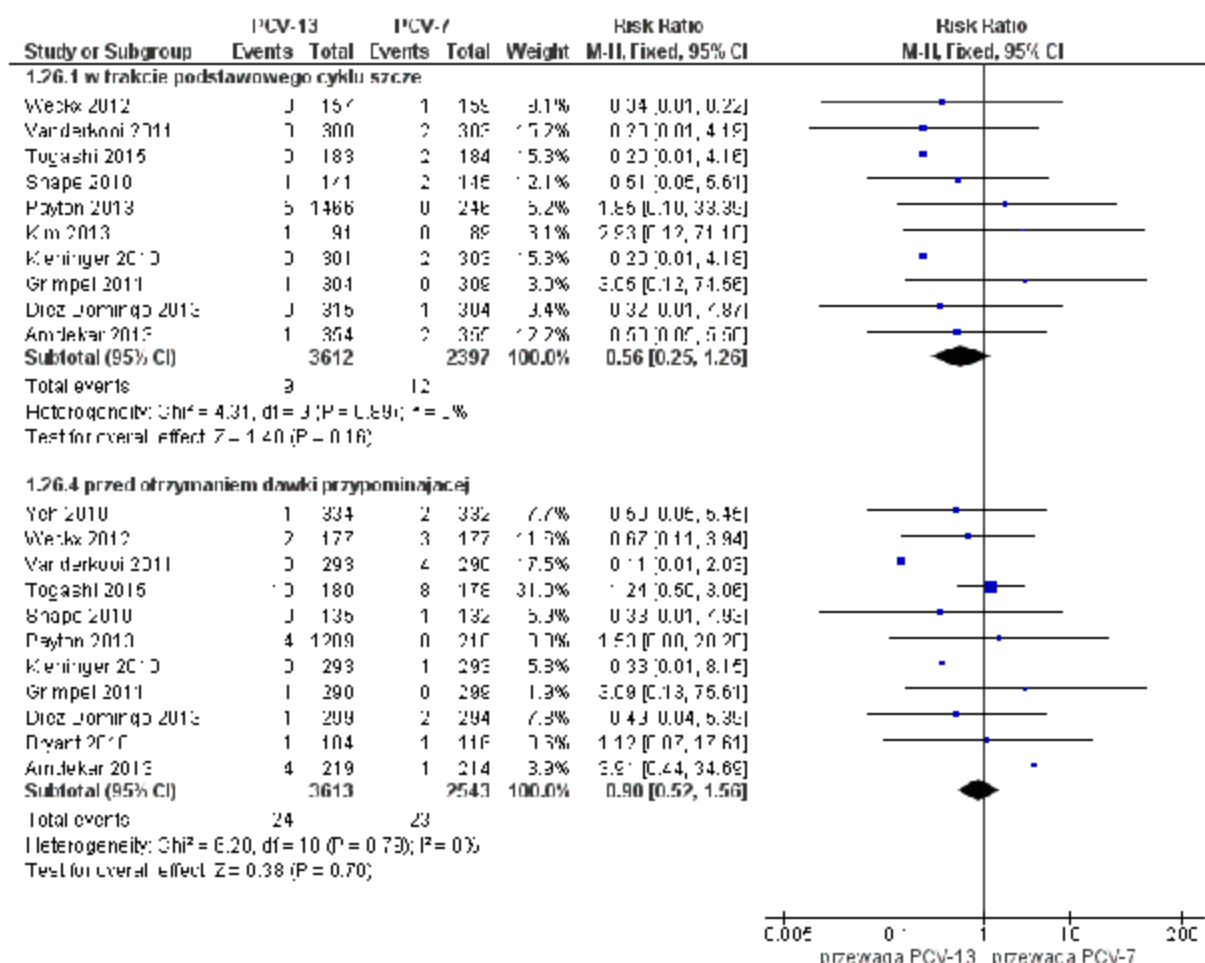


**8.20.5.1.3 Niemowlęta wycofane z badania z powodu zdarzeń niepożądanych**

W Tab. 114 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, które wycofano z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wycofania z badania z powodu AE pomiędzy badanymi grupami w każdym z analizowanych okresów (Ryc. 97).

**Tab. 114. Pacjenci wycofani z badania z powodu zdarzeń niepożądanych po podaniu PCV-13 vs PCV-7. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.**

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
niemowlęta wycofane z badania w trakcie podstawowego cyklu szczepień									
Amdekar 2013	1	354	0,3	2	355	0,6	0,565	0,56 (0,25; 1,26) p=0,16	-
Diez-Domingo 2013**	0	315	0	1	304	0,3	0,308		
Grimprel 2011	1	304	0,3	0	309	0,0	0,313		
Kieninger 2010	0	301	0,0	2	303	0,7	0,158		
Kim 2013	1	91	1,1	0	89	0,0	0,321		
Payton 2013†	5	1466	0,3	0	246	0,0	0,359		
Snape 2010	1	141	0,7	2	145	1,4	0,578		
Togashi 2015***	0	183	0,0	2	184	1,1	0,157		
Vanderkooi 2012	0	300	0,0	2	303	0,7	0,159		
Weckx 2012	0	157	0,0	1	159	0,6	0,320		
niemowlęta wycofane z badania przed otrzymaniem dawki przypominającej									
Amdekar 2013	4	219	1,8	1	214	0,5	0,186	0,90 (0,52; 1,56) p=0,70	-
Bryant 2010	1	104	1,0	1	116	0,9	0,938		
Diez-Domingo 2013**	1	299	0,3	2	294	0,7	0,553		
Grimprel 2011	1	290	0,3	0	299	0,0	0,310		
Kieninger 2010	0	293	0,0	1	293	0,3	0,317		
Payton 2013†	4	1289	0,3	0	218	0,0	0,410		
Snape 2010	0	135	0,0	1	132	0,8	0,311		
Togashi 2015***	10	180	3,3	8	178	4,5	0,646		
Vanderkooi 2012	0	293	0,0	4	290	1,4	0,044		
Weckx 2012	2	177	1,1	3	177	1,7	0,652		
Yeh 2010	1	334	0,3	2	332	0,6	0,559		
** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966									
*** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT01200368									
† uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00444457									

**Ryc. 97** Metaanaliza pacjentów wycofanych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7. Miara wyników: ryzyko względne.

#### 8. 20. 5. 1. 4 Zgony

Zgony raportowano w czterech badaniach: Payton 2013, Amdekar 2013, Diez-Domingo 2013 i Weckx 2012. Odsetki zgonów nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy badanymi grupami (Tab. 115). Metaanaliza czterech badań nie wykazała istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia tego zdarzenia pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 (Ryc. 98). Należy zwrócić uwagę, że żaden ze zgonów jakie wystąpiły w badaniach klinicznych szczepionki PCV-13 nie był wiązany przez badaczy z podaniem szczepionki.

**Tab. 115.** Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-7: zgony. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

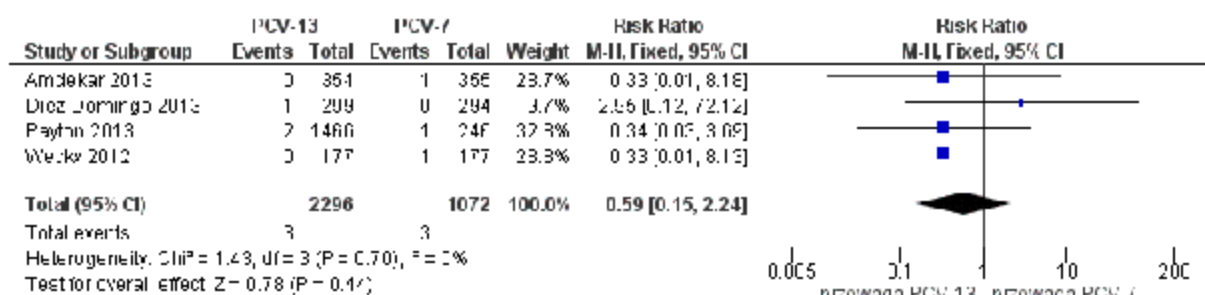
Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Amdekar 2013	0	354	0,0	1	355	0,3	0,318	0,59 (0,15; 2,24) p=0,44	-
Diez-Domingo 2013**	1	299	0,3	0	294	0	0,321		
Payton 2013†	2	1466	0,1	1	246	0,4	0,349		
Weckx 2012	0	177	0,0	1	177	0,6	0,317		

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

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



**Ryc. 98 Metaanaliza zgonów w trakcie badań klinicznych PCV-13 vs PCV-7. Miara wyników: ryzyko względne.**



## 8.20.5.2 Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji

### 8.20.5.2.1 Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji

W Tab. 116 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji w zależności od dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 po każdej dawce szczepionki (Ryc. 99).

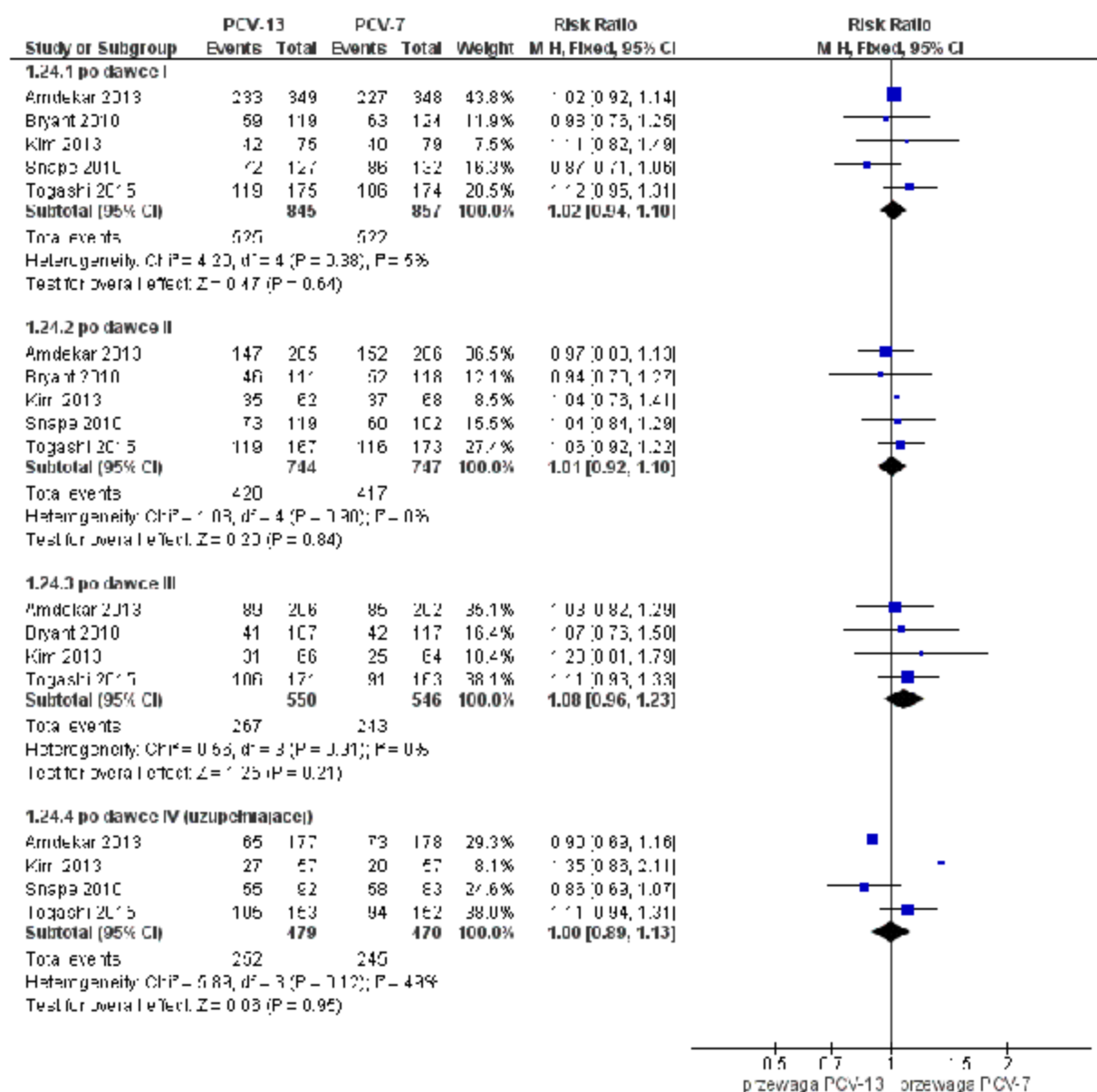
**Tab. 116. Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7, w zależności od kolejności dawki. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.**

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji - po 1. dawce									
Amdekar 2013	233	349	66,8	227	348	65,2	0,669	1,20 (0,94; 1,10) p=0,64	-
Bryant 2010*	59	119	49,6	63	124	50,8	0,848		
Kim 2013	42	75	56,0	40	79	50,6	0,505		
Snape 2010	72	127	56,7	86	132	65,2	0,163		
Togashi 2015**	119	175	68,0	106	174	60,9	0,167		
jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji - po 2. dawce									
Amdekar 2013	147	285	51,6	152	286	53,1	0,708	1,01 (0,92; 1,10) p=0,84	-
Bryant 2010*	46	111	41,4	52	118	44,1	0,688		
Kim 2013	35	62	56,5	37	68	54,4	0,815		
Snape 2010	73	119	61,3	60	102	58,8	0,703		
Togashi 2015**	119	167	71,3	116	173	67,1	0,401		
jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji - po 3. dawce									
Amdekar 2013	89	206	43,2	85	202	42,1	0,818	1,08 (0,96; 1,23) p=0,21	-
Bryant 2010*	41	107	38,3	42	117	35,9	0,708		
Kim 2013	31	66	47,0	25	64	39,1	0,363		
Togashi 2015**	106	171	62,0	91	163	55,8	0,253		
jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji - po 4. dawce (przypominającej)									
Amdekar 2013	65	177	36,7	73	178	41,0	0,407	1,00 (0,89; 1,13) p=0,95	-
Kim 2013	27	57	47,4	20	57	35,1	0,183		
Snape 2010	55	92	59,8	58	83	69,9	0,163		

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Togashi 2015**	105	153	68,6	94	152	61,8	0,213		

\* uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00205803  
\*\* uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT01200368

Ryc. 99 Metaanaliza występowania jakichkolwiek miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7. Miara wyników: ryzyko względne.



#### 8.20.5.2.2 Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji bez względu na stopień nasilenia

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

**8.20.5.2.2.1 Zaczerwienie**

W Tab. 117 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpiło zaczerwienie bez względu na nasilenie w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia zaczerwienia w miejscu iniekcji pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 po każdej dawce szczepionki (Ryc. 100).

**Tab. 117. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: zaczerwienie. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.**

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
zaczerwienie - po dawce 1.									
Am dekar 2013	42	333	12,6	45	339	13,3	0,798	0,95 (0,88; 1,03) p=0,25	
Bryant 2010	25	119	21,0	24	124	19,4	0,748		
Diez-Domingo 2013**	56	255	22,0	48	251	19,1	0,430		
Esposito 2010	78	302	25,8	80	302	26,5	0,853		
Grimprel 2011	114	256	44,5	122	260	46,9	0,586		
Huang 2012	20	77	26,0	20	76	26,3	0,962		
Kieninger 2010	75	266	28,2	99	272	36,4	0,042		
Kim 2013	27	72	37,5	22	75	29,3	0,294		
Martinón-Torres 2012	30	197	15,2	30	199	15,1	0,966		
Payton 2013	240	1067	22,5	41	180	22,8	0,933		
Snape 2010	27	122	22,1	50	126	39,7	0,003		
Togashi 2015*	100	171	58,5	96	172	55,8	0,618		
Vanderkooi 2012	30	270	11,1	40	275	14,5	0,231		
Weckx 2012	15	145	10,3	21	156	13,5	0,405		
Yeh 2010	72	202	35,6	72	223	32,3	0,465		
Zhu 2016	43	948	4,5	19	472	4,0	0,657		
zaczerwienie - po dawce 2.									
Am dekar 2013	38	275	13,8	50	280	17,9	0,193	0,96 (0,90; 1,04) p=0,31	
Bryant 2010	18	111	16,2	21	118	17,8	0,751		
Diez-Domingo 2013**	72	211	34,1	67	217	30,9	0,473		
Esposito 2010	93	296	31,4	99	288	34,4	0,447		
Grimprel 2011	126	236	53,4	140	241	58,1	0,301		
Huang 2012	12	70	17,1	13	74	17,6	0,946		
Kieninger 2010	85	247	34,4	118	252	46,8	0,005		
Kim 2013	20	61	32,8	25	65	38,5	0,506		
Martinón-Torres 2012	43	181	23,8	36	180	20,0	0,388		
Payton 2013	280	838	33,4	46	153	30,1	0,418		
Snape 2010	42	107	39,3	40	99	40,4	0,866		
Togashi 2015*	104	166	62,7	104	168	61,9	0,888		
Vanderkooi 2012	47	258	18,2	47	257	18,3	0,983		
Weckx 2012	13	137	9,5	18	145	12,4	0,433		

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Yeh 2010	70	155	45,2	62	164	37,8	0,182		
Zhu 2016	31	948 <sup>^</sup>	3,3	13	472 <sup>^</sup>	2,8	0,597		
zaczerwienie - po dawce 3.									
Amdekar 2013	20	192	10,4	19	195	9,7	0,826	0,97 (0,89; 1,05) p=0,40	
Bryant 2010	19	107	17,8	23	117	19,7	0,716		
Diez-Domingo 2013**	63	203	31,0	69	198	34,8	0,416		
Grimprel 2011	126	226	55,8	132	223	59,2	0,461		
Huang 2012	12	66	18,2	9	65	13,8	0,499		
Kieninger 2010	83	238	34,9	92	231	39,8	0,268		
Kim 2013	19	63	30,2	16	61	26,2	0,627		
Martinón-Torres 2012	46	172	26,7	39	172	22,7	0,382		
Payton 2013	307	814	37,7	54	137	39,4	0,704		
Togashi 2015*	90	168	53,6	83	162	51,2	0,671		
Vanderkooi 2012	40	244	16,4	45	253	17,8	0,680		
Weckx 2012	14	134	10,4	19	134	14,2	0,353		
Yeh 2010	64	131	48,9	59	118	50,0	0,857		
Zhu 2016	19	948 <sup>^</sup>	2,0	9	472 <sup>^</sup>	1,9	0,901		
zaczerwienie - po dawce 4. (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	26	174	14,9	25	176	14,2	0,845	1,00 (0,93; 1,08) p=0,97	
Bryant 2010	21	85	24,7	19	100	19	0,347		
Diez-Domingo 2013**	65	159	40,9	60	146	41,1	0,970		
Esposito 2010	105	287	36,6	102	282	36,2	0,918		
Grimprel 2011	125	187	66,8	64	106	60,4	0,266		
Huang 2012	9	65	13,8	9	70	12,9	0,866		
Kieninger 2010	93	196	47,4	103	184	56,0	0,096		
Kim 2013	15	52	28,8	12	54	22,2	0,434		
Martinón-Torres 2012	51	170	30,0	39	169	23,1	0,149		
Payton 2013	319	749	42,6	64	121	52,9	0,034		
Snape 2010	33	85	38,8	39	73	53,4	0,066		
Togashi 2015*	92	148	62,2	87	152	57,2	0,385		
Vanderkooi 2012	40	204	19,6	36	216	16,7	0,434		
Weckx 2012	17	128	13,3	11	128	8,6	0,230		
Yeh 2010	56	103	54,4	57	87	65,5	0,119		
Zhu 2016	34	948 <sup>^</sup>	3,6	10	472 <sup>^</sup>	2,1	0,133		
* uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT01200368									
** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966									
<sup>^</sup> analizie bezpieczeństwa poddano dzieci, które przyjęły ≥1 dawkę szczepionki									



### 8.20.5.2.2.2 Obrzęk

W Tab. 118 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpił obrzęk bez względu na nasilenie w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 po każdej z dawek szczepionki (Ryc. 101).

**Tab. 118. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: obrzęk. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.**

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
obrzęk - po dawce 1.									
Amdekar 2013	73	339	21,5	77	342	22,5	0,758	1,05 (0,96 ; 1,16) p=0,28	-
Diez-Domingo 2013**	48	252	19,0	36	254	14,2	0,141		
Esposito 2010	57	302	18,9	59	302	19,5	0,836		
Grimprel 2011	105	254	41,3	99	256	38,7	0,539		
Kieninger 2010	75	266	28,2	54	263	20,5	0,040		
Kim 2013	14	71	19,7	18	73	24,7	0,476		
Martinón-Torres 2012	26	196	13,3	29	200	14,5	0,722		
Payton 2013	195	1055	18,5	32	176	18,2	0,924		
Snape 2010	30	121	24,8	37	126	29,4	0,419		
Togashi 2015*	69	168	41,1	60	168	35,7	0,313		
Weckx 2012	20	145	13,8	23	156	14,7	0,814		
Yeh 2010	55	201	27,4	51	216	23,6	0,379		
Zhu 2016	45	948		26	472		0,535		
obrzęk - po dawce 2.									
Amdekar 2013	58	281	20,6	52	278	18,7	0,565	1,00 (0,91; 1,09) p=0,95	-
Diez-Domingo 2013**	58	206	28,2	49	212	23,1	0,238		
Esposito 2010	73	296	24,7	83	288	28,8	0,256		
Grimprel 2011	113	226	50,0	128	235	54,5	0,337		
Kieninger 2010	65	244	26,6	85	242	35,1	0,043		
Kim 2013	22	62	35,5	18	63	28,6	0,407		
Martinón-Torres 2012	40	182	22,0	26	177	14,7	0,075		
Payton 2013	207	818	25,3	25	141	17,7	0,052		
Snape 2010	32	106	30,2	32	93	34,4	0,525		
Togashi 2015*	77	160	48,1	87	171	50,9	0,617		
Weckx 2012	17	137	12,4	20	145	13,8	0,731		
Yeh 2010	44	141	31,2	43	146	29,5	0,747		
Zhu 2016	31	948		17	472		0,745		
obrzęk - po dawce 3.									
Amdekar 2013	34	198	17,2	27	195	13,8	0,363	1,03 (0,93; 1,14) p=0,61	-
Diez-Domingo 2013**	56	203	27,6	51	181	28,2	0,897		
Grimprel 2011	105	217	48,4	112	219	51,1	0,565		

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Kieninger 2010	59	226	26,1	64	224	28,6	0,557		
Kim 2013	18	65	27,7	14	60	23,3	0,577		
Martinón-Torres 2012	40	171	23,4	34	170	20,0	0,447		
Payton 2013	205	775	26,5	39	128	30,5	0,343		
Togashi 2015*	72	164	43,9	59	157	37,6	0,249		
Weckx 2012	20	134	14,9	13	134	9,7	0,193		
Yeh 2010	44	116	37,9	38	103	36,9	0,874		
Zhu 2016	20	948 <sup>^</sup>	2,11	9	472 <sup>^</sup>	1,91	0,799		
obrząk - po dawce 4. (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	34	173	19,7	31	176	17,6	0,625	1,97 (0,88; 1,06) p=0,49	
Diez-Domingo 2013**	51	153	33,3	43	140	30,7	0,631		
Esposito 2010	82	287	28,6	77	282	27,3	0,736		
Grimpel 2011	99	185	53,5	57	99	57,6	0,512		
Kieninger 2010	70	190	36,8	77	176	43,8	0,178		
Kim 2013	11	49	22,4	10	53	18,9	0,655		
Martinón-Torres 2012	45	169	26,6	31	168	18,5	0,073		
Payton 2013	220	698	31,5	48	110	43,6	0,012		
Snape 2010	25	83	30,1	27	68	39,7	0,217		
Togashi 2015*	73	149	49,0	66	144	45,8	0,588		
Weckx 2012	15	128	11,7	13	128	10,2	0,689		
Yeh 2010	40	91	44,0	37	73	50,7	0,391		
Zhu 2016	34	948 <sup>^</sup>	3,59	16	472 <sup>^</sup>	3,39	0,850		
* uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT01200368									
** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966									
<sup>^</sup> analizie bezpieczeństwa poddano dzieci, które przyjęły $\geq 1$ dawkę szczepionki									





### 8.20.5.2.2.3 Tkliwość

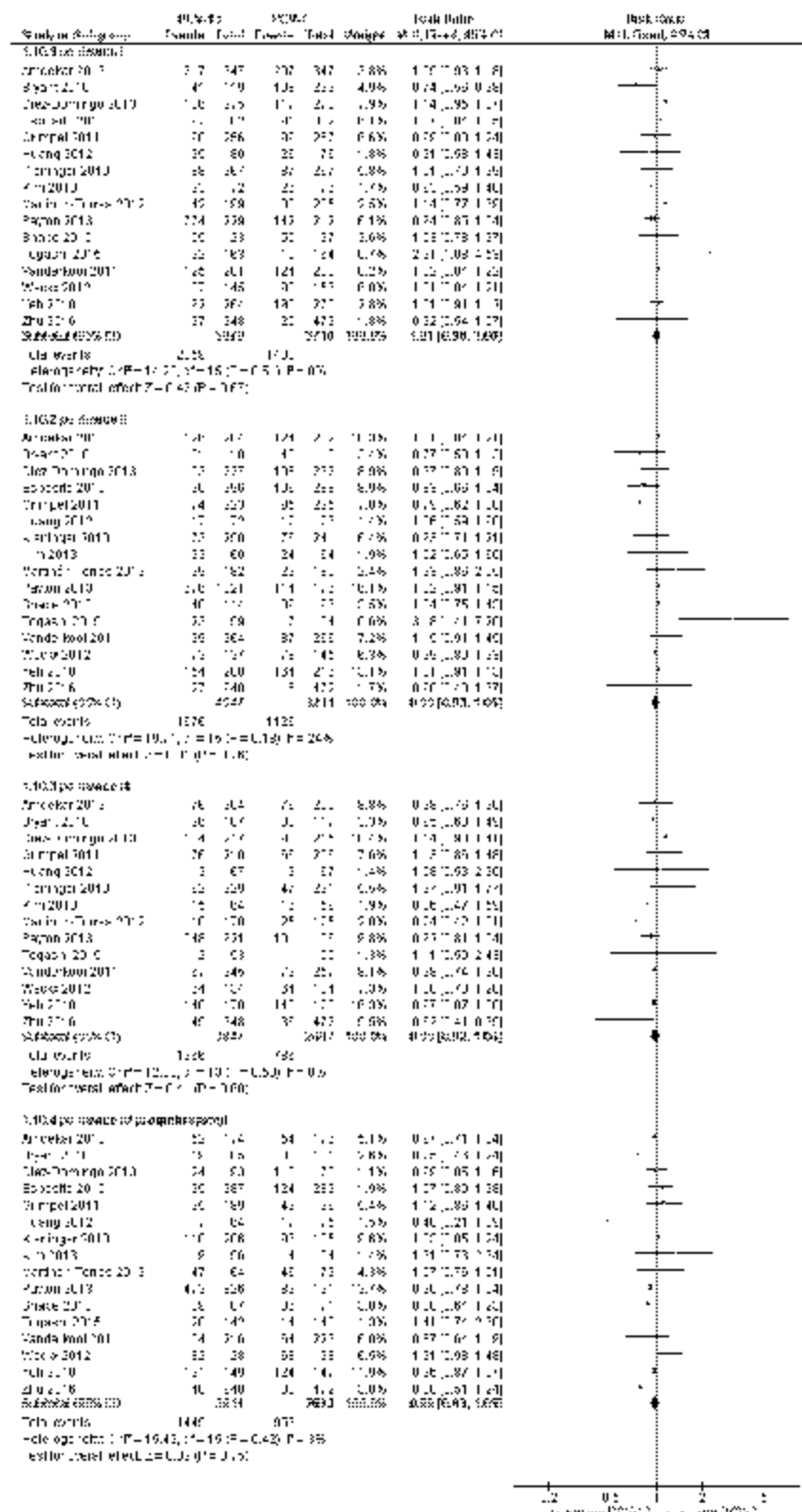
W Tab. 119 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpiła tkliwość w miejscu iniekcji bez względu na nasilenie w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia tkliwości w miejscu iniekcji pomiędzy grupą PCV-13 a PCV-7 po każdej dawce szczepionki (Ryc. 102).

**Tab. 119. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: tkliwość. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.**

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
tkliwość - po dawce 1.									
Am dekar 2013	217	347	62,5	207	347	59,7	0,436	1,01 (0,96; 1,06) p=0,67	-
Bryant 2010	41	119	34,5	54	124	43,5	0,146		
Diez-Domingo 2013**	136	275	49,5	117	270	43,3	0,152		
Esposito 2010	97	302	32,1	91	302	30,1	0,598		
Grimprel 2011	98	256	38,3	99	257	38,5	0,955		
Huang 2012	25	80	31,3	26	76	34,2	0,694		
Kieninger 2010	88	267	33,0	87	267	32,6	0,927		
Kim 2013	23	72	31,9	26	76	34,2	0,770		
Martinón-Torres 2012	42	199	21,1	38	205	18,5	0,517		
Payton 2013	774	1229	63,0	142	212	67,0	0,263		
Snape 2010	55	123	44,7	55	127	43,3	0,823		
Togashi 2015*	22	163	13,5	10	164	6,1	0,024		
Vanderkooi 2012	125	281	44,5	124	283	43,8	0,873		
Weckx 2012	87	145	60,0	93	156	59,6	0,946		
Yeh 2010	192	264	72,7	195	270	72,2	0,896		
Zhu 2016	37	948	3,9	20	472	4,2	0,762		
tkliwość - po dawce 2.									
Am dekar 2013	126	284	44,4	124	282	44,0	0,925	0,99 (0,93; 1,05) p=0,76	-
Bryant 2010	31	110	28,2	43	118	36,4	0,183		
Diez-Domingo 2013**	103	227	45,4	108	232	46,6	0,800		
Esposito 2010	90	296	30,4	106	288	36,8	0,102		
Grimprel 2011	74	223	33,2	95	225	42,2	0,048		
Huang 2012	17	72	23,6	17	76	22,4	0,857		
Kieninger 2010	73	250	29,2	76	241	31,5	0,574		
Kim 2013	23	60	38,3	24	64	37,5	0,924		
Martinón-Torres 2012	39	182	21,4	29	180	16,1	0,195		
Payton 2013	676	1021	66,2	114	176	64,8	0,710		
Snape 2010	48	114	42,1	39	96	40,6	0,828		
Togashi 2015*	23	159	14,5	7	154	4,5	0,003		
Vanderkooi 2012	99	264	37,5	87	266	32,7	0,248		
Weckx 2012	73	137	53,3	78	145	53,8	0,932		

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Yeh 2010	154	200	77,0	164	216	75,9	0,796		
Zhu 2016	27	948 <sup>^</sup>	2,8	15	472 <sup>^</sup>	3,2	0,730		
tkliwość - po dawce 3.									
Amdekar 2013	76	204	37,3	76	200	38,0	0,877	0,99 (0,92; 1,06) p= 0,68	-
Bryant 2010	26	107	24,3	30	117	25,6	0,817		
Diez-Domingo 2013**	104	217	47,9	90	215	41,9	0,205		
Grimprel 2011	76	210	36,2	66	206	32,0	0,372		
Huang 2012	13	67	19,4	12	67	17,9	0,825		
Kieninger 2010	62	229	27,1	47	221	21,3	0,151		
Kim 2013	15	64	23,4	16	59	27,1	0,639		
Martinón-Torres 2012	18	170	10,6	25	175	14,3	0,299		
Payton 2013	548	921	59,5	101	156	64,7	0,216		
Togashi 2015*	12	153	7,8	11	155	7,1	0,803		
Vanderkooi 2012	67	245	27,3	72	257	28,0	0,867		
Weckx 2012	64	134	47,8	64	134	47,8	1,000		
Yeh 2010	140	178	78,7	140	173	80,9	0,596		
Zhu 2016	45	948 <sup>^</sup>	4,7	36	472 <sup>^</sup>	7,6	0,027		
tkliwość - po dawce 4. (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	52	174	29,9	54	176	30,7	0,871	0,99 (0,93; 1,05) p= 0,75	-
Bryant 2010	19	85	22,4	30	101	29,7	0,257		
Diez-Domingo 2013**	124	193	64,2	110	170	64,7	0,928		
Esposito 2010	135	287	47,0	124	282	44,0	0,463		
Grimprel 2011	95	189	50,3	43	96	44,8	0,382		
Huang 2012	7	64	10,9	17	75	22,7	0,068		
Kieninger 2010	110	206	53,4	96	185	51,9	0,766		
Kim 2013	19	56	33,9	14	54	25,9	0,360		
Martinón-Torres 2012	47	164	28,7	46	172	26,7	0,695		
Payton 2013	473	826	57,3	83	131	63,4	0,189		
Snape 2010	39	87	44,8	36	71	50,7	0,462		
Togashi 2015*	20	142	14,1	14	140	10,0	0,292		
Vanderkooi 2012	54	216	25,0	64	223	28,7	0,382		
Weckx 2012	82	128	64,1	68	128	53,1	0,076		
Yeh 2010	121	149	81,2	124	147	84,4	0,474		
Zhu 2016	48	948 <sup>^</sup>	5,1	30	472 <sup>^</sup>	6,4	0,314		
* uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT01200368									
** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966									
<sup>^</sup> analizie bezpieczeństwa poddano dzieci, które przyjęły $\geq 1$ dawkę szczepionki									

**Ryc. 102** Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: tklliwość jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne.



#### 8.20.5.2.2.4 Stwardnienie

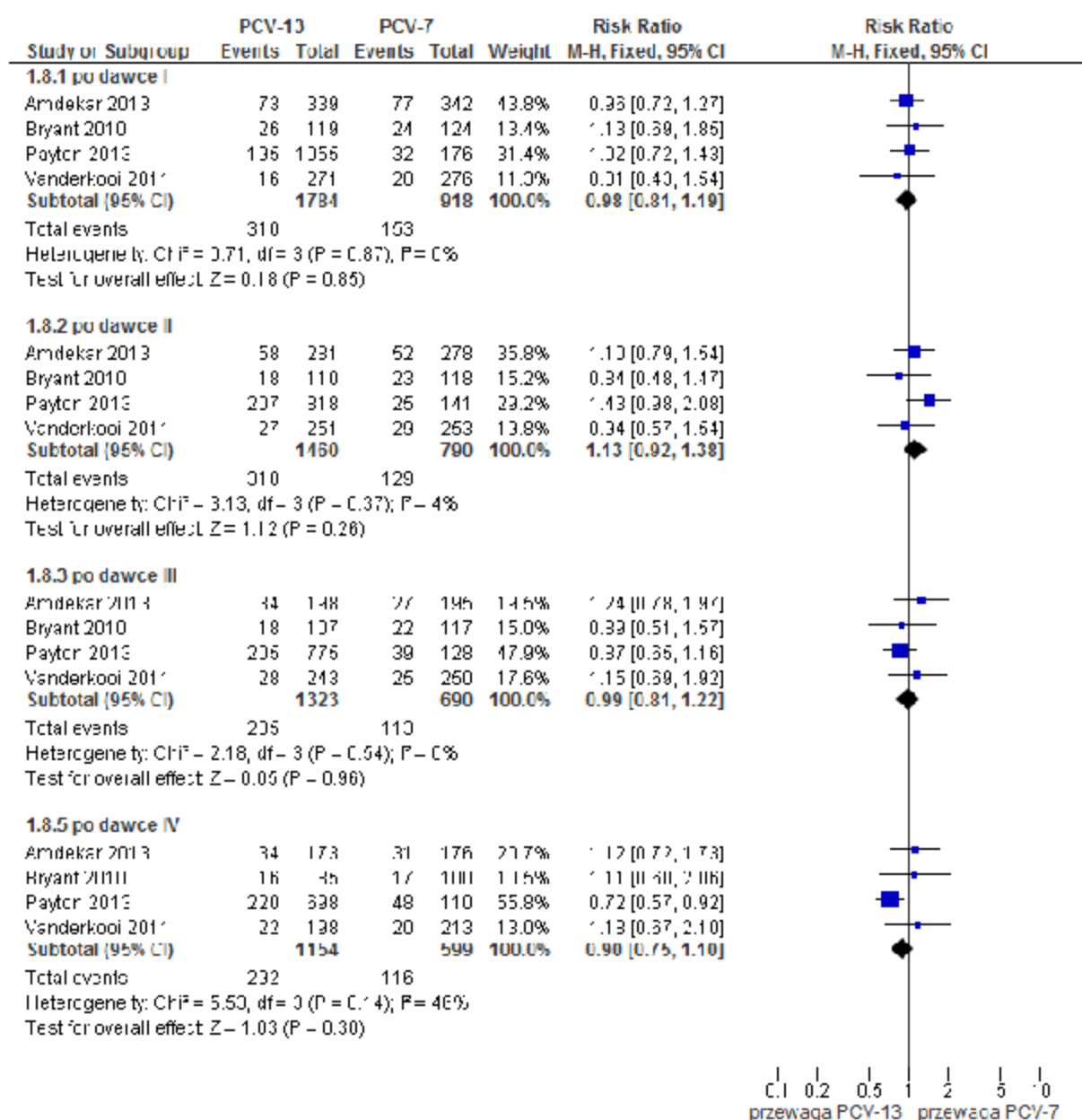
W Tab. 120 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpiło stwardnienie w miejscu iniekcji bez względu na nasilenie w zależności od przyjętej dawki szczepionki.

Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia stwardnienia w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 po każdej dawce szczepionki (Ryc. 103/Ryc. 103).

**Tab. 120. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stwardnienie. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.**

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
stwardnienie - po dawce 1.									
Amdekar 2013	73	339	21,5	77	342	22,5	0,758	0,98 (0,81; 1,19) p=0,85	-
Bryant 2010	26	119	21,8	24	124	19,4	0,631		
Payton 2013	195	1055	18,5	32	176	18,2	0,924		
Vanderkooi 2012	16	271	5,9	20	276	7,2	0,527		
stwardnienie - po dawce 2.									
Amdekar 2013	58	281	20,6	52	278	18,7	0,565	1,13 (0,81; 1,38) p=0,26	-
Bryant 2010	18	110	16,4	23	118	19,5	0,539		
Payton 2013	207	818	25,3	25	141	17,7	0,052		
Vanderkooi 2012	27	251	10,8	29	253	11,5	0,801		
stwardnienie - po dawce 3.									
Amdekar 2013	34	198	17,2	27	195	13,8	0,363	0,99 (0,81; 1,22) p= 0,96	-
Bryant 2010	18	107	16,8	22	117	18,8	0,699		
Payton 2013	205	775	26,5	39	128	30,5	0,343		
Vanderkooi 2012	28	243	11,5	25	250	10,0	0,585		
stwardnienie - po dawce 4. (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	34	173	19,7	31	176	17,6	0,625	0,90 (0,75; 1,10) p=0,30	-
Bryant 2010	16	85	18,8	17	100	17	0,747		
Payton 2013	220	698	31,5	48	110	43,6	0,012		
Vanderkooi 2012	22	198	11,1	20	213	9,4	0,565		

**Ryc. 103. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stwardnienie jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne.**



### 8.20.5.2.3 Zdarzenie niepożądane w miejscu iniekcji umiarkowanego lub ciężkiego stopnia

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

#### 8.20.5.2.3.1 Zaczerwienie

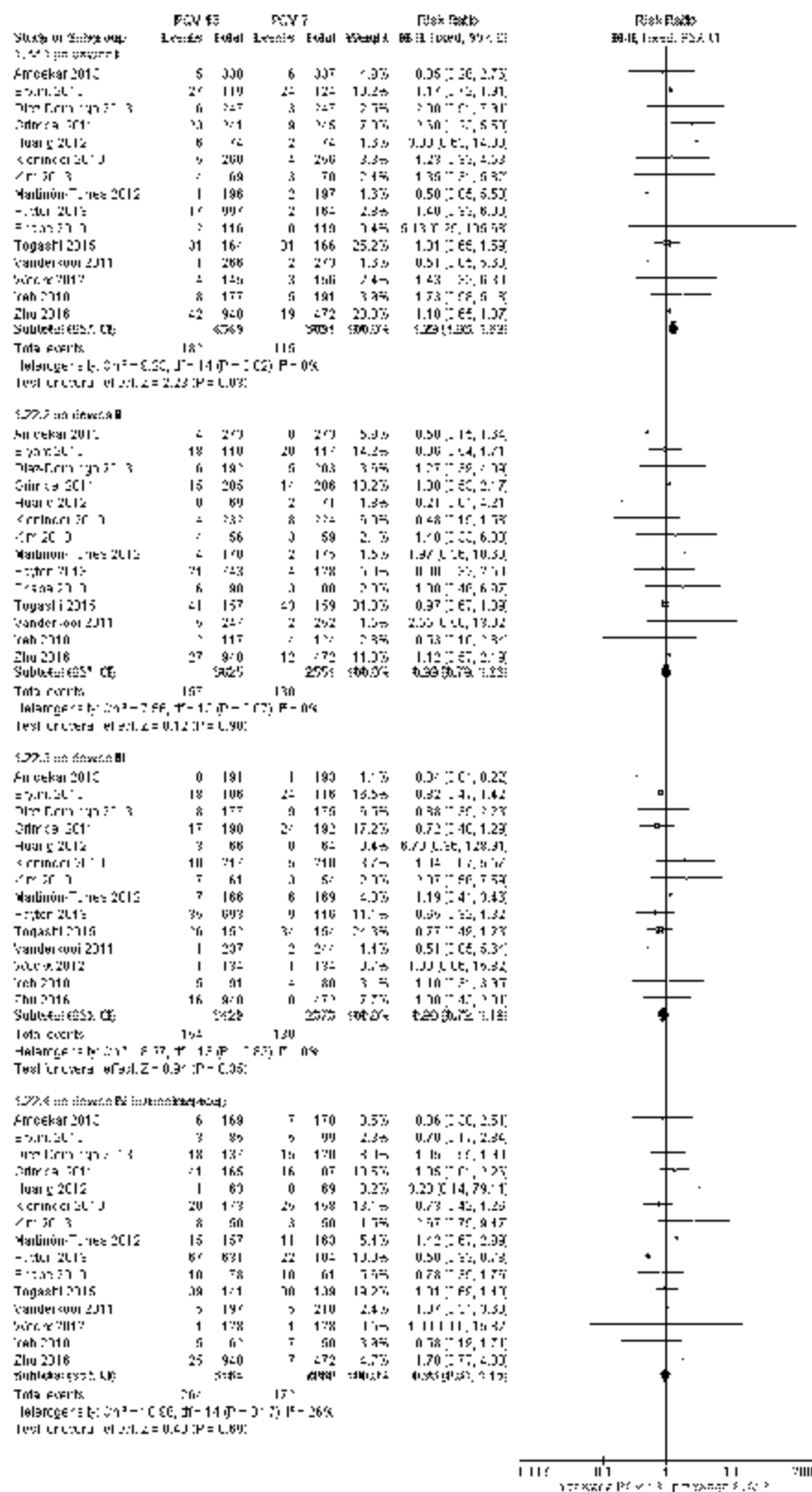
W Tab. 121 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których w miejscu iniekcji wystąpiło zaczerwienie stopnia umiarkowanego lub ciężkiego w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała istotnie większe ryzyko wystąpienia zaczerwienienia stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po dawce 1. w grupie PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-7 (Ryc. 104).

**Tab. 121. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: zaczerwienienie. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.**

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
zaczerwienienie - po dawce 1.									
Amdekar 2013	5	330	1,5	6	337	1,8	0,788	1,29 (1,03; 1,62) p= 0,03	0,01 (0,00; 0,02) p=0,02
Bryant 2010	27	119	22,7	24	124	19,4	0,523		
Diez-Domingo 2013**	6	247	2,4	3	247	1,2	0,313		
Grimprel 2011	23	241	9,5	9	245	3,7	0,009		
Huang 2012	6	74	8,1	2	74	2,7	0,146		
Kieninger 2010	5	260	1,9	4	256	1,6	0,754		
Kim 2013	4	69	5,8	3	70	4,3	0,684		
Martinón-Torres 2012	1	196	0,5	2	197	1,0	0,565		
Payton 2013	17	997	1,7	2	164	1,2	0,650		
Snape 2010	2	116	1,7	0	119	0	0,150		
Togashi 2015*	31	164	18,9	31	166	18,7	0,958		
Vanderkooi 2012	1	266	0,4	2	273	0,7	0,578		
Weckx 2012	4	145	2,8	3	156	1,9	0,631		
Yeh 2010	8	177	4,5	5	191	2,6	0,323		
Zhu 2016	42	948	4,4	19	472	4,03	0,723		
zaczerwienienie - po dawce 2.									
Amdekar 2013	4	273	1,5	8	273	2,9	0,243	0,99 (0,79; 1,23) p=0,90	-
Bryant 2010	18	110	16,4	20	117	17,1	0,883		
Diez-Domingo 2013**	6	192	3,1	5	203	2,5	0,689		
Grimprel 2011	15	205	7,3	14	206	6,8	0,837		
Huang 2012	0	69	0	2	71	2,8	0,160		
Kieninger 2010	4	232	1,7	8	224	3,6	0,218		
Kim 2013	4	56	7,1	3	59	5,1	0,645		
Martinón-Torres 2012	4	178	2,2	2	175	1,1	0,422		
Payton 2013	21	743	2,8	4	128	3,1	0,852		
Snape 2010	6	98	6,1	3	88	3,4	0,389		
Togashi 2015*	41	157	26,1	43	159	27	0,852		
Vanderkooi 2012	5	247	2	2	252	0,8	0,243		
Yeh 2010	2	117	1,7	4	124	3,2	0,450		
Zhu 2016	27	948	2,8	12	472	2,5	0,740		
zaczerwienienie - po dawce 3.									
Amdekar 2013	0	191	0	1	193	0,5	0,319	0,90 (0,72; 1,12) p=0,35	-
Bryant 2010	18	106	17	24	116	20,7	0,481		
Diez-Domingo 2013**	8	177	4,5	9	175	5,1	0,785		
Grimprel 2011	17	190	8,9	24	192	12,5	0,262		
Huang 2012	3	66	4,5	0	64	0	0,084		

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Kieninger 2010	10	217	4,6	5	210	2,4	0,211		
Kim 2013	7	61	11,5	3	54	5,6	0,261		
Martinón-Torres 2012	7	166	4,2	6	169	3,6	0,752		
Payton 2013	35	693	5,1	9	116	7,8	0,234		
Togashi 2015*	26	152	17,1	34	154	22,1	0,273		
Vanderkooi 2012	1	237	0,4	2	244	0,8	0,580		
Weckx 2012	1	134	0,7	1	134	0,7	1,000		
Yeh 2010	5	91	5,5	4	80	5,0	0,885		
Zhu 2016	16	948 <sup>^</sup>	1,7	8	472 <sup>^</sup>	1,7	0,992		
zaczewienie - po dawce 4. (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	6	169	3,6	7	170	4,1	0,786	0,96 (0,81; 1,15) p=0,69	-
Bryant 2010	3	85	3,5	5	99	5,1	0,614		
Diez-Domingo 2013**	18	137	13,1	15	120	12,5	0,879		
Grimprel 2011	41	165	24,8	16	87	18,4	0,244		
Huang 2012	1	63	1,6	0	69	0	0,293		
Kieninger 2010	20	173	11,6	25	158	15,8	0,258		
Kim 2013	8	50	16	3	50	6	0,110		
Martinón-Torres 2012	15	157	9,6	11	163	6,7	0,358		
Payton 2013	67	631	10,6	22	104	21,2	0,002		
Snape 2010	10	78	12,8	10	61	16,4	0,551		
Togashi 2015*	39	141	27,7	38	139	27,3	0,952		
Vanderkooi 2012	5	197	2,5	5	210	2,4	0,919		
Weckx 2012	1	128	0,8	1	128	0,8	1,000		
Yeh 2010	5	62	8,1	7	50	14	0,313		
Zhu 2016	25	948 <sup>^</sup>	2,64	7	472 <sup>^</sup>	1,5	0,167		
* uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT01200368									
** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966									
<sup>^</sup> analizie bezpieczeństwa poddano dzieci, które przyjęły ≥1 dawkę szczepionki									

Ryc. 104 Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: zaostrzenie stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względné.





### 8.20.5.2.3.2 Obrzęk

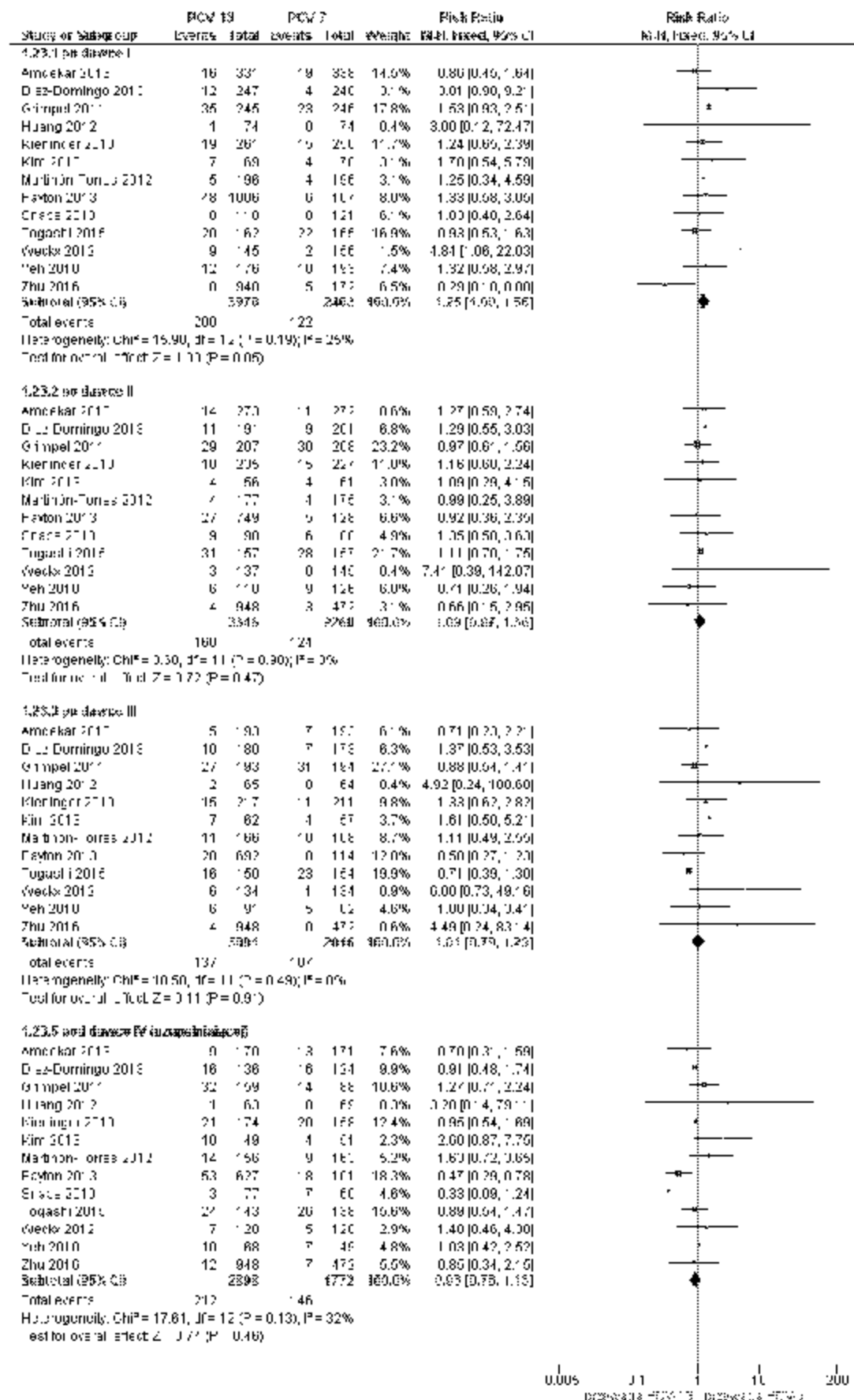
W Tab. 122 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których w miejscu iniekcji wystąpił obrzęk stopnia umiarkowanego lub ciężkiego w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego lub ciężkiego pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 po każdej dawce szczepionki (Ryc. 105).

**Tab. 122. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: obrzęk. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.**

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
obrzęk - po dawce 1.									
Amdekar 2013	16	331	4,8	19	338	5,6	0,647	1,25 (1,00; 1,56) p=0,05	0,01 (0,00; 0,02) p=0,05
Diez-Domingo 2013**	12	247	4,9	4	248	1,6	0,041		
Grimprel 2011	35	245	14,3	23	246	9,3	0,090		
Huang 2012	1	74	1,4	0	74	0	0,316		
Kieninger 2010	19	261	7,3	15	256	5,9	0,515		
Kim 2013	7	69	10,1	4	70	5,7	0,333		
Martinón-Torres 2012	5	196	2,6	4	196	2	0,736		
Payton 2013	48	1006	4,8	6	167	3,6	0,501		
Snape 2010	8	118	6,8	8	121	6,6	0,959		
Togashi 2015*	20	162	12,3	22	165	13,3	0,790		
Weckx 2012	9	145	6,2	2	156	1,3	0,023		
Yeh 2010	12	176	6,8	10	193	5,2	0,507		
Zhu 2016	8	948	0,8	5	472	1,1	0,020		
obrzęk - po dawce 2.									
Amdekar 2013	14	273	5,1	11	272	4,0	0,545	1,09 (0,87; 1,36) p=0,47	-
Diez-Domingo 2013**	11	191	5,8	9	201	4,5	0,564		
Grimprel 2011	29	207	14	30	208	14,4	0,904		
Kieninger 2010	18	235	7,7	15	227	6,6	0,661		
Kim 2013	4	56	7,1	4	61	6,6	0,900		
Martinón-Torres 2012	4	177	2,3	4	175	2,3	0,987		
Payton 2013	27	749	3,6	5	128	3,9	0,867		
Snape 2010	9	98	9,2	6	88	6,8	0,554		
Togashi 2015*	31	157	19,7	28	157	17,8	0,665		
Weckx 2012	3	137	2,2	0	145	0	0,073		
Yeh 2010	6	118	5,1	9	126	7,1	0,504		
Zhu 2016	4	948	0,4	3	472	0,6	0,588		
obrzęk - po dawce 3.									
Amdekar 2013	5	193	2,6	7	193	3,6	0,558	1,01 (0,79; 1,29) p=0,91	-
Diez-Domingo 2013**	10	180	5,6	7	173	4	0,508		
Grimprel 2011	27	193	14	31	194	16	0,583		

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Huang 2012	2	65	3,1	0	64	0	0,157		
Kieninger 2010	15	217	6,9	11	211	5,2	0,462		
Kim 2013	7	62	11,3	4	57	7	0,421		
Martinón-Torres 2012	11	166	6,6	10	168	6	0,800		
Payton 2013	28	692	4	8	114	7	0,155		
Togashi 2015*	16	150	10,7	23	154	14,9	0,266		
Weckx 2012	6	134	4,5	1	134	0,7	0,055		
Yeh 2010	6	91	6,6	5	82	6,1	0,894		
Zhu 2016	4	948 <sup>^</sup>	0,4	0	472 <sup>^</sup>	0	0,158		
obrząk - po dawce 4. (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	9	170	5,3	13	171	7,6	0,386	0,93 (0,76; 1,13) p=0,46	-
Diez-Domingo 2013**	16	136	11,8	16	124	12,9	0,780		
Grimprel 2011	32	159	20,1	14	88	15,9	0,415		
Huang 2012	1	63	1,6	0	69	0	0,293		
Kieninger 2010	21	174	12,1	20	158	12,7	0,871		
Kim 2013	10	49	20,4	4	51	7,8	0,070		
Martinón-Torres 2012	14	156	9	9	163	5,5	0,233		
Payton 2013	53	627	8,5	18	101	17,8	0,003		
Snape 2010	3	77	3,9	7	60	11,7	0,083		
Togashi 2015*	24	143	16,8	26	138	18,8	0,652		
Weckx 2012	7	128	5,5	5	128	3,9	0,554		
Yeh 2010	10	68	14,7	7	49	14,3	0,949		
Zhu 2016	12	948 <sup>^</sup>	1,27	7	472 <sup>^</sup>	1,48	0,737		
* uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT01200368									
** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966									
<sup>^</sup> analizie bezpieczeństwa poddano dzieci, które przyjęły ≥1 dawkę szczepionki									

**Ryc. 105** Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: obrzęk stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko wzglęдне.



### 8.20.5.2.3.3 Tkliwość

W Tab. 123 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których w miejscu iniekcji wystąpiła tkliwość stopnia ciężkiego w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnych różnic pod względem ryzyka wystąpienia tkliwości stopnia ciężkiego pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 po każdej z dawek (Ryc. 105, Tab. 123).

**Tab. 123. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia ciężkiego po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: tkliwość. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.**

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
tkliwość* - po dawce 1.									
Amdekar 2013	144	341	42,2	139	343	40,5	0,651	1,02 (0,89; 1,17) p=0,80	-
Bryant 2010	10	119	8,4	7	124	5,6	0,399		
Diez-Domingo 2013**	7	247	2,8	7	250	2,8	0,982		
Esposito 2010	8	302	2,6	11	302	3,6	0,484		
Grimprel 2011	13	237	5,5	12	245	4,9	0,771		
Huang 2012	4	75	5,3	7	75	9,3	0,347		
Kieninger 2010	20	260	7,7	18	258	7,0	0,755		
Kim 2013	6	68	8,8	2	72	2,8	0,123		
Martinón-Torres 2012	6	199	3,0	8	200	4,0	0,593		
Payton 2013	103	1030	10,0	22	170	12,9	0,245		
Snape 2010	2	116	1,7	8	122	6,6	0,063		
Vanderkooi 2012	12	270	4,4	11	274	4,0	0,803		
Weckx 2012	20	145	13,8	20	156	12,8	0,804		
Yeh 2010	25	182	13,7	18	195	9,2	0,169		
Zhu 2016	4	948	0,4	2	472	0,4	0,996		
tkliwość* - po dawce 2.									
Amdekar 2013	74	278	26,6	78	279	28,0	0,723	0,85 (0,71; 1,01) p=0,07	-
Bryant 2010	2	110	1,8	10	118	8,5	0,025		
Diez-Domingo 2013**	8	192	4,2	8	203	3,9	0,909		
Esposito 2010	13	296	4,4	14	288	4,9	0,787		
Grimprel 2011	11	203	5,4	14	208	6,7	0,578		
Huang 2012	2	69	2,9	1	71	1,4	0,543		
Kieninger 2010	11	236	4,7	17	226	7,5	0,198		
Kim 2013	0	55	0,0	3	60	5,0	0,093		
Martinón-Torres 2012	2	177	1,1	7	177	4,0	0,091		
Payton 2013	75	762	9,8	15	132	11,4	0,592		
Snape 2010	4	97	4,1	4	89	4,5	0,901		
Togashi 2015***	1	157	0,6	0	154	0,0	0,321		
Vanderkooi 2012	9	248	3,6	9	252	3,6	0,972		
Weckx 2012	13	137	9,5	17	145	11,7	0,543		
Yeh 2010	13	123	10,6	15	131	11,5	0,823		

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Zhu 2016	3	948 <sup>^</sup>	0,3	1	472 <sup>^</sup>	0,2	0,726		
tkliwość <sup>☆</sup> - po dawce 3.									
Amdekar 2013	48	199	24,1	46	196	23,5	0,879	1,14 (0,91; 1,43) p=0,27	-
Bryant 2010	5	107	4,7	7	117	6,0	0,664		
Diez-Domingo 2013**	11	181	6,1	0	171	0	0,001		
Grimprel 2011	7	188	3,7	6	193	3,1	0,741		
Huang 2012	0	65	0,0	1	65	1,5	0,315		
Kieninger 2010	9	215	4,2	6	209	2,9	0,464		
Kim 2013	0	58	0,0	1	54	1,9	0,298		
Martinón-Torres 2012	2	167	1,2	2	169	1,2	0,990		
Payton 2013	63	711	8,9	14	118	11,9	0,298		
Vanderkooi 2012	9	238	3,8	2	244	0,8	0,029		
Weckx 2012	15	134	11,2	12	134	9,0	0,543		
Yeh 2010	8	91	8,8	8	86	9,3	0,906		
Zhu 2016	1	948 <sup>^</sup>	0,1	0	472 <sup>^</sup>	0	0,480		
tkliwość <sup>☆</sup> - po dawce 4. (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	27	171	15,8	29	170	17,1	0,752	1,15 (0,92; 1,44) p=0,23	-
Bryant 2010	2	85	2,4	4	101	4	0,537		
Diez-Domingo 2013**	8	136	5,9	8	118	6,8	0,769		
Esposito 2010	24	287	8,4	17	282	6,0	0,282		
Grimprel 2011	8	155	5,2	4	86	4,7	0,862		
Kieninger 2010	19	176	10,8	20	158	12,7	0,597		
Kim 2013	3	51	5,9	1	50	2,0	0,317		
Martinón-Torres 2012	4	154	2,6	6	160	3,8	0,561		
Payton 2013	42	630	6,7	4	97	4,1	0,338		
Snape 2010	3	77	3,9	2	58	3,4	0,892		
Togashi 2015***	1	140	0,7	0	136	0,0	0,323		
Vanderkooi 2012	5	198	2,5	2	210	1,0	0,221		
Weckx 2012	23	128	18,0	17	128	13,3	0,302		
Yeh 2010	10	65	15,4	6	49	12,2	0,633		
Zhu 2016	5	948 <sup>^</sup>	0,5	0	472 <sup>^</sup>	0	0,114		
* dotyczy tylko stopnia ciężkiego, w publikacji badań nie podano informacji dotyczących odsetka niemowląt, u których wystąpiła tkliwość o niższych stopniach nasilenia									
** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966									
*** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT01200368									
<sup>^</sup> analizie bezpieczeństwa poddano dzieci, które przyjęły $\geq 1$ dawkę szczepionki									



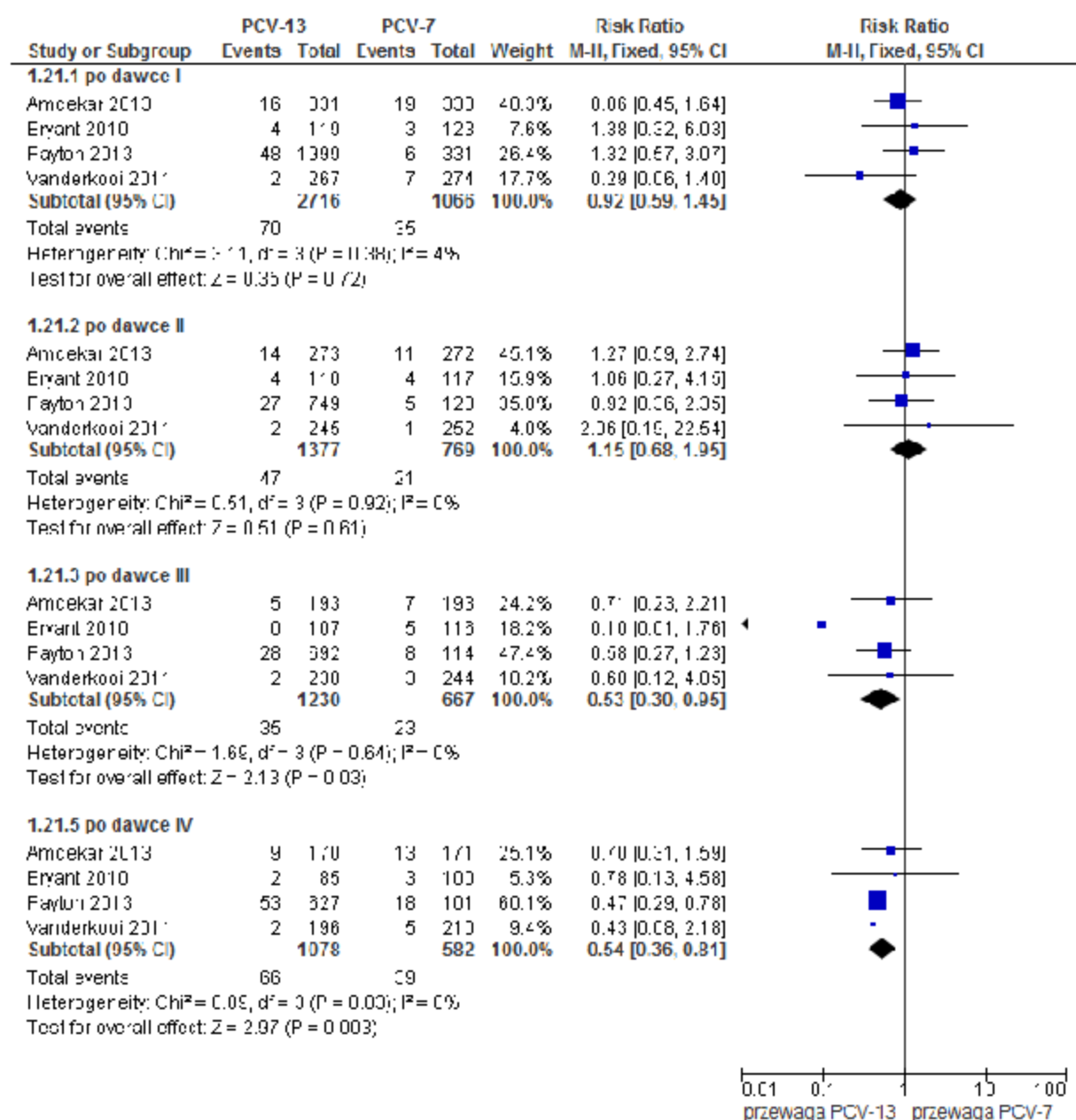
**8.20.5.2.3.4 Stwardnienie**

W Tab. 124 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których w miejscu iniekcji wystąpiło stwardnienie stopnia umiarkowanego lub ciężkiego w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza wykazała, istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia stwardnienia stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po 3. i 4. dawce w grupie PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-7 (Ryc. 107).

**Tab. 124. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stwardnienie. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.**

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
stwardnienie - po dawce 1.									
Amdekar 2013	16	331	4,8	19	338	5,6	0,647	0,92 (0,59; 1,45) p=0,72	-
Bryant 2010	4	119	3,4	3	123	2,4	0,669		
Payton 2013	48	1999	2,4	6	331	1,8	0,510		
Vanderkooi 2012	2	267	0,7	7	274	2,6	0,101		
stwardnienie - po dawce 2.									
Amdekar 2013	14	273	5,1	11	272	4	0,545	1,15 (0,68; 1,95) p=0,61	-
Bryant 2010	4	110	3,6	4	117	3,4	0,929		
Payton 2013	27	749	3,6	5	128	3,9	0,867		
Vanderkooi 2012	2	245	0,8	1	252	0,4	0,546		
stwardnienie - po dawce 3.									
Amdekar 2013	5	193	2,6	7	193	3,6	0,558	0,53 (0,30; 0,95) p=0,03	-0,02 (-0,04; -0,00) p=0,05
Bryant 2010	0	107	0	5	116	4,3	0,030		
Payton 2013	28	692	4	8	114	7,0	0,155		
Vanderkooi 2012	2	238	0,8	3	244	1,2	0,673		
stwardnienie - po dawce 4. (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	9	170	5,3	13	171	7,6	0,386	0,54 (0,36; 0,81) p=0,003	-0,04 (-0,06; -0,01) p=0,008
Bryant 2010	2	85	2,4	3	100	3,0	0,787		
Payton 2013	53	627	8,5	18	101	17,8	0,003		
Vanderkooi 2012	2	196	1	5	210	2,4	0,293		

**Ryc. 107. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stwardnienie stopnia ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne.**



#### 8.20.5.2.4 Uogólnione zdarzenia niepożądane

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

##### 8.20.5.2.4.1 Jakiegolwiek uogólnione zdarzenia niepożądane

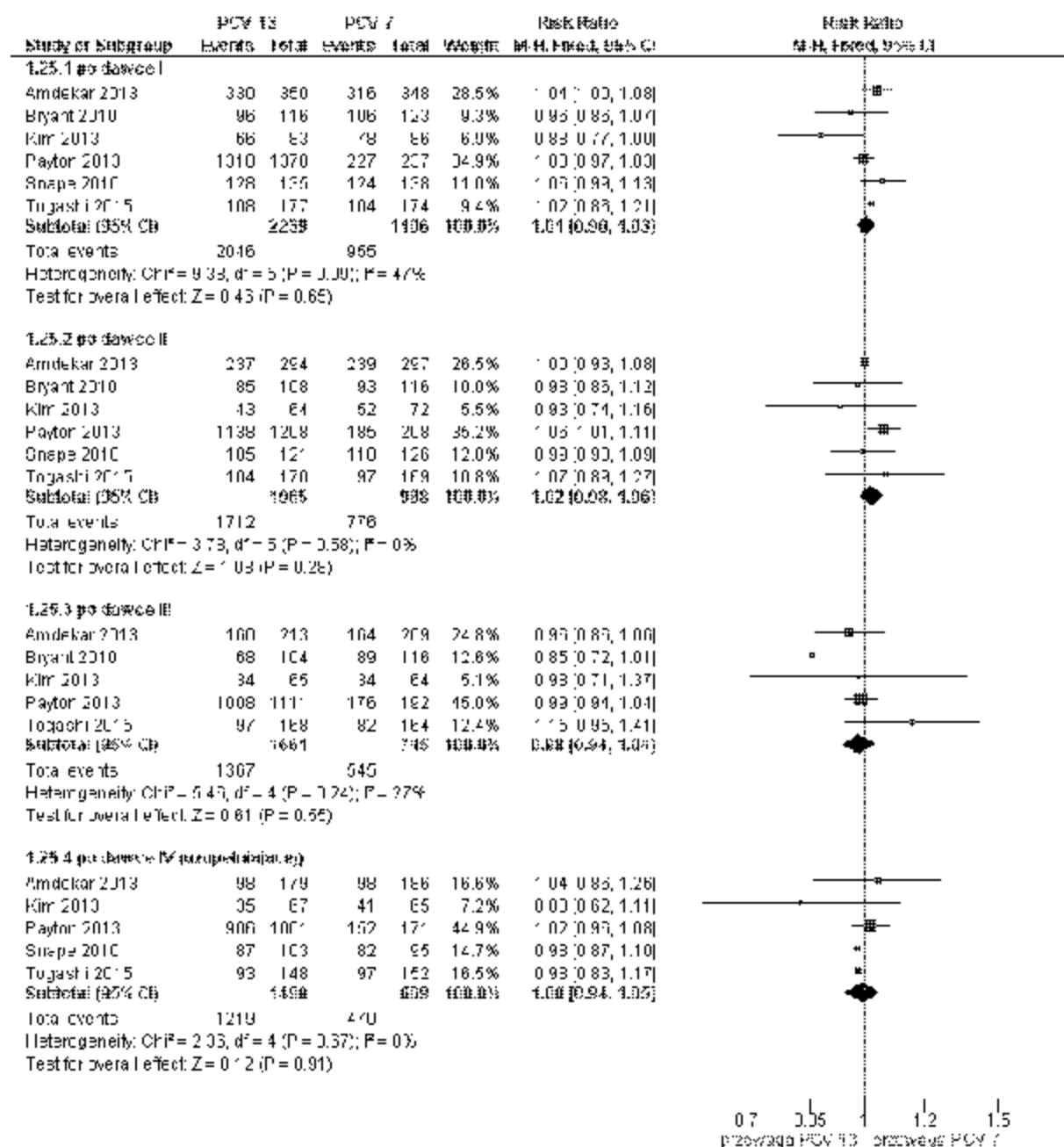
W Tab. 125 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpiły jakiegolwiek uogólnione zdarzenia niepożądane w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia jakiegolwiek uogólnionego zdarzenia niepożądanego pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 po każdej dawce szczepionki (Ryc. 108).



Tab. 125. Jakiegolwiek uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7, w zależności od kolejności dawki. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
jakiegolwiek uogólnione zdarzenia niepożądane - po dawce 1.									
Amdekar 2013	330	350	94,3	316	348	90,8	0,080	1,01 (0,98; 1,03) p=0,65	-
Bryant 2010	96	116	82,8	106	123	86,2	0,465		
Kim 2013	66	83	79,5	78	86	90,7	0,041		
Payton 2013	1318	1378	95,6	227	237	95,8	0,925		
Snape 2010	128	135	94,8	124	138	89,9	0,124		
Togashi 2015*	108	177	61,0	104	174	59,8	0,811		
jakiegolwiek uogólnione zdarzenia niepożądane - po dawce 2.									
Amdekar 2013	237	294	80,6	239	297	80,5	0,966	1,02 (0,98; 1,06) p=0,28	-
Bryant 2010	85	108	78,7	93	116	80,2	0,786		
Kim 2013	43	64	67,2	52	72	72,2	0,523		
Payton 2013	1138	1208	94,2	185	208	88,9	0,005		
Snape 2010	105	121	86,8	110	126	87,3	0,902		
Togashi 2015*	104	170	61,2	97	169	57,4	0,479		
jakiegolwiek uogólnione zdarzenia niepożądane - po dawce 3.									
Amdekar 2013	160	213	75,1	164	209	78,5	0,415	0,98 (0,94; 1,04) p=0,55	-
Bryant 2010	68	104	65,4	89	116	76,7	0,063		
Kim 2013	34	65	52,3	34	64	53,1	0,926		
Payton 2013	1008	1111	90,7	176	192	91,7	0,677		
Togashi 2015*	97	168	57,7	82	164	50,0	0,157		
jakiegolwiek uogólnione zdarzenia niepożądane - po dawce 4. (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	98	179	54,7	98	186	52,7	0,693	1,00 (0,94; 1,05) p=0,91	-
Kim 2013	35	67	52,2	41	65	63,1	0,208		
Payton 2013	906	1001	90,5	152	171	88,9	0,509		
Snape 2010	87	103	84,5	82	95	86,3	0,713		
Togashi 2015*	93	148	62,8	97	152	63,8	0,861		

\* uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov): NCT01200368

**Ryc. 108** Metaanaliza występowania jakichkolwiek uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7. Miara wyników: ryzyko względne.

#### 8.20.5.2.4.2 Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i $\leq 39^{\circ}\text{C}$

W Tab. 126 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpiła gorączka  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  i  $\leq 39^{\circ}\text{C}$  w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem ryzyka wystąpienia gorączki  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  i  $\leq 39^{\circ}\text{C}$  po każdej dawce szczepionki (Ryc. 109).

**Tab. 126. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: gorączka  $\geq 38^\circ\text{C}$  i  $\leq 39^\circ\text{C}$ . Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.**

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
gorączka $\geq 38^\circ\text{C}$ i $\leq 39^\circ\text{C}$ - po 1. dawce									
Amdekar 2013	62	313	19,8	70	324	21,6	0,576	1,09 (1,00; 1,18) p=0,06	-
Bryant 2010	19	114	16,7	20	121	16,5	0,977		
Diez-Domingo 2013**	80	262	30,5	62	253	24,5	0,126		
Esposito 2010	126	302	41,7	117	302	38,7	0,455		
Grimprel 2011	33	244	13,5	25	250	10,0	0,224		
Huang 2012	44	80	55,0	39	78	50,0	0,529		
Kieninger 2010	117	269	43,5	103	266	38,7	0,262		
Kim 2013	11	69	15,9	9	72	12,5	0,558		
Martinón-Torres 2012	46	201	22,9	40	204	19,6	0,420		
Payton 2013	253	1043	24,3	45	173	26,0	0,619		
Snape 2010	7	116	6,0	4	119	3,4	0,332		
Togashi 2015*	61	168	36,3	57	168	33,9	0,648		
Vanderkooi 2012	24	269	8,9	25	273	9,2	0,924		
Weckx 2012	28	154	18,2	31	154	20,1	0,664		
Yeh 2010	47	196	24,0	43	203	21,2	0,504		
Zhu 2016	13	948	1,4	3	472	0,6	0,216		
gorączka $\geq 38^\circ\text{C}$ i $\leq 39^\circ\text{C}$ - po 2. dawce									
Amdekar 2013	27	263	10,3	38	249	15,3	0,090	0,96 (0,89; 1,04) p=0,29	-
Bryant 2010	22	102	21,6	28	114	24,6	0,603		
Diez-Domingo 2013**	86	213	40,4	93	223	41,7	0,778		
Esposito 2010	164	296	55,4	175	288	60,8	0,190		
Grimprel 2011	42	212	19,8	55	217	25,3	0,171		
Huang 2012	38	73	52,1	33	76	43,4	0,292		
Kieninger 2010	116	248	46,8	121	250	48,4	0,716		
Kim 2013	6	55	10,9	8	61	13,1	0,716		
Martinón-Torres 2012	59	181	32,6	79	189	41,8	0,067		
Payton 2013	291	830	35,1	40	143	28,0	0,098		
Snape 2010	3	96	3,1	4	88	4,5	0,615		
Togashi 2015*	61	166	36,7	59	161	36,6	0,985		
Vanderkooi 2012	20	249	8,0	19	255	7,5	0,807		
Weckx 2012	35	145	24,1	36	157	22,9	0,805		
Yeh 2010	63	146	43,2	61	151	40,4	0,630		
Zhu 2016	15	948	1,6	4	472	0,8	0,256		
gorączka $\geq 38^\circ\text{C}$ i $\leq 39^\circ\text{C}$ - po 3. dawce									
Amdekar 2013	14	181	7,7	24	172	14,0	0,060	1,01 (0,92; 1,11) p=0,84	-
Bryant 2010	20	100	20,0	23	113	20,4	0,949		
Diez-Domingo 2013**	68	198	34,3	75	196	38,3	0,418		

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p		
	n	N	%	n	N	%					
Grimprel 2011	54	201	26,9	58	208	27,9	0,817				
Huang 2012	21	66	31,8	15	66	22,7	0,241				
Kieninger 2010	112	242	46,3	85	232	36,6	0,033				
Kim 2013	8	59	13,6	5	54	9,3	0,474				
Martinón-Torres 2012	36	172	20,9	51	176	29,0	0,083				
Payton 2013	218	764	28,5	43	132	32,6	0,345				
Togashi 2015*	56	162	34,6	49	161	30,4	0,428				
Vanderkooi 2012	21	237	8,9	14	244	5,7	0,187				
Weckx 2012	33	148	22,3	32	144	22,2	0,988				
Yeh 2010	49	123	39,8	40	106	37,7	0,745				
Zhu 2016	17	948 <sup>^</sup>	1,8	7	472 <sup>^</sup>	1,5	0,669				
gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i $\leq 39^{\circ}\text{C}$ - po 4. dawce (uzupełniającej)											
Amdekar 2013	9	161	5,6	10	154	6,5	0,736			1,03 (0,96; 1,11) p=0,40	
Bryant 2010	11	78	14,1	12	94	12,8	0,798				
Diez-Domingo 2013**	63	162	38,9	65	145	44,8	0,292				
Esposito 2010	183	287	63,8	147	282	52,1	0,005				
Grimprel 2011	64	174	36,8	41	99	41,4	0,449				
Huang 2012	19	65	29,2	15	70	21,4	0,297				
Kieninger 2010	121	206	58,7	124	200	62,0	0,502				
Kim 2013	7	51	13,7	10	51	19,6	0,425				
Martinón-Torres 2012	49	156	31,4	58	169	34,3	0,577				
Payton 2013	192	667	28,8	32	107	29,9	0,812				
Snape 2010	6	78	7,7	10	61	16,4	0,111				
Togashi 2015*	71	145	49,0	72	146	49,3	0,952				
Vanderkooi 2012	27	203	13,3	26	213	12,2	0,738				
Weckx 2012	42	136	30,9	40	133	30,1	0,886				
Yeh 2010	53	99	53,5	39	76	51,3	0,771				
Zhu 2016	60	948 <sup>^</sup>	6,3	15	472 <sup>^</sup>	3,2	0,012				
* uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT01200368											
** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966											
<sup>^</sup> analizie bezpieczeństwa poddano dzieci, które przyjęły $\geq 1$ dawkę szczepionki											



**8.20.5.2.4.3 Gorączka >39°C**

W Tab. 127 zestawiono skumulowane dane dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpiła gorączka > 39 °C w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia gorączki > 39 °C pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 po każdej dawce szczepionki (Ryc. 110, Tab. 127).

**Tab. 127. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: gorączka >39 °C. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.**

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
gorączka > 39 C - po 1. dawce									
Amdekar 2013	8	309	2,6	7	322	2,2	0,732	1,27 (0,86; 1,89) p=0,23	-
Bryant 2010	3	113	2,7	1	121	0,8	0,281		
Diez-Domingo 2013**	2	249	0,8	2	247	0,8	0,994		
Esposito 2010	11	302	3,6	14	302	4,6	0,540		
Grimprel 2011	2	238	0,8	1	245	0,4	0,546		
Huang 2012	1	74	1,4	1	74	1,4	1,000		
Kieninger 2010	11	260	4,2	4	256	1,6	0,071		
Martinón-Torres 2012	2	196	1	2	196	1	1,000		
Payton 2013	7	980	0,7	3	161	1,9	0,147		
Togashi 2015*	1	161	0,6	2	163	1,2	0,569		
Snape 2010	1	115	0,9	0	119	0	0,308		
Vanderkooi 2012	2	267	0,7	0	273	0	0,152		
Weckx 2012	0	154	0	1	154	0,6	0,317		
Yeh 2010	5	177	2,8	0	187	0	0,021		
gorączka > 39 C- po 2. dawce									
Amdekar 2013	2	259	0,8	2	247	0,8	0,962	1,22 (0,88; 1,68) p=0,23	-
Bryant 2010	4	102	3,9	4	113	3,5	0,883		
Diez-Domingo 2013**	5	194	2,6	5	204	2,5	0,936		
Esposito 2010	20	296	6,8	20	288	6,9	0,928		
Grimprel 2011	2	201	1	5	205	2,4	0,264		
Huang 2012	2	69	2,9	2	72	2,8	0,966		
Kieninger 2010	21	238	8,8	10	225	4,4	0,060		
Martinón-Torres 2012	3	177	1,7	2	176	1,1	0,657		
NCT01200368	3	158	1,9	6	155	3,9	0,297		
Payton 2013	26	727	3,6	0	124	0	0,032		
Togashi 2015*	3	177	1,7	2	176	1,1	0,657		
Snape 2010	2	96	2,1	0	88	0	0,173		
Vanderkooi 2012	1	245	0,4	1	253	0,4	0,982		
Weckx 2012	5	145	3,4	1	157	0,6	0,080		
Yeh 2010	3	118	2,5	7	123	5,7	0,220		
gorączka > 39 C- po 3. dawce									

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Amdekar 2013	0	179	0	1	171	0,6	0,306	1,03 (0,74; 1,45) p=0,84	
Bryant 2010	2	101	2	1	113	0,9	0,496		
Diez-Domingo 2013**	10	177	5,6	9	174	5,2	0,843		
Grimprel 2011	2	184	1,1	3	190	1,6	0,679		
Huang 2012	3	65	4,6	7	66	10,6	0,197		
Kieninger 2010	10	216	4,6	3	210	1,4	0,055		
Kim 2013	0	58	0	1	51	2	0,284		
Martinón-Torres 2012	6	166	3,6	5	168	3	0,744		
Payton 2013	28	687	4,1	8	113	7,1	0,153		
Togashi 2015*	5	150	3,3	4	152	2,6	0,720		
Vanderkooi 2012	1	237	0,4	2	244	0,8	0,580		
Weckx 2012	7	148	4,7	6	144	4,2	0,816		
Yeh 2010	8	94	8,5	3	81	3,7	0,191		
Zhu 2016	2	948 <sup>^</sup>	0,2	1	472 <sup>^</sup>	0,2	0,997		
gorączka > 39 C - po 4. dawce (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	1	160	0,6	0	152	0	0,329	1,03 (0,80; 1,32) p=0,81	
Bryant 2010	2	77	2,6	0	94	0	0,116		
Diez-Domingo 2013**	12	135	8,9	8	118	6,8	0,535		
Esposito 2010	28	287	9,8	37	282	13,1	0,207		
Grimprel 2011	8	153	5,2	2	89	2,2	0,261		
Huang 2012	2	63	3,2	0	69	0	0,136		
Kieninger 2010	23	174	13,2	14	157	8,9	0,215		
Kim 2013	1	50	2	0	49	0	0,320		
Martinón-Torres 2012	8	154	5,2	4	156	2,6	0,230		
Payton 2013	32	592	5,4	5	95	5,3	0,955		
Snape 2010	0	76	0	3	58	5,2	0,045		
Togashi 2015*	8	141	5,7	15	136	11	0,106		
Vanderkooi 2012	4	196	2	4	210	1,9	0,921		
Weckx 2012	3	136	2,2	4	133	3	0,680		
Yeh 2010	5	61	8,2	6	48	12,5	0,459		
Zhu 2016	7	948 <sup>^</sup>	0,7	1	472 <sup>^</sup>	0,2	0,212		
* uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT01200368									
** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966									
<sup>^</sup> analizie bezpieczeństwa poddano dzieci, które przyjęły ≥1 dawkę szczepionki									





#### 8.20.5.2.4.4 Utrata apetytu

W Tab. 128 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpiła utrata apetytu w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem ryzyka wystąpienia utraty apetytu po każdej dawce szczepionki (Ryc. 111)

**Tab. 128. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: utrata apetytu. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.**

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
utrata apetytu - po 1. dawce									
Amdekar 2013	191	343	55,7	194	347	55,9	0,953	1,04 (0,98; 1,11) p=0,16	-
Bryant 2010	36	118	30,5	39	124	31,5	0,874		
Diez-Domingo 2013**	107	269	39,8	95	258	36,8	0,485		
Esposito 2010	107	302	35,4	104	302	34,4	0,798		
Grimprel 2011	60	243	24,7	58	251	23,1	0,680		
Huang 2012	39	78	50,0	45	81	55,6	0,483		
Kieninger 2010	89	269	33,1	81	267	30,3	0,494		
Kim 2013	23	71	32,4	22	76	28,9	0,650		
Martinón-Torres 2012	64	204	31,4	74	207	35,7	0,348		
Payton 2013	569	1164	48,9	98	200	49,0	0,976		
Snape 2010	47	120	39,2	44	129	34,1	0,408		
Togashi 2015*	21	163	12,9	15	163	9,2	0,289		
Vanderkooi 2012	119	279	42,7	102	283	36,0	0,109		
Weckx 2012	41	154	26,6	43	154	27,9	0,798		
Yeh 2010	125	228	54,8	108	238	45,4	0,041		
Zhu 2016	31	948	3,3	20	472	4,2	0,356		
utrata apetytu - po 2. dawce									
Amdekar 2013	135	281	48,0	131	282	46,5	0,706	0,99 (0,92; 1,05) p=0,65	-
Bryant 2010	25	110	22,7	27	118	22,9	0,978		
Diez-Domingo 2013**	102	226	45,1	102	229	44,5	0,899		
Esposito 2010	140	296	47,3	131	288	45,5	0,661		
Grimprel 2011	39	211	18,5	57	218	26,1	0,057		
Huang 2012	37	73	50,7	46	82	56,1	0,500		
Kieninger 2010	84	249	33,7	84	245	34,3	0,897		
Kim 2013	16	59	27,1	28	63	44,4	0,046		
Martinón-Torres 2012	88	189	46,6	84	191	44,0	0,613		
Payton 2013	456	940	48,5	81	164	49,4	0,835		
Snape 2010	37	104	35,6	37	98	37,8	0,748		
Togashi 2015*	18	158	11,4	23	159	14,5	0,415		
Vanderkooi 2012	73	254	28,7	82	262	31,3	0,526		
Weckx 2012	49	145	33,8	46	157	29,3	0,401		

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p		
	n	N	%	n	N	%					
Yeh 2010	106	177	59,9	91	174	52,3	0,152	1,02 (0,95; 1,10) p=0,58	-		
Zhu 2016	19	948 <sup>^</sup>	2,0	12	472 <sup>^</sup>	2,5	0,513				
utrata apetytu - po 3. dawce											
Amdekar 2013	85	202	42,1	82	200	41,0	0,826				
Bryant 2010	29	107	27,1	36	117	30,8	0,546				
Diez-Domingo 2013**	103	219	47,0	87	204	42,6	0,365				
Grimprel 2011	45	194	23,2	42	199	21,1	0,618				
Huang 2012	30	69	43,5	39	75	52,0	0,306				
Kieninger 2010	78	236	33,1	68	225	30,2	0,514				
Kim 2013	14	61	23,0	16	57	28,1	0,523				
Martinón-Torres 2012	66	178	37,1	64	178	36,0	0,826				
Payton 2013	407	845	48,2	72	144	50,0	0,684				
Togashi 2015*	15	152	9,9	15	155	9,7	0,955				
Vanderkooi 2012	83	249	33,3	79	253	31,2	0,613				
Weckx 2012	56	148	37,8	46	144	31,9	0,291				
Yeh 2010	87	147	59,2	81	136	59,6	0,949				
Zhu 2016	18	948 <sup>^</sup>	1,9	11	472 <sup>^</sup>	2,3	0,588				
utrata apetytu - po 4. dawce (uzupełniającej)											
Amdekar 2013	50	174	28,7	44	179	24,6	0,377	0,95 (0,88; 1,02) p=0,13	-		
Bryant 2010	19	85	22,4	22	101	21,8	0,925				
Diez-Domingo 2013**	93	174	53,4	70	147	47,6	0,298				
Esposito 2010	149	287	51,9	162	282	57,4	0,185				
Grimprel 2011	49	167	29,3	33	96	34,4	0,396				
Huang 2012	18	65	27,7	23	75	30,7	0,700				
Kieninger 2010	89	204	43,6	89	192	46,4	0,586				
Kim 2013	13	57	22,8	15	54	27,8	0,547				
Martinón-Torres 2012	52	163	31,9	73	178	41,0	0,081				
Payton 2013	410	790	51,9	58	115	50,4	0,769				
Snape 2010	36	92	39,1	30	68	44,1	0,526				
Togashi 2015*	28	143	19,6	28	141	19,9	0,953				
Vanderkooi 2012	78	211	37,0	77	225	34,2	0,550				
Weckx 2012	45	136	33,1	52	133	39,1	0,305				
Yeh 2010	76	116	65,5	81	110	73,6	0,185				
Zhu 2016	23	948 <sup>^</sup>	2,4	16	472 <sup>^</sup>	3,4	0,295				
* uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> : NCT01200368											
** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> : NCT00368966											
<sup>^</sup> analizie bezpieczeństwa poddano dzieci, które przyjęły $\geq 1$ dawkę szczepionki											



**8.20.5.2.4.5 Senność**

W Tab. 129 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpiła senność w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia senności pomiędzy badanymi grupami po każdej dawce szczepionki (Ryc. 112, Tab. 129).

**Tab. 129. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: senność. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.**

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
senność - po 1. dawce									
Am dekar 2013	138	338	40,8	126	342	36,8	0,286	1,02 (0,98; 1,06) p=0,32	-
Bryant 2010	67	119	56,3	67	124	54,0	0,722		
Diez-Domingo 2013**	146	273	53,5	138	269	51,3	0,612		
Esposito 2010	199	302	65,9	195	302	64,6	0,733		
Grimprel 2011	87	256	34,0	107	259	41,3	0,086		
Huang 2012	41	77	53,2	41	81	50,6	0,741		
Kieninger 2010	175	284	61,6	160	272	58,8	0,501		
Kim 2013	37	75	49,3	30	77	39,0	0,198		
Martinón-Torres 2012	79	204	38,7	81	206	39,3	0,902		
Payton 2013	886	1244	71,2	154	212	72,6	0,672		
Snape 2010	90	129	69,8	86	129	66,7	0,593		
Togashi 2015*	49	170	28,8	44	165	26,7	0,659		
Vanderkooi 2012	180	286	62,9	189	292	64,7	0,654		
Weckx 2012	87	154	56,5	81	154	52,6	0,492		
Yeh 2010	213	268	79,5	212	270	78,5	0,785		
Zhu 2016	38	948	4,0	12	472	2,5	0,158		
senność - po 2. dawce									
Am dekar 2013	96	285	33,7	74	275	26,9	0,081	1,00 (0,95; 1,05) p=0,98	-
Bryant 2010	47	111	42,3	55	118	46,6	0,516		
Diez-Domingo 2013**	102	218	46,8	92	221	41,6	0,276		
Esposito 2010	169	296	57,1	163	288	56,6	0,903		
Grimprel 2011	61	215	28,4	73	227	32,2	0,387		
Huang 2012	30	73	41,1	33	76	43,4	0,774		
Kieninger 2010	139	258	53,9	171	256	66,8	0,003		
Kim 2013	17	59	28,8	16	61	26,2	0,751		
Martinón-Torres 2012	74	189	39,2	68	187	36,4	0,577		
Payton 2013	663	993	66,8	112	177	63,3	0,366		
Snape 2010	59	114	51,8	62	109	56,9	0,442		
Togashi 2015*	37	163	22,7	35	158	22,2	0,906		
Vanderkooi 2012	143	263	54,4	144	275	52,4	0,641		
Weckx 2012	48	145	33,1	61	157	38,9	0,299		

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Yeh 2010	161	203	79,3	147	200	73,5	0,169		
Zhu 2016	1	948 <sup>^</sup>	0,1	3	472 <sup>^</sup>	0,6	0,076		
sennaść - po 3. dawce									
Amdekar 2013	40	199	20,1	40	195	20,5	0,919	0,98 (0,91; 1,05) p=0,50	-
Bryant 2010	37	107	34,6	48	107	44,9	0,124		
Diez-Domingo 2013**	69	206	33,5	70	203	34,5	0,833		
Grimprel 2011	46	194	23,7	58	204	28,4	0,284		
Huang 2012	27	66	40,9	26	70	37,1	0,653		
Kieninger 2010	119	240	49,6	119	241	49,4	0,964		
Kim 2013	18	61	29,5	12	57	21,1	0,292		
Martinón-Torres 2012	37	175	21,1	47	174	27,0	0,200		
Payton 2013	501	864	58,0	71	138	51,4	0,150		
Togashi 2015*	31	151	20,5	32	157	20,4	0,974		
Vanderkooi 2012	91	255	35,7	103	258	39,9	0,323		
Weckx 2012	53	148	35,8	53	144	36,8	0,860		
Yeh 2010	117	164	71,3	104	149	69,8	0,765		
Zhu 2016	4	948 <sup>^</sup>	0,4	3	472 <sup>^</sup>	0,6	0,588		
sennaść - po 4. dawce (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	21	171	12,3	16	170	9,4	0,394	0,98 (0,91; 1,06) p=0,62	-
Bryant 2010	24	86	27,9	44	101	43,6	0,027		
Diez-Domingo 2013**	63	160	39,4	51	145	35,2	0,449		
Esposito 2010	154	287	53,7	154	282	54,6	0,820		
Grimprel 2011	35	163	21,5	22	92	23,9	0,653		
Huang 2012	11	66	16,7	12	72	16,7	1,000		
Kieninger 2010	114	202	56,4	108	197	54,8	0,746		
Kim 2013	11	52	21,2	8	52	15,4	0,446		
Martinón-Torres 2012	27	162	16,7	41	165	24,8	0,068		
Payton 2013	372	779	47,8	60	126	47,6	0,978		
Snape 2010	34	88	38,6	29	71	40,8	0,777		
Togashi 2015*	27	145	18,6	25	142	17,6	0,823		
Vanderkooi 2012	71	212	33,5	75	226	33,2	0,946		
Weckx 2012	42	136	30,9	32	133	24,1	0,210		
Yeh 2010	81	115	70,4	81	109	74,3	0,517		
Zhu 2016	0	948 <sup>^</sup>	0	3	472 <sup>^</sup>	0,6	0,014		
* uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT01200368									
** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966									
<sup>^</sup> analizie bezpieczeństwa poddano dzieci, które przyjęły $\geq 1$ dawkę szczepionki									



**8.20.5.2.4.6 Bezsenność**

W Tab. 130 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpiła bezsenność w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia bezsenności pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 po każdej dawce szczepionki (Ryc. 113).

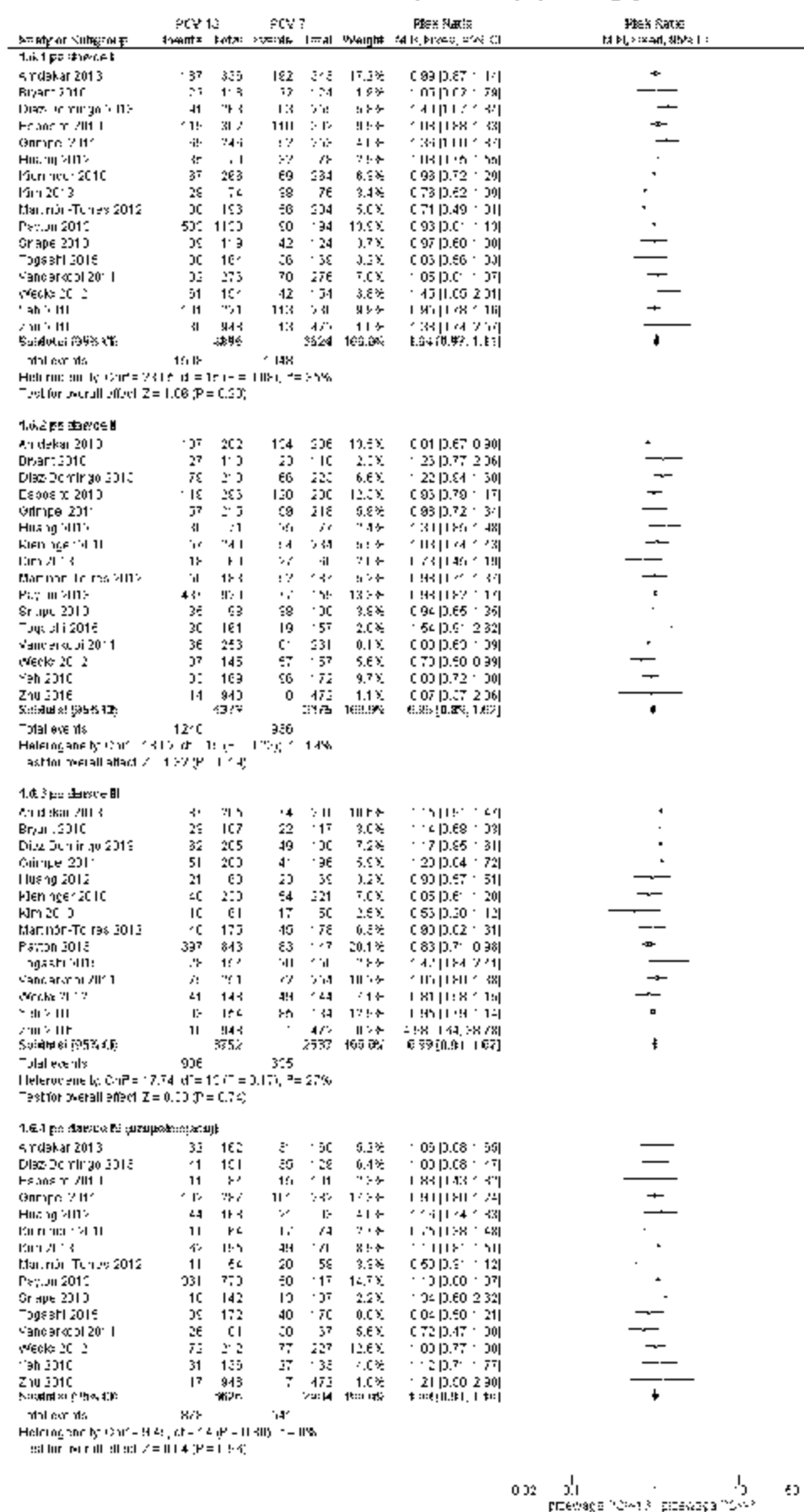
**Tab. 130. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: bezsenność. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.**

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p		
	n	N	%	n	N	%					
bezsenność - po 1. dawce											
Amdekar 2013	187	336	55,7	192	343	56,0	0,933	1,04 (0,97; 1,11) p=0,29			
Bryant 2010	22	118	18,6	22	124	17,7	0,856				
Diez-Domingo 2013**	91	263	34,6	63	255	24,7	0,014				
Esposito 2010	119	302	39,4	110	302	36,4	0,450				
Grimprel 2011	69	246	28,0	52	253	20,6	0,051				
Huang 2012	35	79	44,3	32	78	41,0	0,678				
Kieninger 2010	67	266	25,2	69	264	26,1	0,803				
Kim 2013	28	74	37,8	38	76	50,0	0,134				
Martinón-Torres 2012	38	196	19,4	56	204	27,5	0,057				
Payton 2013	503	1133	44,4	90	194	46,4	0,605				
Snape 2010	39	119	32,8	42	124	33,9	0,856				
Togashi 2015*	30	164	18,3	36	169	21,3	0,491				
Vanderkooi 2012	82	276	29,7	78	276	28,3	0,707				
Weckx 2012	61	154	39,6	42	154	27,3	0,022				
Yeh 2010	101	221	45,7	113	236	47,9	0,641				
Zhu 2016	36	948	3,8	13	472	2,8	0,310				
bezsenność - po 2. dawce											
Amdekar 2013	107	282	37,9	134	286	46,9	0,032			0,95 (0,89; 1,02) p=0,19	
Bryant 2010	27	110	24,5	23	118	19,5	0,357				
Diez-Domingo 2013**	79	218	36,2	66	223	29,6	0,138				
Esposito 2010	119	296	40,2	120	288	41,7	0,719				
Grimprel 2011	57	215	26,5	59	218	27,1	0,897				
Huang 2012	30	71	42,3	25	77	32,5	0,218				
Kieninger 2010	57	240	23,8	54	234	23,1	0,863				
Kim 2013	18	60	30,0	27	66	40,9	0,202				
Martinón-Torres 2012	50	183	27,3	52	187	27,8	0,917				
Payton 2013	437	920	47,5	77	159	48,4	0,829				
Snape 2010	35	98	35,7	38	100	38,0	0,739				
Togashi 2015*	30	161	18,6	19	157	12,1	0,107				
Vanderkooi 2012	66	256	25,8	81	261	31,0	0,186				
Weckx 2012	37	145	25,5	57	157	36,3	0,043				

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Yeh 2010	83	169	49,1	96	172	55,8	0,215		
Zhu 2016	14	948 <sup>^</sup>	1,5	8	472 <sup>^</sup>	1,7	0,754		
bezsennaść - po 3. dawce									
Amdekar 2013	87	205	42,4	74	201	36,8	0,247	0,99 (0,91; 1,07) p=0,74	-
Bryant 2010	23	107	21,5	22	117	18,8	0,615		
Diez-Domingo 2013**	62	205	30,2	49	190	25,8	0,325		
Grimprel 2011	51	203	25,1	41	196	20,9	0,319		
Huang 2012	21	68	30,9	23	69	33,3	0,759		
Kieninger 2010	48	230	20,9	54	221	24,4	0,366		
Kim 2013	10	61	16,4	17	58	29,3	0,093		
Martinón-Torres 2012	40	175	22,9	45	178	25,3	0,594		
Payton 2013	397	843	47,1	83	147	56,5	0,036		
Togashi 2015*	28	154	18,2	20	156	12,8	0,192		
Vanderkooi 2012	75	251	29,9	72	254	28,3	0,704		
Weckx 2012	41	148	27,7	49	144	34,0	0,242		
Yeh 2010	93	154	60,4	85	134	63,4	0,596		
Zhu 2016	10	948 <sup>^</sup>	1,1	1	472 <sup>^</sup>	0,2	0,088		
bezsennaść - po 4. dawce (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	39	172	22,7	48	178	27,0	0,353	1,00 (0,91; 1,10) p=0,96	-
Bryant 2010	11	84	13,1	15	101	14,9	0,732		
Diez-Domingo 2013**	41	151	27,2	35	129	27,1	0,997		
Esposito 2010	102	287	35,5	101	282	35,8	0,945		
Grimprel 2011	44	168	26,2	21	93	22,6	0,518		
Huang 2012	11	64	17,2	17	74	23,0	0,399		
Kieninger 2010	62	195	31,8	49	170	28,8	0,538		
Kim 2013	11	54	20,4	20	58	34,5	0,095		
Martinón-Torres 2012	32	162	19,8	31	166	18,7	0,804		
Payton 2013	361	770	46,9	50	117	42,7	0,402		
Snape 2010	26	81	32,1	30	67	44,8	0,113		
Togashi 2015*	18	142	12,7	13	137	9,5	0,397		
Vanderkooi 2012	72	212	34,0	77	227	33,9	0,993		
Weckx 2012	31	136	22,8	27	133	20,3	0,619		
Yeh 2010	66	113	58,4	61	95	64,2	0,393		
Zhu 2016	17	948 <sup>^</sup>	1,8	7	472 <sup>^</sup>	1,5	0,669		
* uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT01200368									
** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966									
<sup>^</sup> analizie bezpieczeństwa poddano dzieci, które przyjęły $\geq 1$ dawkę szczepionki									



**Ryc. 113 Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: bezsenność. Miara wyników: ryzyko względne.**



**8.20.5.2.4.7 Drażliwość**

W Tab. 131 dane dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpiła drażliwość w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia drażliwości pomiędzy badanymi grupami po każdej dawce szczepionki (Ryc. 114).

**Tab. 131. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: drażliwość. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.**

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
drażliwość - po 1. dawce									
Amdekar 2013	287	345	83,2	277	347	79,8	0,255	1,03 (1,00; 1,06) p=0,10	-
Bryant 2010	79	118	66,9	88	124	71,0	0,499		
Diez-Domingo 2013**	142	276	51,4	114	267	42,7	0,041		
Esposito 2010	220	302	72,8	192	302	63,6	0,014		
Grimprel 2011	142	261	54,4	139	265	52,5	0,653		
Huang 2012	52	80	65,0	56	80	70,0	0,500		
Kieninger 2010	117	275	42,5	120	266	45,1	0,547		
Kim 2013	38	77	49,4	56	79	70,9	0,006		
Martinón-Torres 2012	94	202	46,5	105	211	49,8	0,512		
Payton 2013	1123	1300	86,4	198	226	87,6	0,618		
Snape 2010	98	128	76,6	100	135	74,1	0,640		
Togashi 2015*	31	165	18,8	27	164	16,5	0,580		
Vanderkooi 2012	235	291	80,8	239	288	83,0	0,486		
Weckx 2012	124	154	80,5	120	154	77,9	0,574		
Yeh 2010	259	289	89,6	249	290	85,9	0,168		
Zhu 2016	75	948	7,9	22	472	4,7	0,022		
drażliwość - po 2. dawce									
Amdekar 2013	205	290	70,7	203	291	69,8	0,806	0,99 (0,95; 1,02) p=0,44	-
Bryant 2010	69	110	62,7	67	118	56,8	0,360		
Diez-Domingo 2013**	151	234	64,5	150	244	61,5	0,489		
Esposito 2010	223	296	75,3	217	288	75,3	0,998		
Grimprel 2011	112	232	48,3	118	238	49,6	0,777		
Huang 2012	42	75	56,0	46	80	57,5	0,851		
Kieninger 2010	120	254	47,2	139	252	55,2	0,075		
Kim 2013	25	62	40,3	36	67	53,7	0,127		
Martinón-Torres 2012	110	192	57,3	114	190	60,0	0,591		
Payton 2013	964	1123	85,8	163	201	81,1	0,082		
Snape 2010	84	117	71,8	96	119	80,7	0,109		
Togashi 2015*	29	162	17,9	29	155	18,7	0,852		
Vanderkooi 2012	201	283	71,0	197	281	70,1	0,811		
Weckx 2012	117	145	80,7	124	157	79,0	0,712		
Yeh 2010	212	236	89,8	216	236	91,5	0,527		

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Zhu 2016	33	948 <sup>^</sup>	3,5	25	472 <sup>^</sup>	5,3	0,103		
drażliwość - po 3. dawce									
Amdekar 2013	134	208	64,4	140	208	67,3	0,535	0,98 (0,94; 1,03) p=0,47	
Bryant 2010	55	107	51,4	63	117	53,8	0,714		
Diez-Domingo 2013**	131	229	57,2	130	221	58,8	0,728		
Grimprel 2011	91	217	41,9	85	211	40,3	0,729		
Huang 2012	29	68	42,6	34	71	47,9	0,535		
Kieninger 2010	108	238	45,4	115	235	48,9	0,438		
Kim 2013	13	62	21,0	25	60	41,7	0,014		
Martinón-Torres 2012	77	179	43,0	74	188	39,4	0,477		
Payton 2013	840	1038	80,9	157	186	84,4	0,260		
Togashi 2015*	27	154	17,5	23	156	14,7	0,504		
Vanderkooi 2012	181	266	68,0	178	270	65,9	0,602		
Weckx 2012	114	148	77,0	103	144	71,5	0,282		
Yeh 2010	191	216	88,4	201	218	92,2	0,183		
Zhu 2016	30	948 <sup>^</sup>	3,2	11	472 <sup>^</sup>	2,3	0,377		
drażliwość - po 4. dawce (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	67	174	38,5	64	183	35,0	0,489	0,99 (0,95; 1,03) p=0,53	
Bryant 2010	33	85	38,8	48	101	47,5	0,233		
Diez-Domingo 2013**	113	183	61,7	105	170	61,8	0,998		
Esposito 2010	214	287	74,6	211	282	74,8	0,944		
Grimprel 2011	90	178	50,6	46	99	46,5	0,513		
Huang 2012	18	65	27,7	20	74	27,0	0,930		
Kieninger 2010	118	213	55,4	122	200	61,0	0,249		
Kim 2013	18	59	30,5	21	56	37,5	0,429		
Martinón-Torres 2012	71	171	41,5	96	179	53,6	0,023		
Payton 2013	771	943	81,8	128	160	80,0	0,596		
Snape 2010	72	97	74,2	61	80	76,3	0,757		
Togashi 2015*	26	143	18,2	30	141	21,3	0,512		
Vanderkooi 2012	165	240	68,8	141	241	58,5	0,020		
Weckx 2012	91	136	66,9	92	133	69,2	0,691		
Yeh 2010	183	199	92,0	163	175	93,1	0,664		
Zhu 2016	33	948 <sup>^</sup>	3,5	20	472 <sup>^</sup>	4,2	0,479		
* uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT01200368									
** uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT00368966									
<sup>^</sup> analizie bezpieczeństwa poddano dzieci, które przyjęły ≥1 dawkę szczepionki									



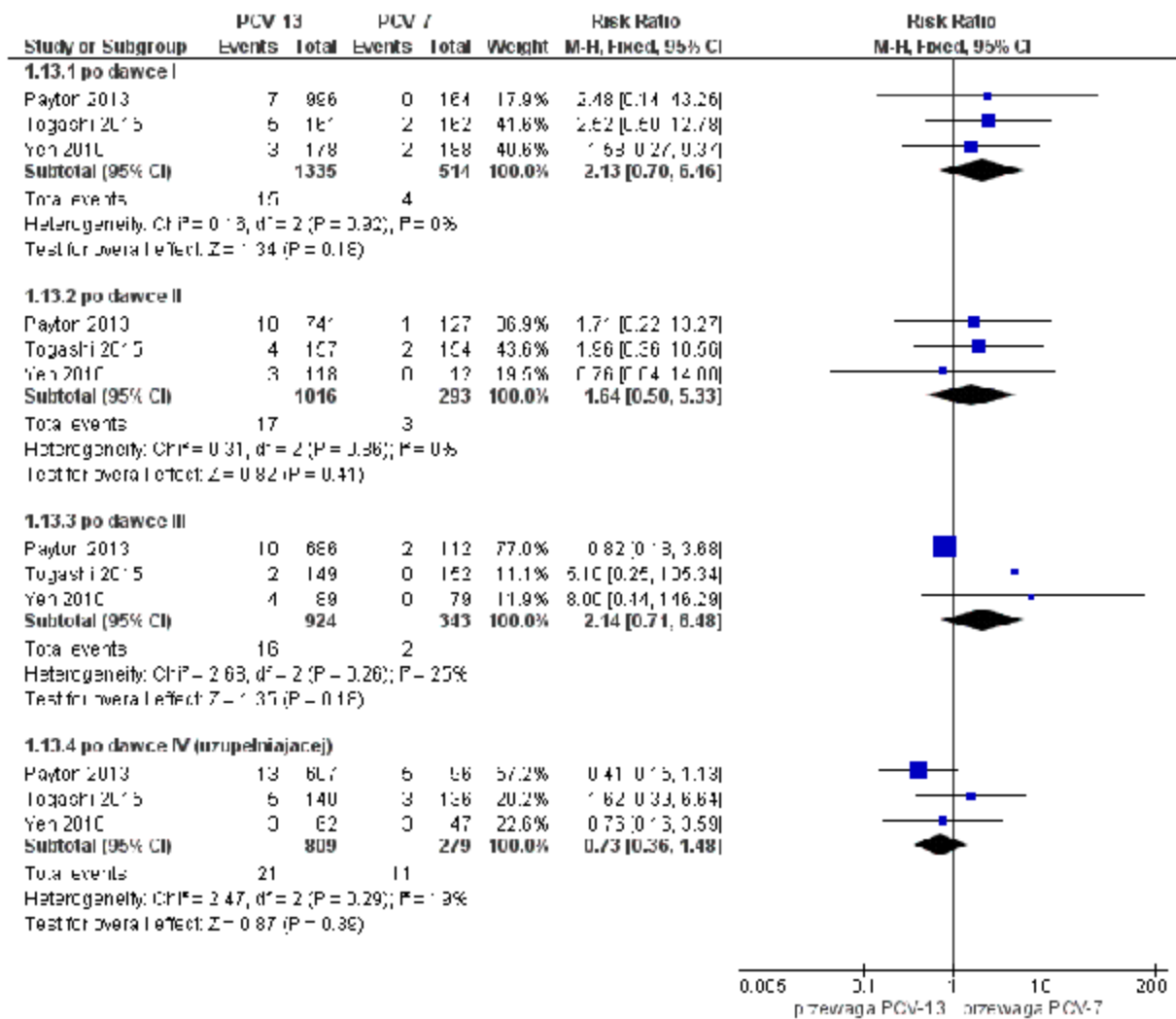
**8.20.5.2.4.8 Pokrzywka**

Dane dotyczące występowania pokrzywki raportowano w badaniach Payton 2013, Togashi 2015 oraz Yeh 2010 (Tab. 132). Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia pokrzywki pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 po każdej dawce szczepionki (Ryc. 115).

**Tab. 132. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: pokrzywka. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.**

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
pokrzywka - po 1. dawce									
Payton 2013	7	996	0,7	0	164	0,0	0,282	2,13 (0,70; 6,46) p=0,18	-
Togashi 2015*	5	161	3,1	2	162	1,2	0,248		
Yeh 2010	3	178	1,7	2	188	1,1	0,609		
pokrzywka - po 2. dawce									
Payton 2013	10	741	1,3	1	127	0,8	0,601	1,64 (0,50; 5,33) p=0,41	-
Togashi 2015*	4	157	2,5	2	154	1,3	0,423		
Yeh 2010	3	118	2,5	0	12	0,0	0,576		
pokrzywka - po 3. dawce									
Payton 2013	10	686	1,5	2	112	1,8	0,791	2,14 (0,71; 6,48) p=0,18	-
Togashi 2015*	2	149	1,3	0	152	0,0	0,152		
Yeh 2010	4	89	4,5	0	79	0,0	0,057		
pokrzywka- po 4. dawce (uzupełniającej)									
Payton 2013	13	607	2,1	5	96	5,2	0,077	0,73 (0,36; 1,48) p=0,39	-
Togashi 2015*	5	140	3,6	3	136	2,2	0,499		
Yeh 2010	3	62	4,8	3	47	6,4	0,726		

\* uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov): NCT01200368

**Ryc. 115 Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: pokrzywka. Miara wyników: ryzyko względne.**

#### 8. 20.5.2.4.9 Stosowanie leków przeciwbólowych/przeciwgorączkowych

W Tab. 133 zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których stosowano leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe w zapobieganiu lub leczeniu objawów w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej różnicy w ryzyku stosowania leków przeciwbólowych/przeciwgorączkowych w zapobieganiu objawom po każdej dawce szczepionki pomiędzy grupą PCV-13 a grupą PCV-7 (Ryc. 116). Metaanaliza wykazała, że leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe w leczeniu objawów stosowano istotnie rzadziej po dawce 3. w grupie PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-7 (Ryc. 117).

**Tab. 133. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stosowanie leków przeciwbólowych/przeciwgorączkowych w zapobieganiu oraz leczeniu objawów. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.**

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
zapobieganie objawom - po 1. dawce									
Am dekar 2013	304	349	87,1	309	348	88,8	0,561	0,97 (0,93; 1,01) p=0,17	-
Bryant 2010	28	95	29,5	34	101	33,7	0,543		

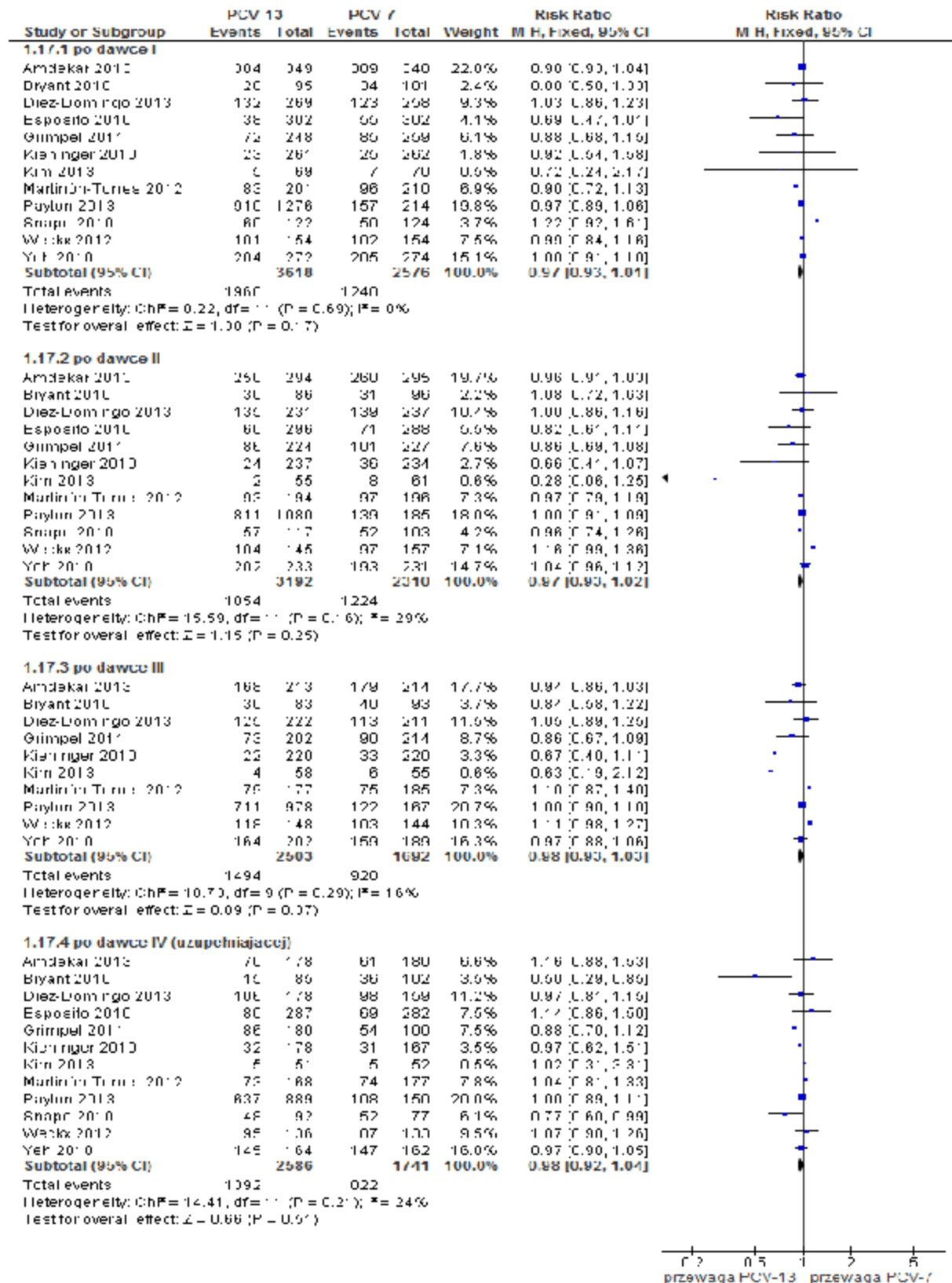
Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Diez-Domingo 2013**	132	269	49,1	123	258	47,7	0,748		
Esposito 2010	38	302	12,6	55	302	18,2	0,071		
Grimprel 2011	72	248	29,0	85	259	32,8	0,357		
Kieninger 2010	23	261	8,8	25	262	9,5	0,880		
Kim 2013	5	69	7,2	7	70	10,0	0,764		
Martinón-Torres 2012	83	201	41,3	96	210	45,7	0,366		
Payton 2013	910	1276	71,3	157	214	73,4	0,539		
Snape 2010	60	122	49,2	50	124	40,3	0,200		
Weckx 2012	101	154	65,6	102	154	66,2	1,000		
Yeh 2010	204	272	75,0	205	274	74,8	0,961		
zapobieganie objawom - po 2. dawce									
Amdekar 2013	250	294	85,0	260	295	88,1	0,279	0,97 (0,93; 1,02) p=0,25	
Bryant 2010	30	86	34,9	31	96	32,3	0,754		
Diez-Domingo 2013**	135	231	58,4	139	237	58,6	0,964		
Esposito 2010	60	296	20,3	71	288	24,7	0,204		
Grimprel 2011	86	224	38,4	101	227	44,5	0,189		
Kieninger 2010	24	237	10,1	36	234	15,4	0,098		
Kim 2013	2	55	3,6	8	61	13,1	0,099		
Martinón-Torres 2012	93	194	47,9	97	196	49,5	0,759		
Payton 2013	811	1080	75,1	139	185	75,1	0,990		
Snape 2010	57	117	48,7	52	103	50,5	0,893		
Weckx 2012	104	145	71,7	97	157	61,8	0,087		
Yeh 2010	202	233	86,7	193	231	83,5	0,363		
zapobieganie objawom po 3. dawce									
Amdekar 2013	168	213	78,9	179	214	83,6	0,217	0,98 (0,93; 1,03) p=0,37	
Bryant 2010	30	83	36,1	40	93	43,0	0,360		
Diez-Domingo 2013**	125	222	56,3	113	211	53,6	0,565		
Grimprel 2011	73	202	36,1	90	214	42,1	0,217		
Kieninger 2010	22	220	10,0	33	220	15,0	0,149		
Kim 2013	4	58	6,9	6	55	10,9	0,521		
Martinón-Torres 2012	79	177	44,6	75	185	40,5	0,431		
Payton 2013	711	978	72,7	122	167	73,1	0,924		
Weckx 2012	118	148	79,7	103	144	71,5	0,133		
Yeh 2010	164	202	81,2	159	189	84,1	0,505		
zapobieganie objawom po 4. dawce (uzupełniającej)									
Amdekar 2013	70	178	39,3	61	180	33,9	0,286	0,98 (0,92; 1,04) p=0,51	
Bryant 2010	15	85	17,6	36	102	35,3	0,008		
Diez-Domingo 2013**	106	178	59,6	98	159	61,6	0,696		
Esposito 2010	80	287	27,9	69	282	24,5	0,355		

Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Grimprel 2011	86	180	47,8	54	100	54,0	0,383		
Kieninger 2010	32	178	18,0	31	167	18,6	0,890		
Kim 2013	5	51	9,8	5	52	9,6	1,000		
Martinón-Torres 2012	73	168	43,5	74	177	41,8	0,758		
Payton 2013	637	889	71,7	108	150	72,0	0,931		
Snape 2010	48	92	52,2	52	77	67,5	0,059		
Weckx 2012	95	136	69,9	87	133	65,4	0,515		
Yeh 2010	145	164	88,4	147	162	90,7	0,588		
leczenie objawów - po 1. dawce									
Amdekar 2013	248	347	71,5	262	346	75,7	0,204	1,02 (0,97; 1,08) p=0,34	-
Bryant 2010	42	94	44,7	35	101	34,7	0,187		
Diez-Domingo 2013**	135	267	50,6	120	256	46,9	0,399		
Esposito 2010	105	302	34,8	92	302	30,5	0,259		
Grimprel 2011	87	252	34,5	90	260	34,6	0,983		
Kieninger 2010	53	263	20,2	57	266	21,4	0,749		
Kim 2013	7	70	10,0	10	72	13,9	0,607		
Martinón-Torres 2012	84	205	41,0	93	209	44,5	0,469		
Payton 2013	793	1227	64,6	130	206	63,1	0,673		
Snape 2010	54	123	43,9	52	128	40,6	0,612		
Weckx 2012	104	154	67,5	103	154	66,9	1,000		
Yeh 2010	202	257	78,6	191	266	71,8	0,072		
leczenie objawów - po 2. dawce									
Amdekar 2013	192	294	65,3	204	293	69,6	0,264	0,98 (0,94; 1,03) p=0,50	-
Bryant 2010	42	86	48,8	48	96	50,0	0,883		
Diez-Domingo 2013**	140	232	60,3	149	243	61,3	0,828		
Esposito 2010	128	296	43,2	138	288	47,9	0,257		
Grimprel 2011	81	221	36,7	95	236	40,3	0,429		
Kieninger 2010	69	244	28,3	64	235	27,2	0,799		
Kim 2013	2	55	3,6	11	62	17,7	0,018		
Martinón-Torres 2012	105	193	54,4	114	197	57,9	0,491		
Payton 2013	710	1011	70,2	108	169	63,9	0,099		
Snape 2010	55	108	50,9	60	110	54,5	0,684		
Weckx 2012	102	145	70,3	97	157	61,8	0,145		
Yeh 2010	182	221	82,4	181	221	81,9	1,000		
leczenie objawów - po 3. dawce									
Amdekar 2013	115	211	54,5	142	215	66,6	0,015	0,94 (0,89; 0,995) p=0,03	-0,03 (-0,06; -0,00) p=0,03
Bryant 2010	36	84	42,9	45	94	47,9	0,548		
Diez-Domingo 2013**	120	216	55,6	116	209	55,5	0,991		
Grimprel 2011	57	201	28,4	80	213	37,6	0,047		

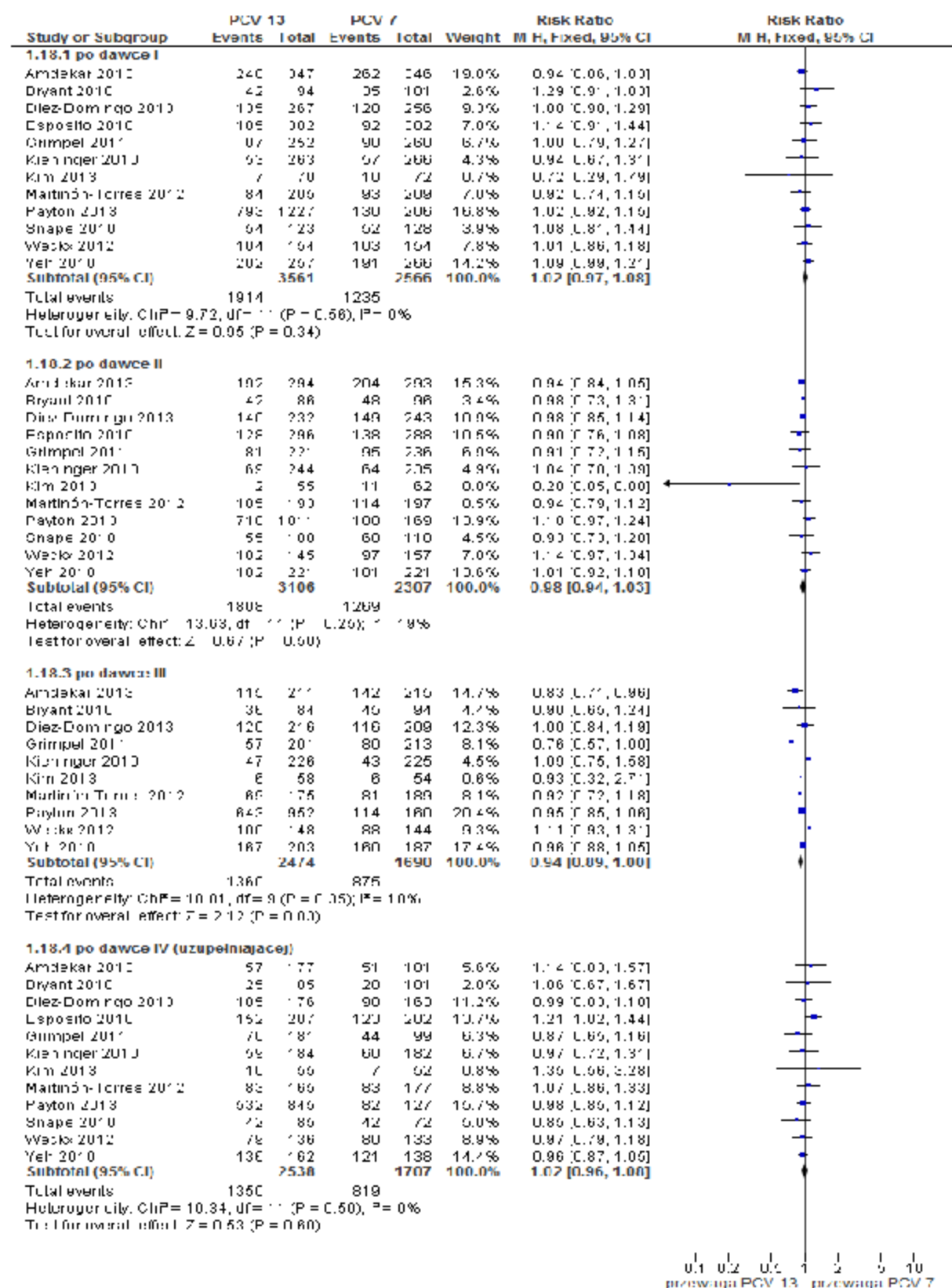


Badanie	PCV-13			PCV-7			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Kieninger 2010	47	226	20,8	43	225	19,1	0,724		
Kim 2013	6	58	10,3	6	54	11,1	1,000		
Martinón-Torres 2012	69	175	39,4	81	189	42,9	0,507		
Payton 2013	643	952	67,5	114	160	71,3	0,352		
Weckx 2012	100	148	67,6	88	144	61,1	0,272		
Yeh 2010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

Ryc. 116. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stosowanie leczenia przeciwbólowego/przeciwo-ręczkowego w zapobieganiu objawom. Miara wyników: ryzyko względne.



Ryc. 117. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stosowanie leczenia przeciwbólowego/przeciwgorączkowego w leczeniu objawów. Miara wyników: ryzyko względne.



## 8.21 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dot. skuteczności klinicznej PCV-7

Do przeglądu systematycznego skuteczności klinicznej PCV-7 włączono 3 randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.

Największe z opublikowanych badań skuteczności, nazywane ze względu na sieć placówek medycznych, w których zostało zrealizowane - *North California Kaiser Permanente study (NCKP)* zostało opisane w czterech kolejnych artykułach: Black 2000<sup>39</sup> - pierwotnej publikacji dotyczącej wyników klinicznych badania, w szczególności skuteczności w odniesieniu do inwazyjnej choroby pneumokokowej, Black 2002a<sup>40</sup> - publikacji dotyczącej skuteczności w odniesieniu do zapaleń płuc, Shinefield 2002<sup>41</sup> - analizie skuteczności i bezpieczeństwa PCV-7 w subpopulacjach wcześniaków i dzieci z niską urodzeniową masą ciała, Shinefield 1999<sup>42</sup> - analizie immunogenności i częstości występowania lokalnych i uogólnionych działań niepożądanych w subpopulacji uczestników badania NCKP.

Dane dotyczące drugiego z badań klinicznych skuteczności PCV-7 - *Finnish Otitis Media study (FinOM)*, pochodziły z dwóch publikacji: Eskola 2001<sup>43</sup> (pierwotna publikacja wyników) oraz Palmu 2004<sup>44</sup> (wyniki przedłużonej obserwacji metodą otwartą).

Dane dotyczące trzeciego badania skuteczności PCV-7, przeprowadzonego wśród Indian z rezerwatów Navajo oraz White Mountain Apache (O'Brien 2003), także pochodziły z dwóch publikacji: Moulton 2001<sup>45</sup> (projekt i protokół badania odnaleziony w referencji jednego z doniesień) oraz O'Brien 2003<sup>46</sup> (pierwotna publikacja wyników).

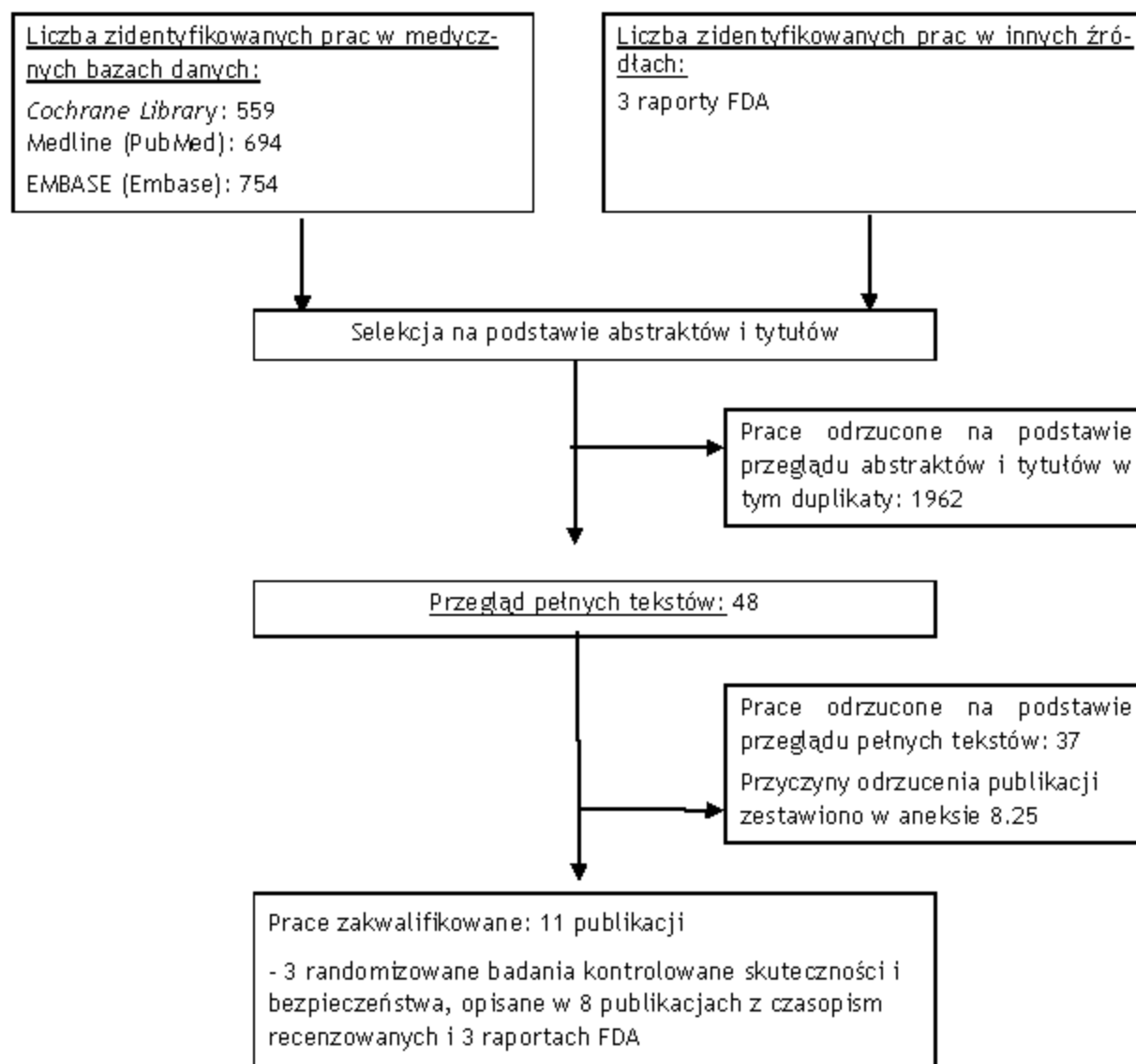
Wśród zakwalifikowanych raportów FDA znalazły się: przegląd kliniczny<sup>47</sup> oraz przegląd statystyczny badań,<sup>48</sup> które zawierały dodatkowe informacje o badaniu NCKP oraz przegląd FDA związany z rozszerzeniem wskazań do stosowania PCV-7 o zapalenie ucha środkowego<sup>49</sup> (dodatkowe dane z badań NCKP i FinOM).

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

Kolejne etapy selekcji badań przedstawiono na Ryc. 118. Zakwalifikowane badań zestawiono w aneksie 8.24, listę odrzuconych badań wraz z przyczyną odrzucenia zestawiono w aneksie 8.25.

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

**Ryc. 118. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej PCV-7 (diagram PRISMA).**



### 8.21.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Zestawienie charakterystyki badań klinicznych skuteczności PCV-7 włączonych do przeglądu przedstawiono w tabeli Tab. 134 i Tab. 135.

Dwa badania dotyczące skuteczności PCV-7 miały charakter typowych badań z randomizacją (NCKP, FinOM), trzecie - O'Brien 2003 - było badaniem klasterowym, w którym jednostkę randomizacji stanowiły dobrze zdefiniowane i oddzielone od siebie społeczności, skupione wokół wspólnych przedszkoli, szkół lub miasteczek.<sup>45</sup>

Wszystkie zakwalifikowane badania miały charakter prób wieloośrodkowych, a liczba ośrodków wahała się od 8 (FinOM) do 30 ośrodków (O'Brien 2003).

Żadne z badań nie miało charakteru międzynarodowego. Dwa z trzech badań skuteczności PCV-7 zrealizowano w Stanach Zjednoczonych, trzecie - w Finlandii (*Finnish Otitis Media Vaccine Trial*).

Liczba zrandomizowanych pacjentów wahała się od około 1600 (FinOM) do ponad 37 tys. w badaniu NCKP. Do wszystkich badań kwalifikowano zdrowe dzieci z populacji ogólnej, w wieku do 2 miesiąca życia. Wyjątek stanowiło badanie O'Brien 2003, gdzie okres kwalifikacji do badania został przedłużony do 24. miesiąca życia. Z badania O'Brien 2003 do metaanalizy włączono tylko wyniki dzieci w wieku do 6. miesiąca życia w momencie rozpoczęcia szczepień, które przeszły podstawowy cykl szczepień tzw. populacja „*primary efficacy*”.

We wszystkich włączonych badaniach stosowano czterodawkowy schemat szczepienia PCV-7. Poszczególne badania różniły się nieznacznie czasem podania poszczególnych dawek szczepionki. W badaniach dotyczących skuteczności klinicznej PCV-7 - NCKP i O'Brien 2003 - komparator stanowiła eksperymentalna szczepionka przeciwko meningokokom typu C, w badaniu FinOM - szczepionka przeciw wirusowi HBV, w pozostałych „nie szczepienie”.

Tab. 134. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych zarówno do przeglądu skuteczności szczepionki PCV-7.

Badanie	Publikacje	Lokalizacja i liczba ośrodków.	Populacja (N)	Intervencja (N)	Komparator (N)	Szczepionki porównywane	Czas obserwacji	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
Notern California Kaiser Permanente	Black 2000 <sup>39</sup> Black 2002 <sup>40</sup> Shinefield 2002 <sup>41</sup> Shinefield 1999 <sup>42</sup>	Stany Zjednoczone, Kalifornia (23 ośrodki medyczne Kaiser Permanente)	zdrowe niemowlęta do 2. m.ż. (37 868)	PCV-7 4 dawki: 2., 4., 6. i 12.-15. m.ż. (18 927)	szczepionka przeciwko meningokokom typu C skoniugowaną z białkiem CRM-197 (18 941)	DTwP-Hib OPV później: DtaP IPV ponadto: HBV MMR ospa	Do 20.04. 1999.	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, badanie III fazy	II A
Finnish Otitis Media Vaccine Trial (Eskola 2001)	Eskola 2001 <sup>43</sup> Palmu 2004 <sup>44</sup>	Finlandia (okregi Tampere, Kangasala i Nokia) 8 ośrodków	zdrowe niemowlęta do 2. m.ż. (1662)	1. interwencja: PCV-7 4 dawki: 2., 4., 6. i 12. m.ż. (831)  2. Interwencja: (opis w publikacji Kilpi 2003 <sup>191</sup> ): PncOMPC (835)	szczepionka przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B 4 dawki: 2., 4., 6. i 12. m.ż. (831)	DTwP Hib IPV MMR	Do 12 miesięcy od ostatniej dawki szczepionki. Kontrola w 2., 4., 6., 7., 12., 13. i 24. m.ż. Dodatkowa kontrola w 4.-5. r.ż. (otwarta faza badania); opis w publikacji Palmu 2004 <sup>44</sup>	Wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, badanie III fazy	II A

Badanie	Publikacje	Lokalizacja i liczba ośrodków.	Populacja (N)	Intencja (N)	Komparator (N)	Szczepionki podawane równolegle	Czas obserwacji	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
O'Brien 2003	Moulton 2001 <sup>45</sup> O'Brien 2003 <sup>46</sup>	Stany Zjednoczone, rezerwy Indian Navajo i White Mountain Apache 30 ośrodków	dzieci w wieku od 6 tyg. Do 24 m.ż., z rezerwatów indiańskich Navajo i White Mountain Apache (8 292)	PCV-7 u dzieci < 7 m.ż. w momencie rozpoczęcia szczepienia - 4 dawki; u dzieci w 7.-11. m.ż. - 3 dawki; u dzieci w 12.-23. m.ż. - 2 dawki (4 165)	szczepionka przeciwko meningokokom typu C skoniugowaną z białkiem CRM-197 (3 926)	HBV Hib DtaP IPV lub OPV MMR ospa	do 31.05.2000 lub zgonu	badanie kliniczne z randomizacją grupową (klastrową), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, badanie III fazy	II A
<p>* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2016 r.<sup>8</sup></p> <p>DTwP - szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (pełnokomórkowa)</p> <p>DtaP - szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa, czyli acelularna)</p> <p>OPV - doustna szczepionka przeciwko polio</p> <p>IPV - inaktywowana szczepionka przeciwko polio</p> <p>Hib - szczepionka przeciwko Haemophilus influenzae typu B</p> <p>HBV - szczepionka przeciwko zapaleniu wątroby typu B</p> <p>MMR - szczepionka przeciwko odrze, śwince i różyczce</p> <p>MMCC - skoniugowaną szczepionka przeciwko meningokokom</p> <p>PncOMP - 7-walentna szczepionka przeciwko pneumokokom skoniugowaną z kompleksem białkowym błony zewnętrznej meningokoków (poddawana badaniom klinicznym przez MSD)</p>									

Tab. 135. Cd. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych zarówno do przeglądu skuteczności szczepionki PCV-7.

Kod badania	Odszetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, ogółem (%)	Hipoteza zero wa	Typ analizy	Udział sponsora
NCKP (Black 2000)	42,0	bd	ITT	Wyeth
FinOM	4,9	bd	ITT	Merck



Kod badania	Odszetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, ogółem (%)	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
(Eskola 2001)			<i>per-protocol</i>	Pasteur Mérieux Connaught Wyeth
O'Brien 2003	21,3	bd	ITT <i>per-protocol</i>	Wyeth

## 8.21.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu skuteczności PCV-7, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Wyniki oceny wiarygodności badań przedstawiono w Tab. 136.

**Tab. 136 Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań dotyczących skuteczności PCV-7 włączonych do analizy.**

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie
NCKP	niskie*	niskie*	niskie	Nieznane	**	niskie
FinOM	Niskie	Niskie	nieznane	nieznane	†	niskie
O'Brien 2003	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

\* oceniono na podstawie dokumentacji FDA, str. 9<sup>47</sup>  
 \*\* oceniono na podstawie dokumentacji FDA, Attachment 7, Table 6 i 7<sup>48</sup>  
 † oceniono na podstawie dokumentacji FDA, str. 9<sup>49</sup>

### 8.21.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Zestawienie kryteriów włączenia i wyłączenia w badaniach włączonych do przeglądu zestawiono w Tab. 137. Kryteria te były zbliżone we wszystkich badaniach. Kwalifikowano niemowlęta w dobrym ogólnym stanie zdrowia, bez chorób przewlekłych bez niedoborów immunologicznych. Poszczególne badania różniły się nieznacznie wiekiem kwalifikowanych dzieci (z reguły do 2 miesiąca życia). Wyjątek stanowi badania O'Brien 2003 do którego kwalifikowano dzieci w wieku do 24 miesiąca życia.

**Tab. 137 Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych dotyczących skuteczności PCV-7 włączonych do opracowania.**

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
NCKP (Black 2000)	zdrowe niemowlęta w wieku poniżej 2 miesiąca życia; dobry stan zdrowia dziecka.	anemia sierpowatokrwinkowa; niedobory immunologiczne; ciężkie choroby przewlekłe lub postępujące; drgawki w wywiadzie; inwazyjne zakażenie pneumokokowe lub meningokokowe w wywiadzie; uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; nadwrażliwość na podawaną szczepionkę
Finnish Otitis Media Vaccine Trial (Eskola 2001)	zdrowe niemowlęta w wieku poniżej 2 miesiąca życia; dobry stan zdrowia dziecka; pochodzenie z rodzin, które zamieszkiwały na stałe w rejonie, w którym prowadzono badanie; przynajmniej jedno z rodziców lub opiekunów potrafiło porozumiewać się biegle po fińsku; korzystanie z usług rejonowego ośrodka zdrowia przed ukończeniem 13 tygodnia życia.	nadwrażliwość na podawaną szczepionkę; niedobory immunologiczne; inwazyjne zakażenie pneumokokowe w wywiadzie; uprzednie szczepienie badanymi szczepionkami; określone przez producenta przeciwwskazania do rutynowych szczepień; jakiegokolwiek schorzenia, które mogłyby w warunkach prowadzonego badania spowodować ryzyko dla zdrowia i dobrego samopoczucia dziecka oraz mogły mieć w ocenie badacza wpływ na wyniki badania.
O'Brien 2003	niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tyg. do 24 m.ż. z rezerwatów indiańskich Navajo oraz White Mountain Apache.	nadwrażliwość na podawaną szczepionkę; określone przez producenta przeciwwskazania do rutynowych szczepień; jakiegokolwiek schorzenia, które mogłyby w warunkach prowadzonego badania mieć w ocenie badacza wpływ na wyniki badania; umiarkowana lub ciężka choroba, z gorączką lub bez.

## 8.21.4 Populacja

Badania dotyczące skuteczności PCV-7 różniły się między sobą pod względem rasy i pochodzenia etnicznego szczepionych dzieci (Tab. 138). Jedynie badanie FinOM dotyczyło dzieci z populacji europejskiej. Badanie NCKP objęło zróżnicowaną etnicznie populację z przewagą rasy białej (ok. 40%), oraz znaczącym udziałem rasy hiszpańskiej (18-20%), żółtej (13%) i czarnej (8%). Badanie O'Brien 2003 było ograniczone do Indian zamieszkujących rezerwat Navajo oraz White Mountain Apache (populacji charakteryzujących się szczególnie wysoką zapadalnością na zakażenia *S. pneumoniae*). W badaniu FinOM zaobserwowano niewielką nierównowagę w charakterystyce badanych grup, pod względem udziału wcześniaków (<37 Hbd), udziału dzieci z niską urodzeniową masą ciała (< 2500 g) oraz dzieci z wywiadem wcześniejszego ostrego zapalenia ucha środkowego. Wszystkie te parametry są czynnikami ryzyka ostrego zapalenia ucha środkowego i mogą wpływać na większą zapadalność na ZUS w grupie kontrolnej.

Tab. 138. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do oceny skuteczności PCV-7.

Badanie	Grupa	N	Płeć męska n (%)	Średni wiek w momencie podania 1. dawki szczepionki; dni (SD)	Dzieci z małą urodzeniową masą ciała (<2500 g) n (%)	Wcześniaki (< 38 Hbd) n (%)	Karmione piersią ≥ 6 miesięcy n (%)	Średnia liczba rodzeństwa średnia (SD)	Żłobek w wieku 12 m.ż.	Żłobek w wieku 18 m.ż.	Rasa			
											Biała %	Hiszpańska %	Azjatycka %	Czarna %
NCKP (Black 2000)	PCV-7 MnCC	18 927 18 941	51,6% 51,1%†	b.d.	875 (4,62) 881 (4,65)	2166 (11,44) 2174 (11,48)	b.d. b.d.	b.d. b.d.	b.d. b.d.	b.d. b.d.	39,3* 40,5	19,6 17,9	13,4% 13,0%	7,7 8,4
FinOM (Eskola 2001)	PCV-7 HBV	831 831	435 (52) 428 (52)	b.d.	25 (3,0) 42 (5,1)	< 37 Hbd 41 (4,9) 53 (6,4)	444 (53,4) 441 (53,1)	0,7 0,7	16 12	32 27	b.d. b.d.	b.d. b.d.	b.d. b.d.	b.d. b.d.
O'Brien 2003	PCV-7 MnCC	2 974 2 818	1 508 (50,7) 1 385 (49,1)	81 (45,8) 83 (46,6)	Średnia masa urodzeniowa 3 353 g (531) 3 328 g (521)	b.d.	Karmione piersią (dowolnie długo) 2 516 (84,6) 2 378 (84,4)	Średnia liczba dzieci < 6 lat w domu 1,97 (0,95) 1,95 (0,94)	b.d. b.d.	b.d. b.d.	India- nie 100%	-	-	-

\* Oszacowane na podstawie subpopulacji z populacji badanej, poddanej telefonicznej ankiecie w ciągu 48 godzin od 1. dawki badanej szczepionki (PCV-7: n=3708; MnCC: n=3693).  
† Na podstawie danych FDA, str. 40<sup>49</sup>

### 8.21.5 Opis punktów końcowych

W Tab. 139 zawarto ogólne zestawienie punktów końcowych stosowanych w badaniach klinicznych skuteczności szczepionki PCV-7.

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

Wpływ szczepienia PCV-7 na zapadalność na zapalenie płuc oceniano tylko w jednym badaniu - NCKP (publikacja Black 2002<sup>40</sup>). Wyróżniono cztery różne definicje/poziomy rozpoznania zapalenia płuc: od najmniej swoistej, opartej tylko na rozpoznaniu klinicznym, do najbardziej swoistej (rozpoznanie kliniczne potwierdzone radiologicznie). Należy podkreślić, że pierwotnie, w badaniu NCKP, radiogramy oceniało ponad 300 różnych lekarzy, a kryteria oceny nie były ujednolicone. W 2006 roku, Hansen i wsp.<sup>192</sup> opublikowali analizę post-hoc, w której odniesiono się do opisanej słabości badania NCKP (Black 2002a) i powtórzono analizę radiogramów przy udziale dwóch przeszkolonych lekarzy (radiologa i pediatry), stosując kryteria rozpoznania pneumonii pneumokokowej opublikowane przez WHO.<sup>193</sup>

Tab. 139. Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności PCV-7.

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

	<b>NCKP (Black 2000/Black 2002)</b>	<b>Finnish Otitis Media Vaccine Trial (Eskola 2001)</b>	<b>O'Brien 2003</b>
		związana z przewlekłym wysiękowym zapaleniem ucha środkowego; wysiękowe zapalenie ucha środkowego i wysiękowe zapalenie ucha środkowego z drenikiem tympanostomijnym in situ; śmiertelność; hospitalizacja z powodu podejrzenia infekcji.	



## 8.21.6 Skuteczność kliniczna PCV-7

### 8.21.6.1 Inwazyjna choroba pneumokokowa

#### 8.21.6.1.1 Inwazyjna choroba pneumokokowa spowodowana przez serotypy szczepionkowe

Wyniki dla analizowanego punktu końcowego są dostępne we wszystkich trzech badaniach skuteczności PCV-7 zakwalifikowanych do przeglądu, przy czym w badaniu FinOM, podano liczbę przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej (2 przypadki w grupie kontrolnej), ale nie obliczano miary sumarycznej i przedziału ufności, ponieważ IChP nie była perspektywnie określonym punktem końcowym (porównaj Tab. 140).

Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe wskazuje, że od momentu podania pierwszej dawki jej skuteczność względem IChP wynosi 91% (95%CI: 79; 96;  $p < 0,00001$ ; Ryc. 119), natomiast skuteczność mierzona po upływie dwóch tygodni od zakończenia podstawowego, trójdawkowego cyklu szczepień wynosi 92% (95%CI: 22; 99;  $p = 0,04$ ; Ryc. 120).

Metaanaliza skuteczności przeprowadzona z wyłączeniem populacji skrajnie odbiegających od populacji europejskiej (populacji Indian północnoamerykańskich z badania O'Brien 2003; zapadalność na IChP przed wprowadzeniem szczepień PCV-7 na poziomie 1820/100 000 rok), wskazuje na skuteczność na poziomie 93% (80; 98;  $p < 0,00001$ ; Ryc. 121).

Analiza przeprowadzona wśród wcześniaków (urodzonych przed ukończeniem 38. tyg. ciąży) oraz dzieci z niską urodzeniową masą ciała ( $< 2500$  g), z badania NCKP (publikacja Shinefield 2002<sup>41</sup>) wskazuje na wysoką skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe - skuteczność ochronna, odpowiednio 100% ( $p < 0,01$ ) i 100% ( $p < 0,03$ ; Tab. 141).

**Tab. 140. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe; dane z pierwotnych badań klinicznych.**

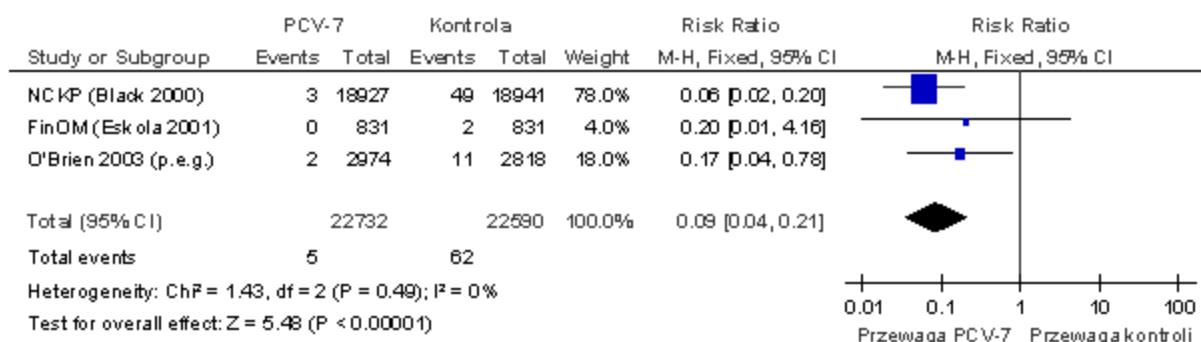
Badanie	PCV-7			Kontrola			Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p*
	n	N	%	n	N	%		
<b>Populacja ITT</b>								
NCKP (Black 2000)	3	18 927	0,016	49	18 941	0,259	93,9% (79,6; 98,5)	<0,001
FinOM (Eskola 2001)	0	831	0,000	2	831	0,241	bd**	bd
O'Brien 2003 ( <i>primary efficacy group</i> )	2	2 974	0,067	11	2 818	0,390	82,6% (21,4; 96,1)	bd
<b>Populacja per protocol</b>								
NCKP (Black 2000)	1	10 940	0,009	39	10 995	0,355	97,4% (82,7; 99,9)	<0,001
O'Brien 2003 ( <i>primary efficacy group</i> )	2	2 472	0,081	8	2 283	0,350	76,8% (-9,4; 95,1)	bd

\* Podano za artykułem źródłowym

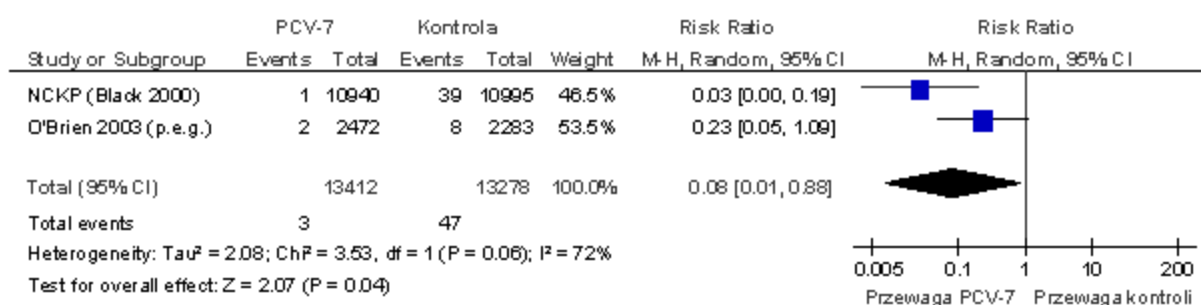
bd - brak danych w artykule źródłowym, nie wyliczono ze względu na odmiennosc metod statystycznych stosowanych w artykule źródłowym i programie RevMan.

\*\* 100% (przyp. Autorów).

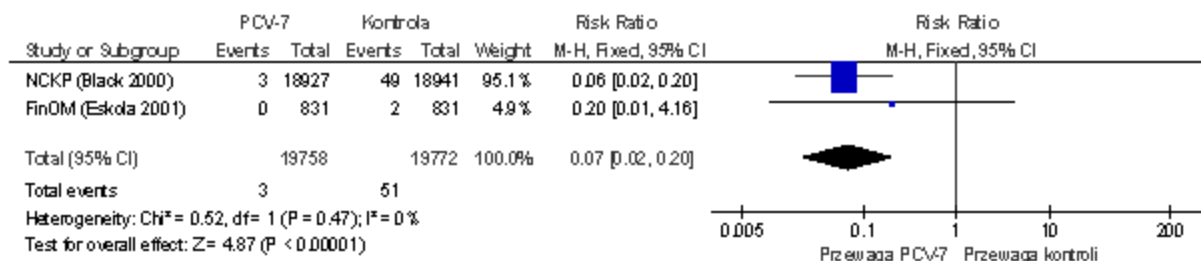
**Ryc. 119. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe, w populacji ITT; analizowany parametr - ryzyko względne (RR).**



**Ryc. 120. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe, w populacji per protocol; analizowany parametr - ryzyko względne (RR).**



**Ryc. 121. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe, w populacji ITT, z wykluczeniem badań z populacjami skrajnie odbiegającymi od populacji europejskiej; analizowany parametr - ryzyko względne (RR).**



**Tab. 141. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe, u wcześniaków (< 38 Hbd) i dzieci z niską urodzeniową masą ciała (< 2500 g); wyniki badania NCKP (publikacja Shinefield 200241).**

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

\* Podano za artykułem źródłowym.

### 8.21.6.1.2 Inwazyjna choroba pneumokokowa w zależności od serotypu chorobotwórczego

Wyniki dla analizowanego punktu końcowego są dostępne we wszystkich trzech badaniach skuteczności PCV-7 zakwalifikowanych do przeglądu, przy czym sumaryczną miarę efektu - skuteczność ochronną, obliczano tylko w badaniu NCKP (Black 2000; patrz Tab. 142).

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

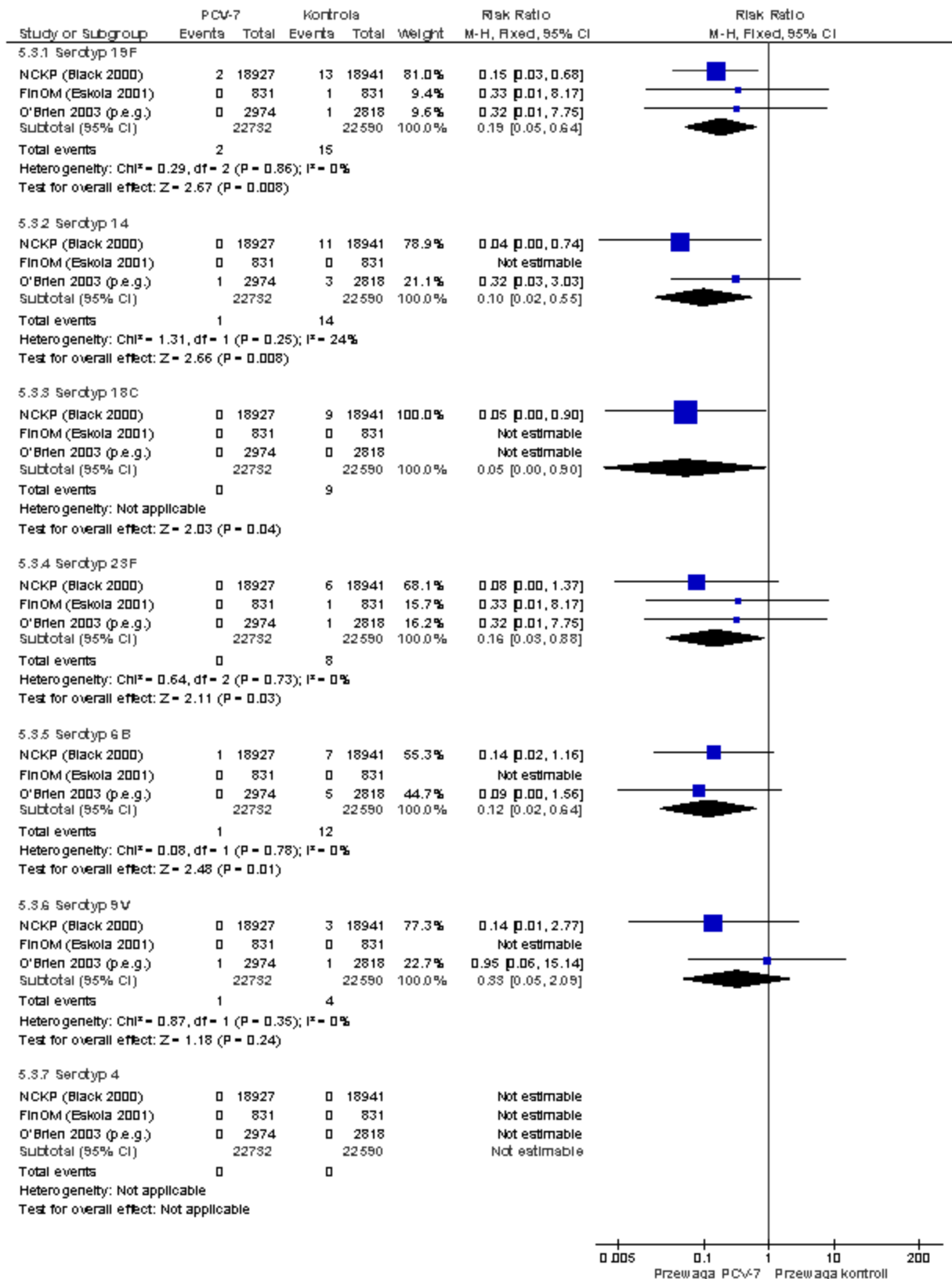
Na Ryc. 122 przedstawiono wyniki metaanalizy skuteczności PCV-7 względem IChP powodowanej przez poszczególne serotypy szczepionkowe. Analizowanym parametrem było ryzyko względne (RR), które pozwala na oszacowanie skuteczności szczepionki ( $VE = RRR = 1 - RR$ ). Analizując wyniki metaanalizy z programu RevMan należy mieć na uwadze, że w sytuacji gdy w którejś z grup nie wystąpił ani jeden przypadek zdarzenia (np. w grupie PCV-7, w badaniu FinOM, dla serotypu 19F), program RevMan szacując ryzyko względne, zamiast 0, podstawia automatycznie jakąś wartość mniejszą od 1. We wspomnianym przypadku program RevMan podstawiał wartość 0,33, co w efekcie, przy 1 zdarzeniu w grupie kontrolnej dało ryzyko względne na poziomie 0,33 i skuteczność ochronną szczepionki na poziomie 67%, zamiast 100% wynikających bezpośrednio z równania Greenwooda i Youlea.<sup>134</sup> Ze względu na powyższe zafałszowanie programu RevMan w sytuacji zdarzeń o małej liczebności, wyniki metaanalizy pozostawiono w postaci ryzyka względnego (Ryc. 122), a nie przeliczono na skuteczność ochronną szczepionki.

**Tab. 142. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe, w zależności od serotypu chorobotwórczego; dane z badań klinicznych.**

Serotyp / Badanie	PCV-7			Kontrola			Skuteczność ochronna (95%CI)*
	n	N	%	n	N	%	
19F							
NCKP (Black 2000)	2	18927	0,0106	13	18941	0,0686	84,6% (32,0; 98,4)

Serotyp / Badanie	PCV-7			Kontrola			Skuteczność ochronna (95%CI)*
	n	N	%	n	N	%	
FinOM (Eskola 2001)	0	831	0,0000	1	831	0,1203	bd
O'Brien 2003 (primary efficacy group)	0	2974	0,0000	1	2818	0,0355	bd
14							
NCKP (Black 2000)	0	18927	0,0000	11	18941	0,0581	100% (60,2; 100,0)
FinOM (Eskola 2001)	0	831	0,0000	0	831	0,0000	nd
O'Brien 2003 (primary efficacy group)	1	2974	0,0336	3	2818	0,1065	bd
18C							
NCKP (Black 2000)	0	18927	0,0000	9	18941	0,0475	100% (49,3; 100,0)
FinOM (Eskola 2001)	0	831	0,0000	0	831	0,0000	nd
O'Brien 2003 (primary efficacy group)	0	2974	0,0000	0	2818	0,0000	nd
23F							
NCKP (Black 2000)	0	18927	0,0000	6	18941	0,0317	100% (15,1; 100,0)
FinOM (Eskola 2001)	0	831	0,0000	1	831	0,1203	bd
O'Brien 2003 (primary efficacy group)	0	2974	0,0000	1	2818	0,0355	bd
6B							
NCKP (Black 2000)	1	18927	0,0053	7	18941	0,0370	85,7% (-11,2; 99,7)
FinOM (Eskola 2001)	0	831	0,0000	0	831	0,0000	nd
O'Brien 2003 (primary efficacy group)	0	2974	0,0000	5	2818	0,1774	bd
9V							
NCKP (Black 2000)	0	18927	0,0000	3	18941	0,0158	100 (-142; 100)
FinOM (Eskola 2001)	0	831	0,0000	0	831	0,0000	nd
O'Brien 2003 (primary efficacy group)	1	2974	0,0336	1	2818	0,0355	bd
4							
NCKP (Black 2000)	0	18927	0,0000	0	18941	0,0000	nd
FinOM (Eskola 2001)	0	831	0,0000	0	831	0,0000	nd
O'Brien 2003 (primary efficacy group)	0	2974	0,0000	0	2818	0,0000	nd
* Podano za artykułem źródłowym; bd - brak danych w artykule źródłowym, nie wyliczono ze względu na odmiennosc metod statystycznych stosowanych w artykule źródłowym i programie RevMan; nd - nie dotyczy, brak możliwości oszacowania.							

**Ryc. 122. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe, w zależności od serotypu; analizowany parametr - ryzyko względné (RR).**



### 8.21.6.1.3 Inwazyjna choroba pneumokokowa (niezależnie od serotypu)

Wyniki dla analizowanego punktu końcowego są dostępne we wszystkich trzech badaniach skuteczności PCV-7 zakwalifikowanych do przeglądu, przy czym w badaniu FinOM, podano liczbę przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej (3 przypadki w grupie kontrolnej, 1 przypadek w grupie badanej), ale nie obliczano miary sumarycznej i przedziału ufności, ponieważ IChP nie była predefiniowanym punktem końcowym (patrz Tab. 143).

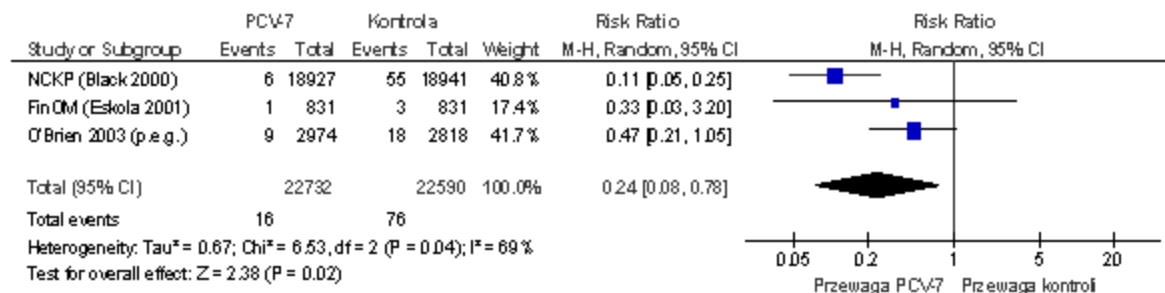
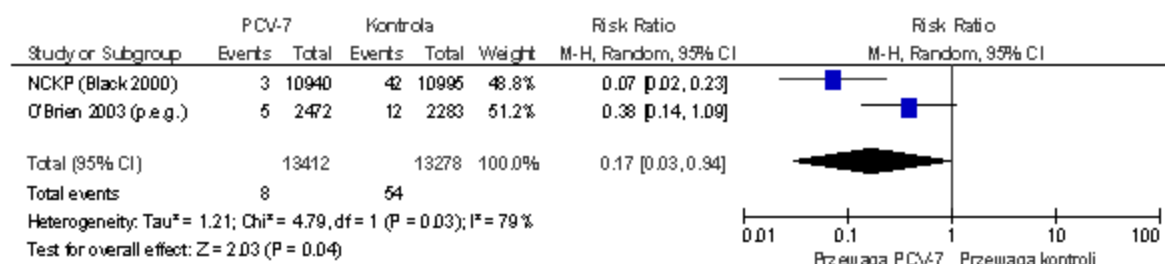
Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez jakikolwiek serotyp *S. pneumoniae*, wskazuje, że od momentu podania pierwszej dawki skuteczność PCV-7 względem IChP wynosi 76% (95%CI: 22; 92;  $p < 0,02$ ; Ryc. 123), natomiast skuteczność mierzona po upływie dwóch tygodni od zakończenia podstawowego, trójdawkowego cyklu szczepień wynosi 83% (95%CI: 6; 97;  $p = 0,04$ ; Ryc. 124).

Metaanaliza skuteczności przeprowadzona z wyłączeniem populacji skrajnie odbiegających od populacji europejskiej (populacji Indian północnoamerykańskich z badania O'Brien 2003, zapadalność na IChP przed wprowadzeniem szczepień PCV-7 na poziomie 1820/100 000 rok), wskazuje na skuteczność PCV-7 względem inwazyjnej choroby pneumokokowej powodowanej przez jakikolwiek serotyp *S. pneumoniae*, na poziomie 88% (95%CI: 74; 94;  $p < 0,00001$ ; Ryc. 125).

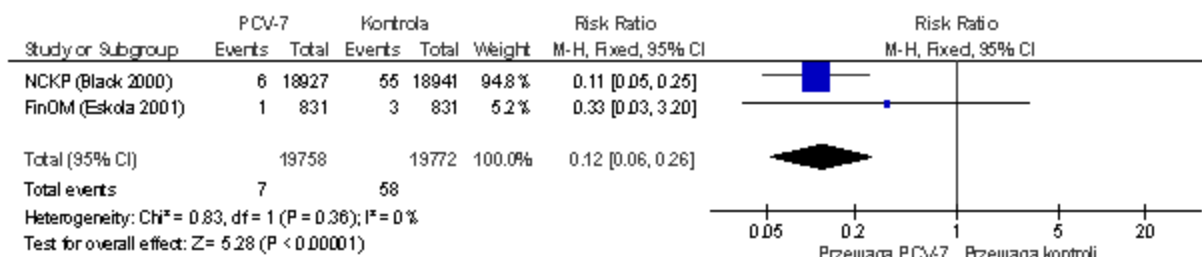
**Tab. 143. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej niezależnie od serotypu; dane z pierwotnych badań klinicznych.**

Badanie	PCV-7			Kontrola			Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
<b>Populacja ITT</b>								
NCKP (Black 2000)	6	18927	0,032	55	18941	0,290	89,1% (73,7; 95,8)	<0,001
FinOM (Eskola 2001)	1	831	0,120	3	831	0,361	bd	bd
O'Brien 2003 ( <i>primary efficacy group</i> )	9	2974	0,303	18	2818	0,639	52,1% (-6,6; 78,5)	bd
<b>Populacja per protocol</b>								
NCKP (Black 2000)	3	10940	0,027	42	10 995	0,382	92,9% (77,6; 98,6)	bd
O'Brien 2003 ( <i>primary efficacy group</i> )	5	2472	0,202	12	2283	0,526	bd	bd

\* Podano za artykułem źródłowym;  
bd - brak danych w artykule źródłowym, nie wyliczono ze względu na odmienną metod statystycznych stosowanych w artykule źródłowym i programie RevMan.

**Ryc. 123. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej niezależnie od serotypu chorobotwórczego, w populacji ITT; analizowany parametr - ryzyko względne (RR), zmienny model danych.****Ryc. 124. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej niezależnie od serotypu chorobotwórczego, w populacji per protocol; analizowany parametr - ryzyko względne (RR), zmienny model danych.**

**Ryc. 125. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej niezależnie od serotypu chorobotwórczego, w populacji ITT, z wykluczeniem badań z populacjami skrajnie odbiegającymi od populacji europejskiej; analizowany parametr - ryzyko względne (RR), stały model danych.**



### 8.21.6.2 Zapalenie płuc

Skuteczność szczepionki PCV-7 w odniesieniu do zapobiegania zapaleniu płuc oceniano w jednym randomizowanym badaniu klinicznym - North California Kaiser Permanente study (analiza zaplanowana prospektywnie, publikacja Black 2002, 40 n = 37 868). Analizowane dane pochodziły z przeglądu komputerowych baz danych sieci placówek ochrony zdrowia Kaiser Permanente, zawierającej informacje o rozpoznaniu klinicznych, wynikach badań laboratoryjnych oraz wynikach badań radiologicznych. Brano pod uwagę rozpoznania zapalenia płuc postawione w warunkach ambulatoryjnych, izby przyjęć lub hospitalizacji. Uwzględniano przypadki odoskrzelowego zapalenia płuc, wirusowego zapalenia płuc, zapalenia płuc z naciekaniami i ropniaka opłucnej. Wyróżniono cztery definicje zapalenia płuc różniące się poziomem swoistości rozpoznania: (1) jakiegokolwiek rozpoznania zapalenia płuc (najczęściej tylko na podstawie objawów klinicznych; najmniej swoiste), (2) rozpoznania zapalenia płuc, które skłoniło lekarza prowadzącego do zlecenia wykonania zdjęcia RTG, (3) rozpoznania kliniczne ze zmianami okołopłucnowymi w RTG, (4) rozpoznania kliniczne potwierdzone radiologicznie (najbardziej swoiste).

W badaniu NCKP, wykazano, że im bardziej swoiste rozpoznanie, tzn. im większa pewność, że choroba rzeczywiście jest obecna, tym większa skuteczność szczepionki PCV-7 była obserwowana. Wśród dzieci z populacji ITT, skuteczność PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu płuc, obserwowana od podania 1. Dawki szczepionki wyniosła: 6% (95%CI: -1,5; 11,0; p=0,13; Tab. 144) dla wszystkich rozpoznań zapaleń płuc, 8,9% (95%CI: 0,9; 16,3; p=0,03) w sytuacji gdy postawiono rozpoznanie zapalenia płuc i zlecono zdjęcie rentgenowskie i 17,7% (95%CI: 4,8; 28,9; p=0,01) w przypadku gdy rozpoznanie kliniczne zostało potwierdzone radiologicznie. Obserwacja takiej zależności stanowi silny dowód skuteczności PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu płuc.

Pierwotnie, w badaniu NCKP, zdjęcia rentgenowskie oceniali ponad 300 różnych lekarzy radiologów, zaś kryteria oceny nie były ujednoczone. Te dwa czynniki zadecydowały o nie największej swoistości rozpoznania radiologicznego. W 2006 roku, Hansen i wsp. 46 opublikowali analizę post-hoc, w której odniesiono się do opisanej słabości badania NCKP (Black 2002a) i powtórzono analizę radiogramów przy udziale dwóch przeszkolonych lekarzy (radiologa i pediatry), stosujących kryteria rozpoznania pneumonii pneumokokowej przygotowane przez grupę roboczą World Health Organizations Pneumonia Vaccine Trial Investigators (zatytułowane "Standardization of Interpretation of Chest Radiographs for the Diagnosis of Pneumonia in Children").<sup>195</sup> Wzrost swoistości rozpoznania radiologicznego w badaniu Hansen 2006, tj.



wykluczenie tych rozpoznań, które wg wytycznych WHO nie spełniały kryteriów radiologicznych zapalenia płuc, wpłynęło na zaobserwowanie zwiększonej skuteczności szczepionki PCV-7 - 25,5% (95%CI: 6,5; 40,7; p=0,011).

Analiza skuteczności PCV-7 w zapobieganiu zapalaniu płuc, w zależności od wieku dziecka, wykazała, że skuteczność ta jest najwyższa w pierwszym roku życia dziecka - 32,2% (95%CI: 3,3; 52,5; p=0,03) i dwóch pierwszych latach życia dziecka - 23,4% (95%CI: 5,2; 38,1; p=0,01; Tab. 145).

Tab. 144. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu płuc; dane z badania klinicznego NCKP (Black 2002a).

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

\* Według analizy post-hoc danych NCKP, opisanej w publikacji Hansen 2006. <sup>196</sup>

**Tab. 145. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu płuc, w zależności od wieku dziecka; dane z badania klinicznego NCKP (Black 2002a), populacja per protocol.**

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

### 8.21.6.3 Zapalenie ucha środkowego

#### 8.21.6.3.1 Ostre zapalenie ucha środkowego

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

Skuteczność PCV-7 w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego, bez względu na czynnik etiologiczny, mierzona od momentu podania pierwszej dawki wyniosła: 6,4% (95%CI: 3,9; 8,7) w badaniu NCKP oraz 4% (95%CI: -7; 14; wynik nieistotny statystycznie) w badaniu FinOM (Tab. 146).

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

Metaanaliza skuteczności PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapaleniu ucha środkowego, niezależnie od patogenu chorobotwórczego, mierzonej od podania 1. dawki, wskazała na skuteczność szczepionki na poziomie 6% (95%CI: 4; 7; Ryc. 126) w populacji ITT oraz na poziomie 7% (95%CI: 5; 9; Ryc. 127) w populacji per-protocol.

W badaniu FinOM zdefiniowano cały szereg punktów końcowych związanych z epizodami ostrego zapalenia ucha środkowego (Tab. 147).

Pierwszorzędowym punktem tego badania były epizody ZUS spowodowane serotypami szczepionkowym. Skuteczność PCV-7, względem powyższego punktu końcowego, mierzona od podania 1. dawki szczepionki wyniosła 54% (95%CI: 41; 64), a mierzona po upływie dwóch tygodni od zakończenia podstawowego, trójdawkowego cyklu szczepień - 57% (95%CI: 44; 67; Tab.28; ). Skuteczność w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego, powodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae*, rosła z każdą przyjmowaną dawką szczepionki, by osiągnąć maksimum pomiędzy zakończeniem cyklu podstawowego szczepień, a dawką przypominającą (Tab. 148; Ryc. 128).

Skuteczność PCV-7 względem drugorzędowego punktu końcowego - pierwszego epizodu ZUS spowodowanego serotypami szczepionkowymi, mierzona od podania 1. dawki szczepionki

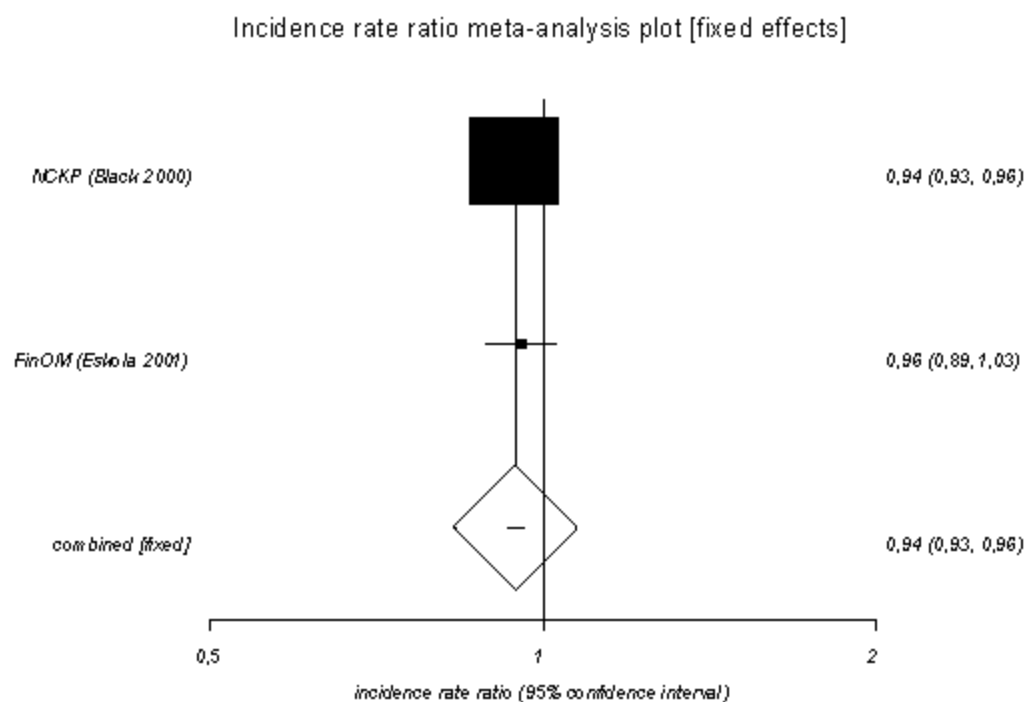
wyniosła 48% (95%CI: 34; 59), a mierzona po upływie dwóch tygodni od zakończenia podstawowego, trójdawkowego cyklu szczepień - 52% (95%CI: 39; 63).

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

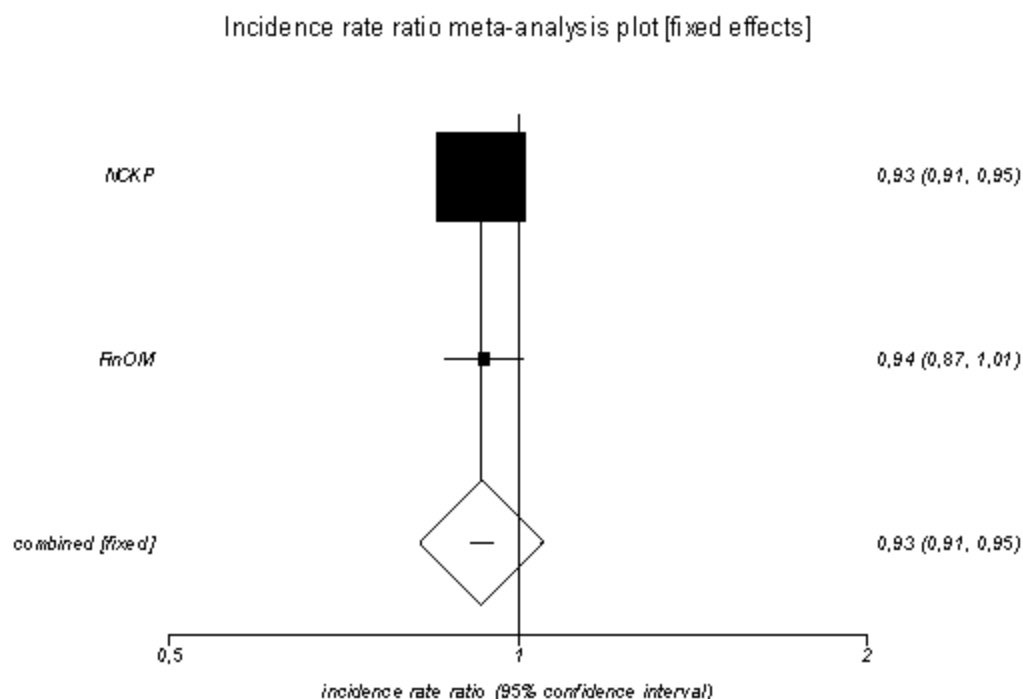
Tab. 146. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu e pizo dom ostrego zapalenia ucha środkowego, bez względu na patogen; dane z pierwotnych badań klinicznych.

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

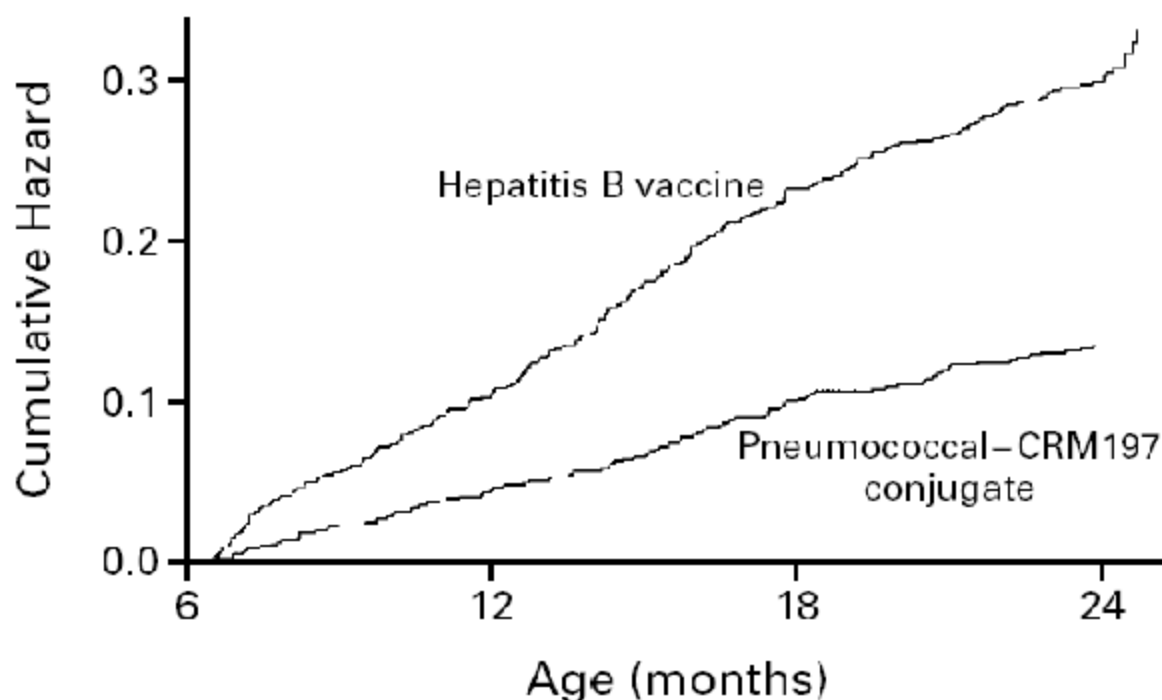
Ryc. 126. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapaleniu ucha środkowego niezależnie od patogenu chorobotwórczego w populacji ITT; analizowany parametr - wskaźnik współczynników zapadalności w grupie eksperymentalnej i kontrolnej (*incidence rate ratio, IRR*).



Ryc. 127. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapaleniu ucha środkowego niezależnie od patogenu chorobotwórczego w populacji *per-protocol*; analizowany parametr - wskaźnik współczynników zapadalności w grupie eksperymentalnej i kontrolnej (*incidence rate ratio, IRR*).



Ryc. 128. Skumulowane ryzyko epizodów ostrego zapalenia ucha środkowego, spowodowanego serotypami zawartymi w szczepionce PCV-7, w badaniu Finnish Otitis Media Vaccine Trial (za Eskola 2001, NEJM).



Tab. 147. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego - pozostałe punkty końcowe; dane z badania Eskola 2001.

Punkt końcowy	Badanie	ITT					Populacja per protocol				
		PCV-7		Kontrola		Skuteczność ochronna (95%CI)*	PCV-7		Kontrola		Skuteczność ochronna (95%CI)*
		n	Zapadalność na 100 osobolat	n	Zapadalność na 100 osobolat		n	Zapadalność na 100 osobolat	n	Zapadalność na 100 osobolat	
epizody ZUŚ spowodowane serotypami szczepionkowymi <sup>†</sup>	FinOM (Eskola 2001)	135	0,09	292	0,20	54% (41; 64)	107	0,09	250	0,21	57% (44; 67)
pierwszy epizod ZUŚ spowodowanego serotypami szczepionkowymi <sup>††</sup>	FinOM (Eskola 2001)	109	0,079	109	0,152	48% (34; 59)	89	0,081	177	0,171	52% (39; 63)
kolejne epizody ZUŚ spowodowane serotypami szczepionkowymi <sup>†††</sup>	FinOM (Eskola 2001)	26	0,250	96	0,491	49% (20; 67)	18	0,249	73	0,467	45% (5; 69)
epizody ZUŚ spowodowane serotypami reagującymi krzyżowo z serotypami szczepionkowymi	FinOM (Eskola 2001)	50	0,034	90	0,061	44% (20; 62)	41	0,035	84	0,070	51% (27; 67)
epizody ZUŚ spowodowane serotypami innymi niż szczepionkowe, czy reagujące krzyżowo ze szczepionkowymi	FinOM (Eskola 2001)	140	0,094	101	0,068	-39% (-86; 3)	126	0,107	95	0,080	-34% (-81; 0)
epizody ZUŚ spowodowane <i>S. pneumoniae</i>	FinOM (Eskola 2001)	322	0,22	467	0,32	32% (19; 42)	271	0,23	414	0,36	34% (21; 45)



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

**Tab. 148. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego, powodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae*, w populacji ITT badania Eskola 2001, w zależności od liczby przyjętych dawek/wieku dziecka.**

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

\* Podano za artykułem źródłowym

### 8.21.6.3.2 Nawracające zapalenie ucha środkowego

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

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

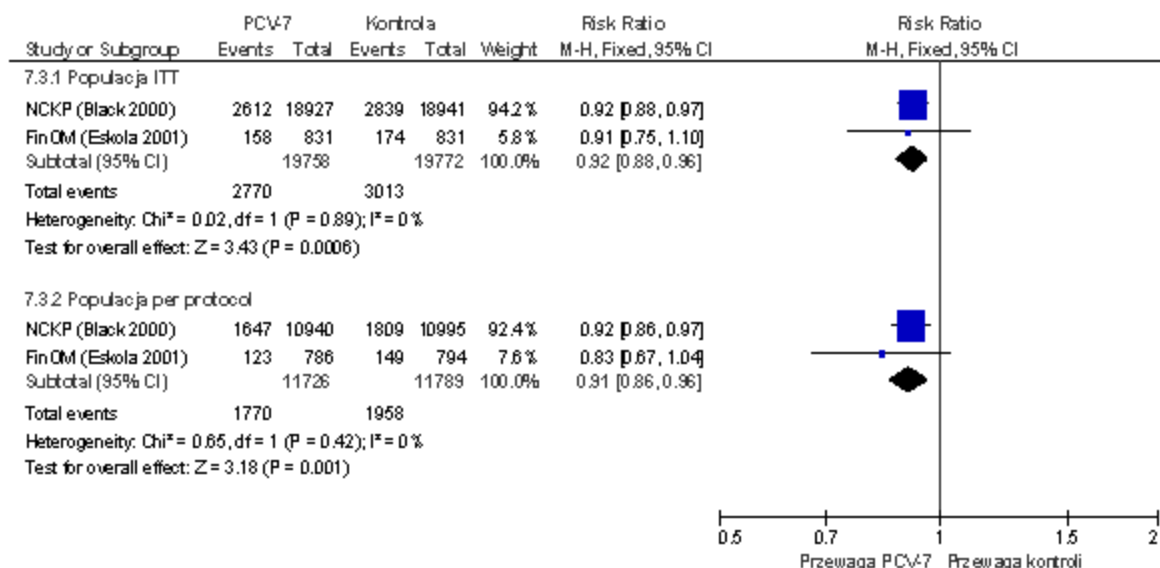
Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu nawracającemu zapaleniu ucha środkowego, bez względu na patogen, wskazuje, że od momentu podania pierwszej dawki skuteczność PCV-7 wynosi 8% (95%CI: 4; 12; p=0,0006), natomiast skuteczność mierzona po upływie dwóch tygodni od zakończenia podstawowego, trójdawkowego cyklu szczepień wynosi 9% (95%CI: 4; 14; p=0,001; Ryc. 129).

**Tab. 149. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu nawracającemu zapaleniu ucha środkowego, bez względu na patogen; dane z pierwotnych badań klinicznych.**

Badanie	PCV-7			Kontrola			Skuteczność ochronna (95%CI)*
	n	N	Zapadalność /100 osobo lat	n	N	Zapadalność /100 osobo lat	
<b>Populacja ITT</b>							
NCKP (Black 2000)	2 612	18 927	12,3	2 839	18 941	13,3	9,2% (4,3; 13,9)

FinOM (Eskola 2001)	158	831	10,6	174	831	11,7	9% (-12; 27)
<b>Populacja per protocol</b>							
NCKP (Black 2000)	1 647	10 940	16,4	1 809	10 995	17,9	9,5% (3,2; 15,3)
FinOM (Eskola 2001)	123	786	10,4	149	794	12,5	16% (-6; 35)
* Podano za artykułem źródłowym.							

**Ryc. 129. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu nawrotowemu zapaleniu ucha środkowego niezależnie od patogenu chorobotwórczego; analizowany parametr - ryzyko względne (RR).**



### 8.21.6.3.3 Zapalenie ucha środkowego w zależności od serotypu

#### *Streptococcus pneumoniae*

W badaniu FinOM (Eskola 2001) oszacowano skuteczność PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego, w zależności od patogenego serotypu (Tab. 150 i Tab. 151).

Skuteczność mierzona od pierwszej dawki szczepionki była statystycznie znamienna względem czterech serotypów szczepionkowych: 6B - 80% (95%CI: 69; 90), 14 - 74% (95%CI: 34; 90), 23F - 62% (95%CI: 41; 75) oraz 18C - 61% (95%CI: 2; 85; patrz Tab. 150) oraz względem jednego serotypu reagującego krzyżowo z serotypami szczepionkowymi - 52% (95%CI: 17; 72; Tab. 151). Względem pozostałych serotypów nie osiągnięto istotności statystycznej.

Tab. 150. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego, powodowanego przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae*; dane z badania Eskola 2001.

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

\* Podano za artykułem źródłowym

Tab. 151. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego, powodowanego przez serotypy reagujące krzyżowo z serotypami szczepionkowymi *S. pneumoniae*; dane z badania Eskola 2001.

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

\* Podano za artykułem źródłowym

#### **8.21.6.3.4 Wizyty lekarskie z powodu zapalenia ucha środkowego**

Wyniki dla analizowanego punktu końcowego są dostępne w dwóch badaniach: NCKP i FinOM, przy czym różnica w szczegółowej definicji nie pozwoliła na przeprowadzenie metaanalizy (Tab. 152).

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

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

Tab. 152. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu poradom lekarskim z powodu ostrego zapalenia ucha środkowego; dane z pierwotnych badań klinicznych.

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

\* Podano za artykułem źródłowym;  
† Oszacowane.

### 8.21.6.3.5 Implantacja dreniku tympanostomijnego

Wyniki dla analizowanego punktu końcowego są dostępne w dwóch badaniach: NCKP i FinOM (Tab. 153).

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

W badaniu FinOM (publikacja Palmu 200444), różnica w ryzyku implantacji dreniku tympanostomijnego kumulowała się w czasie i była szczególnie widoczna u dzieci w wieku od 2. Do 5. Roku życia (Ryc. 132).

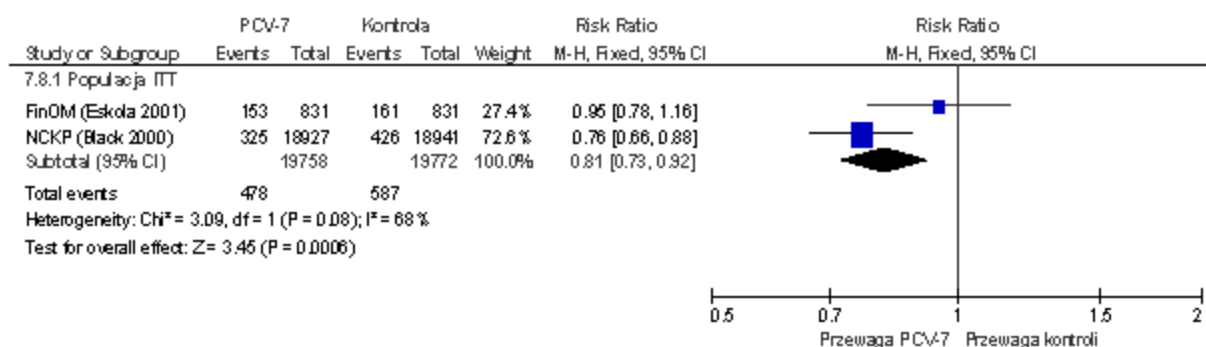
Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego wymagającego implantacji dreniku tympanostomijnego, wskazuje, że od momentu podania pierwszej dawki PCV-7 skuteczność wynosiła 19% (95%CI: 8; 27;  $p=0,0006$ ; Ryc. 13; stały model danych,  $I^2=68\%$ ). Ze względu na dużą heterogenność wyników badań przeprowadzono metaanalizę przy użyciu zmiennego modelu danych, której wynik stracił istotność statystyczną - skuteczność 16% (95%CI: -4; 34; Ryc. 131).

**Tab. 153. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego wymagającego implantacji dreniku tympanostomijnego; dane z pierwotnych badań klinicznych.**

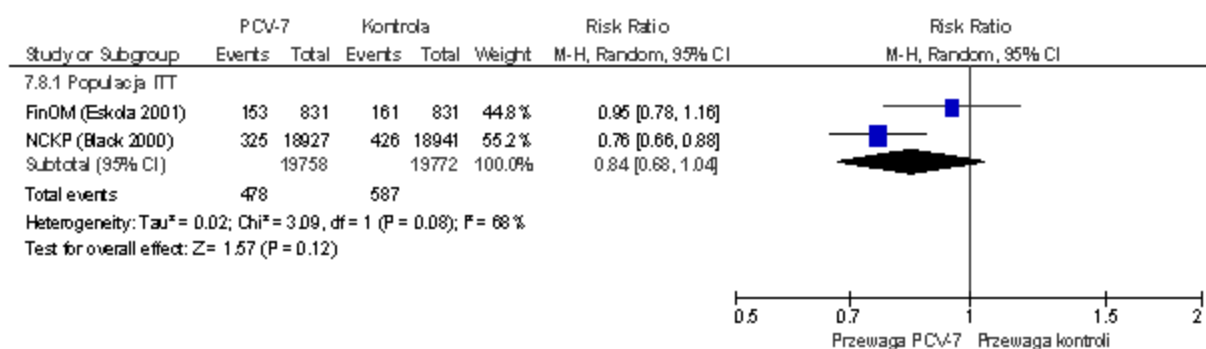
Badanie	PCV-7			Kontrola			Skuteczność ochronna (95%CI)*
	n	N	Zapadalność /100 osobo lat	n	N	Zapadalność /100 osobo lat	
<b>Populacja ITT</b>							
NCKP (Black 2000)	32	189		42	189		23,2% (11,3; 33,5)
	5	27		6	41		
FinOM (Eskola 2001)	15	831	11	16	831	12	bd
	3			1			
<b>Populacja per protocol</b>							
NCKP (Black 2000)	28	109		38	109		24,2% (11,7; 35,0)
	8	40		0	95		
* Podano za artykułem źródłowym.							



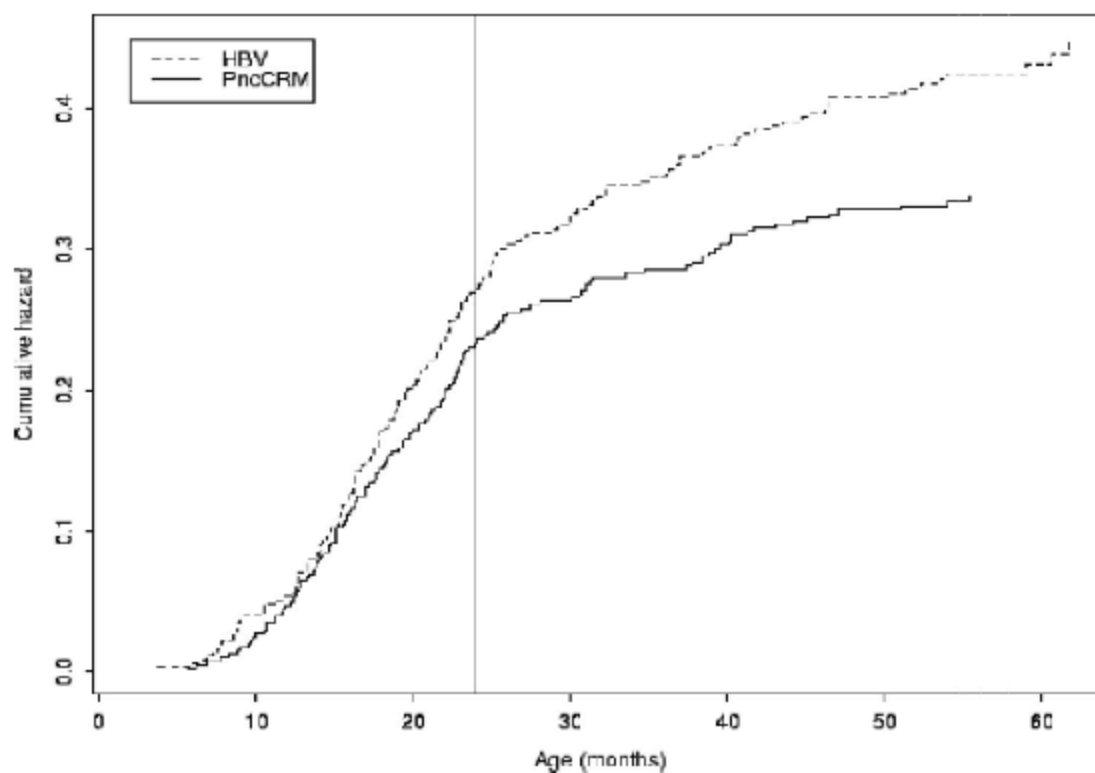
**Ryc. 130. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego wymagającego implantacji dreniku tympanostomijnego; analizowany parametr - ryzyko względne (RR), stały model danych.**



**Ryc. 131. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego wymagającego implantacji dreniku tympanostomijnego; analizowany parametr - ryzyko względne (RR), losowy model danych.**



Ryc. 132. Skumulowane ryzyko implantacji dreniku tympanostomijnego u dzieci w wieku od 2 miesięcy do 4.-5. Roku życia, w przedłużonej obserwacji badania FinOM (za Palmu 200444; PncCRM = PCV-7).



**Tab. 154. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego wymagającego implantacji dreniku tympanostomijnego u dzieci w wieku od 2 do 5 lat; dane z przedłużonego okresu obserwacji metodą otwartą w badaniu FinOM (Palmu 2004\*\*).**

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

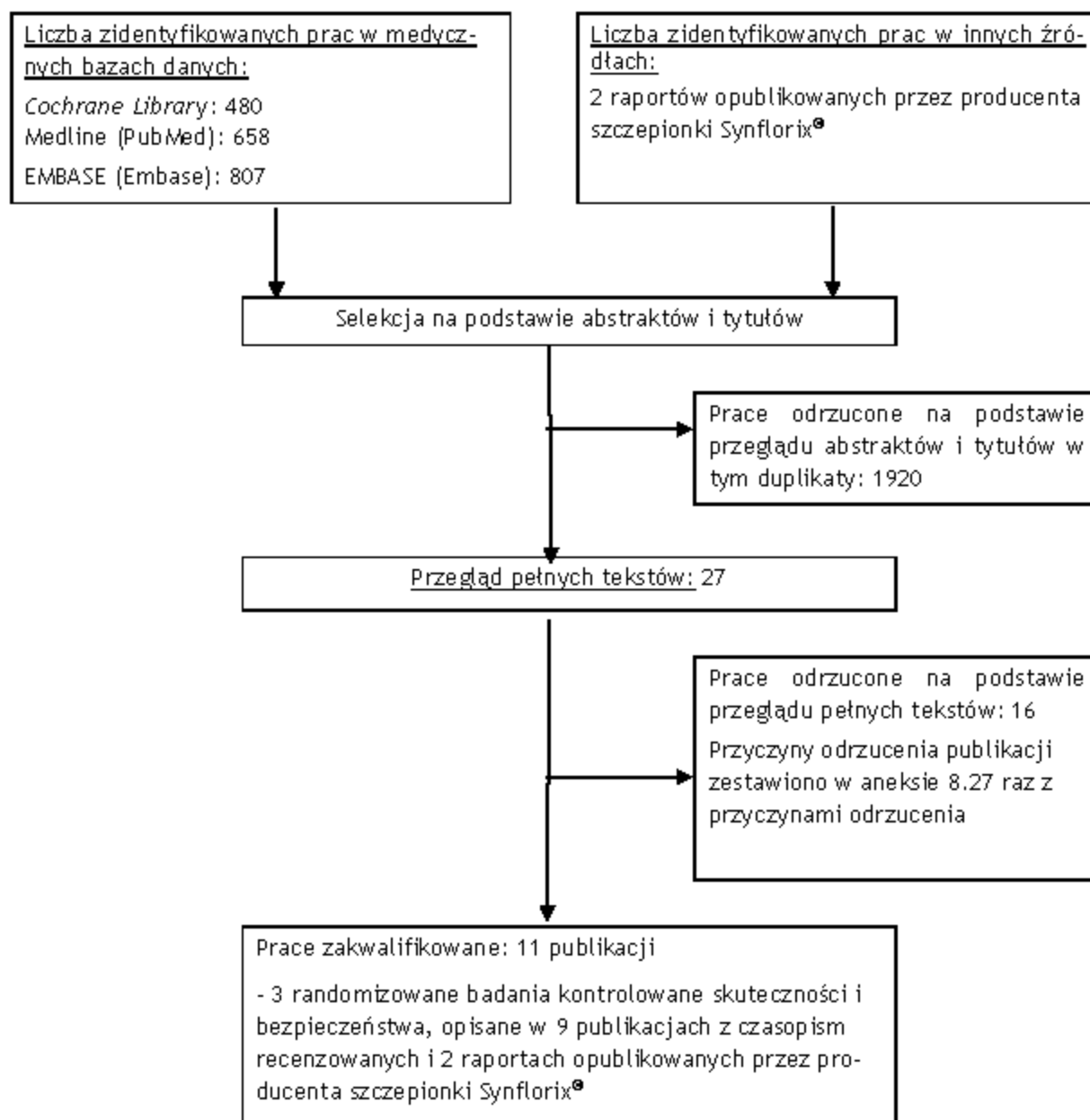
## **8.22 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dot. PCV-10**

Ostatecznie do przeglądu systematycznego skuteczności zakwalifikowano 3 randomizowane badania kliniczne dotyczące skuteczności klinicznej PCV-10 w zapobieganiu zakażeniom pneumokokowym.

Kolejne etapy selekcji badań przedstawiono na Ryc. 133. Listę zakwalifikowanych badań przedstawiono w aneksie 8.26, natomiast odrzuconych w aneksie 8.27.

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

Ryc. 133. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa PHiD-CV (diagram PRISMA).



### 8.22.1 Metodologia badań włączonych do analizy

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

Charakterystykę włączonych badań zestawiono w Tab. 155 i Tab. 156. Badanie FinIP i POET były badaniami przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby, natomiast badanie COMPAS przeprowadzono z zaślepieniem obserwatora. Wszystkie badania miały charakter prób wieloośrodkowych, a liczba ośrodków wahała się od 50 w badaniu POET do 651 w badaniu FinIP.

Badania miały charakter badań międzynarodowych. Badanie COMPAS dotyczyło populacji dzieci z Ameryki Południowej (Argentyna, Panama, Kolumbia) natomiast pozostałe badania, przeprowadzono na terenie Europy: POET (Czechy i Słowacja) i FinIP (Finlandia).

Liczba zrandomizowanych pacjentów wahała się od ok. 5 000 w badaniu POET do ponad 47 000 w badaniu FinIP. W badaniu COMPAS skuteczność szczepionki jedenaście-nastowalentnej w zapobieganiu zapalenia ucha środkowego oceniono w populacji dzieci pochodzących wyłącznie z Panamy (N=5989), natomiast skuteczność w zapobieganiu IChP i zapaleniu płuc - w całej zrandomizowanej populacji. W ramach badania FinIP skuteczność szczepionki dziesięciowalentnej względem braku szczepienia przeciwko pneumokokom oceniono wśród dzieci włączonych wyłącznie w 15 ośrodkach (wyniki opublikowane przez producenta szczepionki w raporcie nr 11259, N=6177), natomiast skuteczność w zapobieganiu IChP w całej zrandomizowanej populacji.

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

Tab. 155. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących skuteczności szczepionki PCV-10.

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Interwencja Schemat dawkowania (N)	Komparatora Schemat dawkowania (N)	Szczepionki podawane równolegle	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
COMPAS50-51	Argentyna, Panama, Kolumbia (61)	zdrowe dzieci między 6. - 16. tyg. ż. (23738)	PCV-10: 2., 4., 6. i 15.-18. m.ż. (11875)	HBV: 2., 4., 6. i 15.-18. m.ż. (11863)	DTPa-HBV-IPV/Hib: 2., 4., 6. m.ż. i 15.-18. m.ż.	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	IIA
Pneumococcal Otitis Efficacy Trial (POET)52-53	Czechy, Słowacja (50)	zdrowe dzieci od 6 tyg.ż. do 5. m.ż (4968)	11Pr-PD:* 3., 4., 5. m.ż. i 12.-15. m.ż. (2489)	HAV: 3., 4.,5. m.ż. i 12.-15. m.ż. (2479)	DTPa-HBV-IPV/Hib: 15.-18. m.ż.	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją (w stosunku 1:1) przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	IIA
The Finnish Invasive Pneumococcal disease trial (FINIP)54-55-56-57-58-197	Finlandia (651 w tym 15 ośrodków w ramach raportu z badania 11259)	zdrowe dzieci od 6. tyg.ż. do 18. m.ż. (N=47366 w tym 6177 dzieci włączonych do badania 11259)	PCV-10 <u>schemat 3+1 (15878):</u> dzieci w wieku: < 7 mies. † (10275), 7-11 mies. ‡ (2169), 12-18 mies. †† (3434)  <u>schemat 2+1 (15368):</u> dzieci w wieku: < 7 mies. †† (10426), 7-11 mies. ‡ (1761), 12-18 mies. †† (3181)	HBV ( u dzieci do 12. m.ż.) lub HAV (u dzieci powyżej 12 m.ż):  <u>schemat 3+1 (8442):</u> dzieci w wieku: < 7 mies.† (5550), 7-11 mies.‡ (1161), 12-18 mies.†† (1731)  <u>schemat 2+1 (7675):</u> dzieci w wieku: < 7 mies.†† (5259), 7-11 mies.‡ (855), 12-18 mies. †† (1561)	BCG: po urodzeniu Rota: 2.,3.,5. m.ż. DTaP/IPV/Hib: 3.,5.,12. m.ż. MMR: 15.-18. m.ż. grypa: 1 rocznie Pandemic Influenza AH1N1: od 6. m.ż. (1 dawka)	badanie kliniczne z randomizacją grupową (klasterowe), przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	IIA

Badanie	Lokalizacja (liczba ośrodków)	Populacja (N)	Interwencja Schemat dawkowania (N)	Komparatora Schemat dawkowania (N)	Szczepionki podawane równolegle	Metodologia badania	Typ badania wg AOTM*
<p>* jedenastowalentna szczepionka prototypowa dla Synflorix®, zawierająca serotypy 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F skoniugowane z białkiem nośnikowym D pochodzącym z bezotoczkowych szczepów Haemophilus influenzae<sup>53</sup></p> <p>† 3 dawki cyklu podst. co 4 tyg., dawka uzup. najwcześniej w 11. m.ż.</p> <p>†† 2 dawki cyklu podst. co 4 tyg., dawka uzup. najwcześniej w 11. m.ż.</p> <p>‡ 2 dawki cyklu podst. co 4 tyg., dawka uzup. najwcześniej 4 mies. po cyklu podst.</p> <p>‡‡ 2 dawki w odstępach ≥ 6 mies.</p> <p>BCG- szczepionka przeciw gruźlicy</p> <p>DTPa - szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa, czyli acelularna)</p> <p>HAV - szczepionka przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A</p> <p>HBV - szczepionka przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B</p> <p>Hib - szczepionka przeciwko Haemophilus influenzae typu B</p> <p>IPV - inaktywowana szczepionka przeciwko polio</p> <p>MWR - szczepionka przeciwko odrze, śwince i różyczce</p> <p>Pandemic Influenza AH1N1 - szczepionka przedw grypie pandemicznej (H1N1)</p> <p>Rota - doustna przeciw rotawirusom</p>							



Tab. 156. C.d. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących skuteczności szczepionki PCV-10.

Kod badania	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, ogółem (%)	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
POET (Prymula 2006)	1,2*	bd	<i>per-protocol</i> ITT	GlaxoSmithKline
FinIP (Palmu 2013)	4,1	bd	ITT	GlaxoSmithKline
COMPAS	13,7 (17% z kohorty z Panamy)	<i>superiority</i>	<i>per-protocol</i>	GlaxoSmithKline
* obliczone na podstawie liczby pacjentów, którzy nie zostali włączeni do populacji skuteczności szczepionki				
** odnosi się do gorączki (> 39°C) po całym cyklu szczepienia PHiD-CV w porównaniu do PCV-7 podawanych jednocześnie ze innymi szczepionkami oraz immunogenności				

## 8.22.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu skuteczności PCV-10, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Wyniki oceny wiarygodności badań przedstawiono w Tab. 157.

Tab. 157. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań dotyczących skuteczności PCV-10 włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie
COMPAS	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie
POET	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
FinIP	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

## 8.22.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Zestawienie kryteriów włączenia i wyłączenia w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu skuteczności PCV-10 zestawiono w Tab. 158. Kryteria te były zbliżone we wszystkich badaniach. Kwalifikowano niemowlęta w dobrym ogólnym stanie zdrowia, bez chorób przewlekłych bez niedoborów immunologicznych. Poszczególne badania różniły się nieznacznie wiekiem kwalifikowanych dzieci (z reguły do 2 miesiąca życia). Wyjątek stanowi badanie badanie FinIP, do którego kwalifikowano dzieci w wieku do 18. miesiąca życia.

Tab. 158. Kryteria włączenia i wykluczenia w randomizowanych badaniach dotyczących skuteczności PCV-10 włączonych do analizy

Kod badania	Kryteria włączenia**	Kryteria wykluczenia**
COMPAS	zdrowe dzieci od 6. do 16 tyg.ż. (w przypadku dzieci przedwcześnie urodzonych - pomiędzy 8 tyg.ż. a 16 tyg.ż.)	stosowanie wcześniej badanej szczepionki lub niezarejestrowanego leku przed włączeniem do badania lub planowane stosowanie jakiegokolwiek szczepionki eksperymentalnej lub leku w trakcie badania; szczepienie wcześniej przeciwko błonicy, tężcowi, krztuściowi, H. influenzae typu b, wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i/lub <i>S. pneumoniae</i> ; alergia lub reakcja nadwrażliwości w wywiadzie, które mogą zostać pogłębione przez jakiegokolwiek składniki szczepionki; zaburzenia neurologiczne lub napady drgawkowe w wywiadzie; ostra choroba w momencie włączenia do badania dzieci pochodzące z Kolumbii - masa urodzeniowa < 2500 g.

POET	zdrowe dzieci od 5. tyg.ż. do 5. m.ż.	wcześniejsze stosowanie jakiegokolwiek eksperymentalnej szczepionki lub leku innego niż badana szczepionka w przedziale 30 dni przed podaniem pierwszej dawki; wcześniejsze szczepienie szczepionką przeciwko pneumokokom; podwyższona temperatura ciała; choroba alergiczna lub działania niepożądane w wywiadzie, które mogą być pogłębione przez jakikolwiek składnik szczepionki lub występowanie innych czynników, które w ocenie badacza mogłyby wpłynąć na interpretację wyników badania.
FinIP	zdrowe dzieci od 6. tyg.ż. do 18. m.ż.	wcześniejsze stosowanie którejkolwiek z badanych szczepionek; brak przeciwwskazań do stosowania badanych szczepionek lub ogólne przeciwwskazania do stosowania szczepień.
** w przypadku niepełnych informacji w publikacjach źródłowych opis kryteriów włączenia i wyłączenia uzupełniano na podstawie raportów dla poszczególnych badań klinicznych opublikowanych przez producenta szczepionki Synflorix® ( <a href="https://www.gsk-studyregister.com/advanced-search">https://www.gsk-studyregister.com/advanced-search</a> )		

## 8.22.4 Punkty końcowe

Poszczególne badania skuteczności szczepionki PCV-10 i 11Pn-PD różniły się pod względem pierwszorzędowych punktów końcowych. W badaniach dotyczących szczepionki PCV-10 głównymi punktami końcowymi była inwazyjna choroba pneumokokowa spowodowana przez szczepionkowe serotypy *S. pneumoniae* po czterodawkowym schemacie szczepienia (badanie FinIP) i bakteryjne zapalenie płuc (COMPAS). W obu badaniach jako drugorzędowy punkt końcowy oceniano m.in. zapalenie ucha środkowego w części populacji włączonej do badań. Ponadto w badaniu FinIP oceniono częstość występowania zapalenia płuc i implementacji dreniku tympanostomijnego. W badaniu dotyczącym szczepionki jedenastowalentnej głównym punktem końcowym było wystąpienie pierwszego epizodu zapalenia ucha środkowego spowodowanego przez szczepionkowe serotypy *S. pneumoniae*. Drugorzędowymi punktami końcowymi było wystąpienie OZUŚ spowodowane przez inne patogeny i nieszczepionkowe serotypy *S. pneumoniae*. Punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych PCV-10 zestawiono w Tab. 159.

Tab. 159. Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności PCV-10.

	POET	FinIP	COMPAS
Pierwszorzędowe punkty końcowe	pierwszy epizod ostrego zapalenia ucha środkowego (OZUŚ), spowodowanego przez serotypy szczepionkowe <i>S. pneumoniae</i>	inwazyjna choroba pneumokokowa (ICHP) wywołana przez jakikolwiek serotyp szczepionkowy <i>S. pneumoniae</i> , u dzieci które otrzymały co najmniej jedną dawkę cyklu 3+1	pierwszy epizod pozaszpitalnego, bakteryjnego zapalenia płuc występujący co najmniej 2 tyg. po podaniu 3. dawki szczepionki (bakteryjne zapalenie płuc z widocznym zagęszczeniem pęcherzykowym / płynem wysiękowym w obrazie RTG lub stężeniem we krwi białka C-reaktywnego $\geq 40$ mg/l bez widocznych zmian naciekowych w pęcherzykach płucnych w obrazie RTG)
Drugorzędowe punkty końcowe	pierwszy epizod ostrego zapalenia ucha środkowego spowodowanego przez przez <i>H. influenzae</i> ; ostre zapalenie ucha środkowego potwierdzone klinicznie; ostre zapalenie ucha środkowego spowodowane przez serotypy reagujące krzyżowo z serotypami szczepionkowymi <i>S. pneumoniae</i> ; ostre zapalenie ucha środkowego spowodowane przez inne niż szczepionkowe serotypy <i>S. pneumoniae</i>	inwazyjna choroba pneumokokowa wywołana przez jakikolwiek serotyp szczepionkowy <i>S. pneumoniae</i> , u dzieci które otrzymały co najmniej jedną dawkę cyklu 2+1 (dodatkowo oceniono występowanie prawdopodobnej ICHP oraz nieswoistej posocznicy - kwalifikacja na podstawie rozpoznania klinicznego w karcie wypisowej chorego zgodnego z odpowiednimi jednostkami chorobowymi wg 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) zapalenie ucha środkowego* zapalenie płuc* implementacja dreniku tympanostomijnego*	klinicznie potwierdzone ostre zapalenie ucha środkowego u dzieci pochodzących z Panamy (N=3602 w grupie PCV-10 i N=3612 w grupie kontrolnej); inne pozaszpitalne zapalenie płuc, w tym: potwierdzone radiologicznie; podejrzenie zapalenia płuc; bakteryjne zapalenie płuc z dodatnim wynikiem testu na obecność wirusów w drogach oddechowych; inne przypadki ostrego zapalenia ucha środkowego, w tym: bez względu na patogen, oraz spowodowane przez określone patogeny u dzieci pochodzących z Panamy (N=3602 w grupie PCV-10 i N=3612 w grupie kontrolnej); inwazyjna choroba pneumokokowa spowodowana przez serotypy szczepionkowe <i>S. pneumoniae</i> oraz nie zawarte w szczepionce, serotypy <i>S. pneumoniae</i> reagujące krzyżowo z serotypami zawartymi w szczepionce; punkty końcowe w podgrupach: redukcja nosicielstwa <i>S. pneumoniae</i> , przepisywanie antybiotyków, odpowiedź immunologiczna, bezpieczeństwo
* oceniane w ramach badania 112595, stanowiącego część badania FinIP			

## 8.22.5 Populacja

Większość badań skuteczności szczepionki PCV-10 dotyczyła dzieci z populacji europejskiej. Wyjątkiem było badanie COMPAS, w którym populację stanowiły dzieci z Ameryki Południowej. W badaniach POET i FinIP średnia wieku włączonych dzieci wynosiła 3,5 mies. natomiast w badaniu COMPAS była mniejsza i wynosiła 2,3 mies.

**Tab. 160. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do oceny skuteczności PCV-10.**

Badanie <sup>†</sup>	Grupa	N	płeć męska (%)	Średni wiek w momencie podania 1. dawki; mies. (SD)	Średnia masa w momencie włączenia, kg (SD)	Rasa			
						Biała %	Azjatycka %	Czarna %	Inna %
POET	11Pn-PD	2489	51,5%	3,5 (0,69)	b.d.	98,3	0,4	0,2	1,2
	HAV	2479	49,9%	3,5 (0,69)	b.d.	98,3	0,2	0,0	1,3
FinIP	PCV-10: 3+1	10273*	49,8%	3,5 (1,5-7,8)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	PCV-10: 2+1	10054*	51,4%	3,5 (1,3-7,5)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	HAV lub HBV: 3+1	4941*	51,6%	3,5 (1,5-7,5)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	HAV lub HBV: 2+1	5259*	50,7%	3,5 (1,5-7,5)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
COMPAS	PCV-10	11875	50,1%	2,3 (0,48)	b.d.	56,7	b.d.	b.d.	39,8
	HBV	11863	51,1%	2,3 (0,48)	b.d.	56,7	b.d.	b.d.	39,9

\* dotyczy populacji dzieci w wieku < 7 mies., które otrzymały pełen cykl szczepienia  
 † w przypadku niepełnych informacji w publikacjach źródłowych opis populacji uzupełniano na podstawie raportów dla poszczególnych badań klinicznych opublikowanych przez producenta szczepionki Synflorix® (<https://www.gsk-studyregister.com/advanced-search>)

## 8.22.6 Skuteczność kliniczna PCV-10

Poniżej zestawiono wyniki skuteczności klinicznej szczepionki PCV-10 oraz szczepionki jedenastowalentnej (11Pn-PD) w porównaniu ze szczepieniem kontrolnym z trzech randomizowanych badań klinicznych: FinIP, COMPAS i POET. Ograniczono się do najistotniejszych punktów końcowych, które oceniano również w badaniach skuteczności klinicznej PCV-7. W przypadku badania FinIP ekstrahowano wyniki dotyczące populacji dzieci, które zostały włączone do badania przed 7. miesiącem życia.

### 8.22.6.1 Inwazyjna choroba pneumokokowa

Skuteczność szczepionki PCV-10 w porównaniu ze szczepieniem kontrolnym w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej oceniano w dwóch badaniach: FinIP i COMPAS. Dane

dotyczące skuteczności szczepionki w zapobieganiu IChP powodowanej przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* oraz bez względu na serotyp *S. pneumoniae* przedstawiono odpowiednio w Tab. 161 i Ryc. 134 oraz Tab. 162 i Ryc. 135. W Tab. 163 przedstawiono dane z badania FinIP dotyczące skuteczności szczepionki w zapobieganiu epizodom prawdopodobnej IChP lub nieswoistej posocznicy.

Tab. 161. Skuteczność szczepionki PCV-10 w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae*; dane z pierwotnych badań klinicznych.

Badanie	PCV-10			Przypadków/100000 osobołat	Osobołata	Kontrola			Przypadków/100000 osobołat	Osobołata	Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p*
	n	N	%			n	N	%				
FinIP (Palmu 2013, schemat 3+1, populacja ITT <sup>††</sup> )	0*	10273**	bd	0	21502	1*	10201**	bd	56,4	21292	100% (83; 100)	<0,0001* *
FinIP (Palmu 2013, schemat 2+1, populacja ITT <sup>††</sup> )	1*	bd	bd	4,8	20 647	12*	bd	bd	56,4	21 292	92% (58; 100)	bd
FinIP (Palmu 2013, schemat 3+1 i 2+1, populacja <i>per-protocol</i> <sup>‡</sup> )	0*	bd	bd	0	36 882	11*	bd	bd	58,9	18 660	100% (91; 100)	bd
COMPAS (schemat 3+1, ITT <sup>†</sup> )	0	11798	0,0	bd	bd	18	11799	0,1	bd	bd	100% (77,3; 100)	bd
COMPAS (schemat 3+1, populacja <i>per-protocol</i> <sup>‡</sup> )	0	10211	0,0	0	25255	16	10140	0,16	157,8	25045	100% (74,3; 100)	bd

\* Podano za artykułem źródłowym  
bd - brak danych w artykule źródłowym, nie wyliczono ze względu na odmiennosc metod statystycznych stosowanych w artykule źródłowym i programie RevMan.  
\*\*na podstawie opublikowanych wyników badania na stronie producenta szczepionki - badanie 111442<sup>197</sup>  
†† okres obserwacji w populacji ITT rozpoczynał się od momentu podania 1. dawki szczepionki i dotyczył dzieci włączonych do badania w wieku < 7 mies.  
‡ okres obserwacji rozpoczynał się od 2. tyg. po otrzymaniu ostatniej dawki cyklu podstawowego  
\*liczba epizodów choroby

Tab. 162. Skuteczność szczepionki PCV-10 w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez jakiegokolwiek serotypy *S. pneumoniae*; dane z pierwotnych badań klinicznych.

Badanie	PCV-10			Przypadków/100000 osobołat	Osobołata	Kontrola			Przypadków/100000 osobołat	Osobołata	Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p*
	n	N	%			n	N	%				
FinIP (111442, schemat 3+1, populacja ITT <sup>††</sup> )	0*	10273	bd	0,0	21502	14*	10201	bd	65,7	21294	100% (85,6; 100)	bd

FinIP (Palmu 2013, schemat 3+1 i 2+1, populacja ITT <sup>††</sup> )	2 <sup>#</sup>	bd	bd	4,7	42 149	14 <sup>#</sup>	bd	bd	65,8	21 292	93% (75; 99)	bd
COMPAS (schemat 3+1, populacja ITT <sup>†</sup> )	7	11798	0,1	bd	bd	21	11799	0,1	bd	bd	66,7% (21,8; 85,9)	bd
COMPAS (schemat 3+1, populacja per-protocol <sup>†</sup> )	6	10211	0,06	58,8	25244	17	10140	0,1 7	167,7	25043	65,0% (11,1; 86,2)	bd

\* Podano za artykułem źródłowym  
bd - brak danych w artykule źródłowym, nie wyliczono ze względu na odmiennosc metod statystycznych stosowanych w artykule źródłowym i programie RevMan.  
<sup>††</sup> okres obserwacji w populacji ITT rozpoczynał się od momentu podania 1. dawki szczepionki i dotyczył dzieci włączonych do badania w wieku < 7 mies.  
<sup>†</sup> okres obserwacji rozpoczynał się od 2. tyg. po otrzymaniu ostatniej dawki cyklu podstawowego  
<sup>#</sup>liczba epizodów choroby

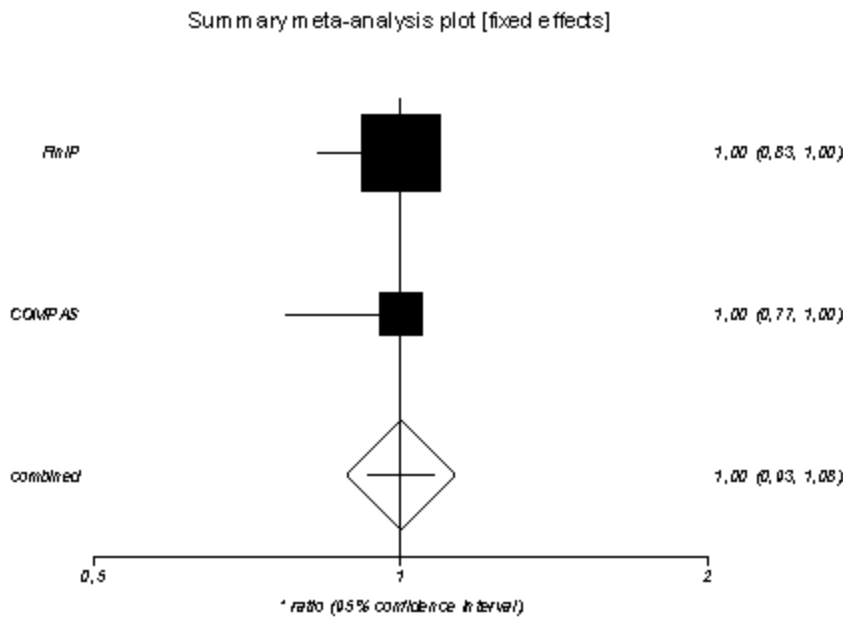
Tab. 163. Skuteczność szczepionki PCV-10 w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu prawdopodobnej inwazyjnej chorobie pneumokokowej lub nie-swoistej posocznicy; dane z badania klinicznego FinIP.

Badanie	PCV-10			Przypad- ków/ 100000 osobolat	Osobo- lata	Kontrola			Przypad- ków/ 100000 osobolat	Osobolata	Skuteczność ochronna (95%CI)*	Bezwzględne z mniejsze- nie zapadałości Redukcja na 100 tys. osobolat (95%CI)*
	n <sup>#</sup>	N	%			n <sup>#</sup>	N	%				
FinIP (Palmu 2014, schemat 3+1, populacja ITT <sup>†</sup> )	55	bd	bd	274,7	20 630	87	bd	bd	421,5	20 427	38% (13; 56)	153 (62; 245)
FinIP (Palmu 2014, schemat 2+1, populacja ITT <sup>†</sup> )	32	bd	bd	151,2	19 793	87	bd	bd	421,5	20 427	62% (43; 75)	273 (200; 346)
FinIP (Palmu 2014, schemat 3+1 i 2+1, populacja ITT <sup>†</sup> )	87	bd	bd	212,9	40 423	87	bd	bd	421,5	20 427	50% (32; 63)	207 (127; 286)

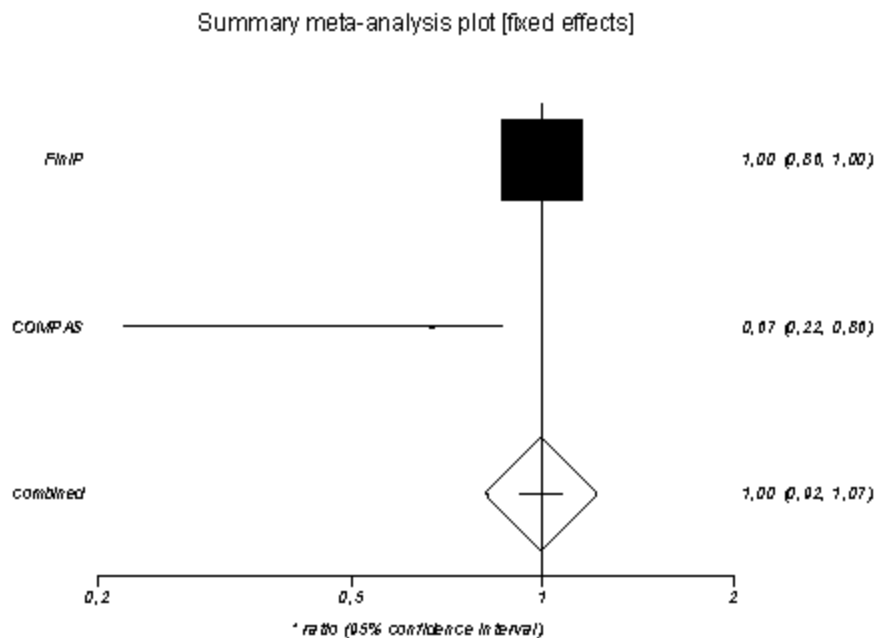
\* Podano za artykułem źródłowym  
bd - brak danych w artykule źródłowym, nie wyliczono ze względu na odmiennosc metod statystycznych stosowanych w artykule źródłowym i programie RevMan.  
<sup>†</sup> okres obserwacji w populacji ITT rozpoczynał się od momentu podania 1. dawki szczepionki i dotyczył dzieci włączonych do badania w wieku < 7 mies.  
<sup>#</sup>liczba epizodów choroby



Ryc. 134. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-10 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae*; analizowany parametr - redukcja ryzyka względnego (RRR).



Ryc. 135. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-10 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez jakiegokolwiek serotypy *S. pneumoniae*; analizowany parametr - redukcja ryzyka względnego (RRR).



### 8.22.6.1 Zapalenia płuc

Skuteczność szczepionki PCV-10 w porównaniu ze szczepieniem kontrolnym w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc oceniano w badaniu COMPAS. Dane dotyczące skuteczności szczepionki w zapobieganiu zapaleniu płuc w zależności od swoistości rozpoznania przedstawiono w Tab. 164.

W badaniu FinIP oceniono ryzyko zgłoszenia się do szpitala z powodu zapalenia płuc. Z uwagi na odmiennie zdefiniowany punkt końcowy danych z badania COMPAS i FinIP nie metaanalizowano. Dane z badania FinIP zamieszczono w Tab. 165.

**Tab. 164. Skuteczność szczepionki PCV-10 w zapobieganiu zapaleniu płuc; dane z badania klinicznego COMPAS.**

Punkt końcowy	PCV-10			Kontrola			Wartość p*	Skuteczność ochronna (95%CI)**
	n	N	%	n	N	%		
Zapalenie płuc zgodnie z definicją WHO (z widocznym zagęszczeniem pęcherzykowym/ptynem wysiękowym w obrazie RTG)								
<i>ITT</i>	251	11798	2,1	319	11799	2,7	<0,05	21,8% (7,7; 33,7)
<i>per-protocol</i>	181	10211	1,8	231	10140	2,3	0,01	22,4% (5,7; 36,1)
Bakteryjne zapalenie płuc (z widocznym zagęszczeniem pęcherzykowym/ptynem wysiękowym w obrazie RTG lub stężeniem we krwi białka C-reaktywnego $\geq 40$ mg/l bez widocznych zmian naciekowych w pęcherzykach płucnych w obrazie RTG)								
<i>ITT</i>	377	11798	3,2	450	11799	3,8	<0,05	16,7% (4,5; 27,4)
<i>per-protocol</i>	275	10211	2,7	333	10140	3,3	0,01	18,2% (4,1; 30,3)
Zapalenie płuc potwierdzone badaniem RTG								
<i>ITT</i>	919	11798	7,8	1015	11799	8,6	0,02	10,0% (1,7; 17,7)
<i>per-protocol</i>	681	10211	6,7	764	10140	7,5	0,02	11,9% (2,3; 20,5)
Podejrzenie zapalenia płuc								
<i>ITT</i>	2667	11798	22,6	2880	11799	24,4	<0,05	8,7% (3,8; 13,4)
<i>per-protocol</i>	2108	10211	20,6	2237	10140	22,1	0,01	7,3% (1,6; 12,6)
*oszacowanie własne								
**podano za artykułem źródłowym								

**Tab. 165. Skuteczność szczepionki PCV-10 w zapobieganiu zapaleniu płuc; dane z badania klinicznego FinIP (analiza ITT).**

Punkt końcowy	PCV-10			Kontrola			Wartość p*	Skuteczność ochronna (95%CI)**
	n†	N	%	n†	N	%		
Jakikolwiek zapalenie płuc zgłoszone do szpitala								
<i>Schemat 3+1 lub 2+1 (dzieci włączane &lt;7. m.ż.)</i>	398	20 327	1,96	271	10 200	2,66	<0,01	27% (14; 38)
<i>Schemat 3+1 (dzieci włączane &lt;7. m.ż.)</i>	203	10 273	1,98	271	10 200	2,66	<0,01	25% (10; 38)
<i>Schemat 2+1 (dzieci włączane &lt;7. m.ż.)</i>	195	10 054	1,94	271	10 200	2,66	<0,01	28% (13; 41)
Zapalenie płuc potwierdzone badaniem RTG								
<i>Schemat 3+1 lub 2+1 (dzieci włączane &lt;7. m.ż.)</i>	197	20 327	0,97	138	10 200	1,35	<0,01	28% (5; 46)
<i>Schemat 3+1 (dzieci włączane &lt;7. m.ż.)</i>	100	10 273	0,97	138	10 200	1,35	0,01	28% (-0; 48)

Punkt końcowy	PCV-10			Kontrola			Wartość p*	Skuteczność ochronna (95%CI)**
	n†	N	%	n†	N	%		
<i>Schemat 2+1 (dzieci włączane &lt;7. m.ż.)</i>	97	10 054	0,96	138	10 200	1,35	0,01	29% (1; 49)
Zapalenie płuc potwierdzone badaniem RTG: z konsolidacją								
<i>Schemat 3+1 lub 2+1 (dzieci włączane &lt;7. m.ż.)</i>	88	20 327	0,43	81	10 200	0,79	<0,01	45% (26; 60)
<i>Schemat 3+1 (dzieci włączane &lt;7. m.ż.)</i>	43	10 273	0,42	81	10 200	0,79	<0,01	47% (24; 64)
<i>Schemat 2+1 (dzieci włączane &lt;7. m.ż.)</i>	45	10 054	0,45	81	10 200	0,79	<0,01	43 (19; 61)
Zapalenie płuc potwierdzone badaniem RTG: bez konsolidacji								
<i>Schemat 3+1 lub 2+1 (dzieci włączane &lt;7. m.ż.)</i>	109	20 327	0,54	57	10 200	0,56	0,80	3% (-49; 37)
<i>Schemat 3+1 (dzieci włączane &lt;7. m.ż.)</i>	57	10 273	0,55	57	10 200	0,56	0,97	-1% (-65; 38)
<i>Schemat 2+1 (dzieci włączane &lt;7. m.ż.)</i>	52	10 054	0,52	57	10 200	0,56	0,69	7% (-52; 44)
Zapalenie płuc leczone szpitalnie								
<i>Schemat 3+1 lub 2+1 (dzieci włączane &lt;7. m.ż.)</i>	176	20 327	0,87	123	10 200	1,21	<0,01	28% (10; 43)
<i>Schemat 3+1 (dzieci włączane &lt;7. m.ż.)</i>	91	10 273	0,89	123	10 200	1,21	0,02	26% (3; 44)
<i>Schemat 2+1 (dzieci włączane &lt;7. m.ż.)</i>	85	10 054	0,85	123	10 200	1,21	0,01	31% (9; 48)
*oszacowanie własne								
**podano za artykułem źródłowym								
† epizod uznawano za nowy, jeśli wystąpił po minimum 90 dniach od poprzedniego								

### 8.22.6.2 Zapalenie ucha środkowego

Skuteczność szczepionki PCV-10 w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego oceniono w dwóch badaniach: FinIP i COMPAS. Ponadto w badaniu POET oceniono skuteczność szczepionki jedenastowalentnej (11Pn-PD), będącej szczepionką prototypową dla szczepionki PCV-10, w zapobieganiu epizodom ZUŚ. Szczepionka 11Pn-PD zawierała 10 serotypów ujętych obecnie w szczepionce Synflorix® oraz serotyp 3. Nośnikiem w szczepionce dla wszystkich serotypów 11Pn-PD było białko nośnikowe D. W szczepionce Synflorix® serotyp 19F był skoniugowany z toksoidem błoniczym a serotyp 18C z toksoidem tężcowym, a pozostałe serotypy z białkiem nośnikowym D (patrz aneks 8.23).

Dane dotyczące skuteczności szczepionek 11Pn-PD oraz PCV-10 w porównaniu ze szczepieniem kontrolnym w zapobieganiu wystąpienia pierwszego epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego zestawiono w Tab. 166, Ryc. 136 i Ryc. 137. Natomiast w Tab. 167 przedstawiono

dane dotyczące skuteczności szczepionek 11Pn-PD oraz PCV-10 w porównaniu ze szczepieniem kontrolnym w zapobieganiu wystąpienia epizodom OZUŚ (łącznie).

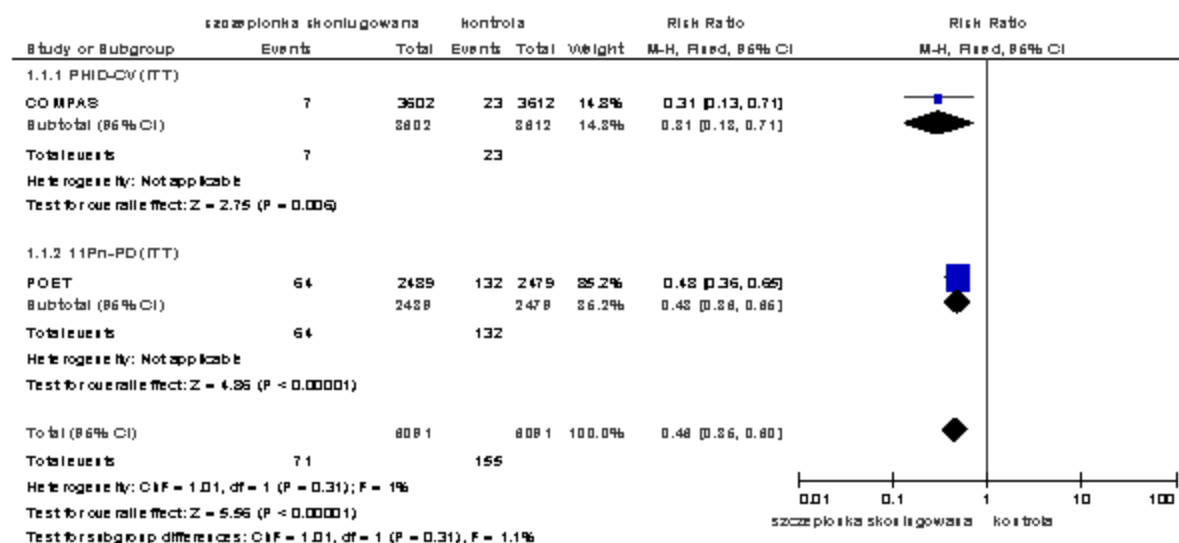
Tab. 166. Skuteczność szczepionki PCV-10 w zapobieganiu wystąpieniu pierwszego epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego; dane z badań pierwotnych.

Punkt końcowy	Badanie	PCV-10			Przypadków/ 1000 osobolat	Osobolata	Kontrola			Przypadków/ 1000 osobolat	Osobolata	Skuteczność ochronna (95%CI)**	Wartość p**
		n	N	%			n	N	%				
Populacja ITT													
pierwszy epizod OZUŚ spowodowany przez serotypy szczepionkowe <i>S. pneumoniae</i>	COMPAS	7	3602	0,2	bd	bd	23	3612	0,6	bd	bd	69,9% (29,8; 87,1)	bd
	POET*	64	2489	2,6%	14,2	4507†	132	2479	5,3%	29,8	4430†	52,6% (36,1; 64,9)	0,0104††
pierwszy epizod OZUŚ potwierdzony klinicznie (bez względu na patogen)	COMPAS	254	3602	7,1	bd	bd	308	3612	8,5	bd	bd	19,0% (4,4; 31,4)	bd
≥1 epizod OZUŚ potwierdzony klinicznie (bez względu na patogen)	FinIP schemat 3+1	1163	1846	63,0%	421	2765	892	1329	67,1%	443	2012	6,1% (-2,7; 14,1)	bd
	FinIP schemat 2+1	589	942	62,5%	416	1417	892	1329	67,1%	443	2012	7,4% (-2,8; 16,6)	bd
pierwszy epizod OZUŚ spowodowane <i>S. pneumoniae</i>	COMPAS	17	3602	0,5	bd	bd	38	3612	1,1	bd	bd	55,7% (21,5; 75,0)	bd
pierwszy epizod OZUŚ spowodowane serotypami reagującymi krzyżowo z serotypami szczepionkowymi	COMPAS	5	3602	0,1	bd	bd	7	3612	0,2	bd	bd	29,0% (-2123,7; 77,5)	bd
pierwszy epizod OZUŚ spowodowane serotypami innymi niż szczepionkowe, czy reagujące krzyżowo ze szczepionkowymi	COMPAS	6	3602	0,2	bd	bd	7	3612	0,2	bd	bd	14,8% (2153,7; 71,4)	bd

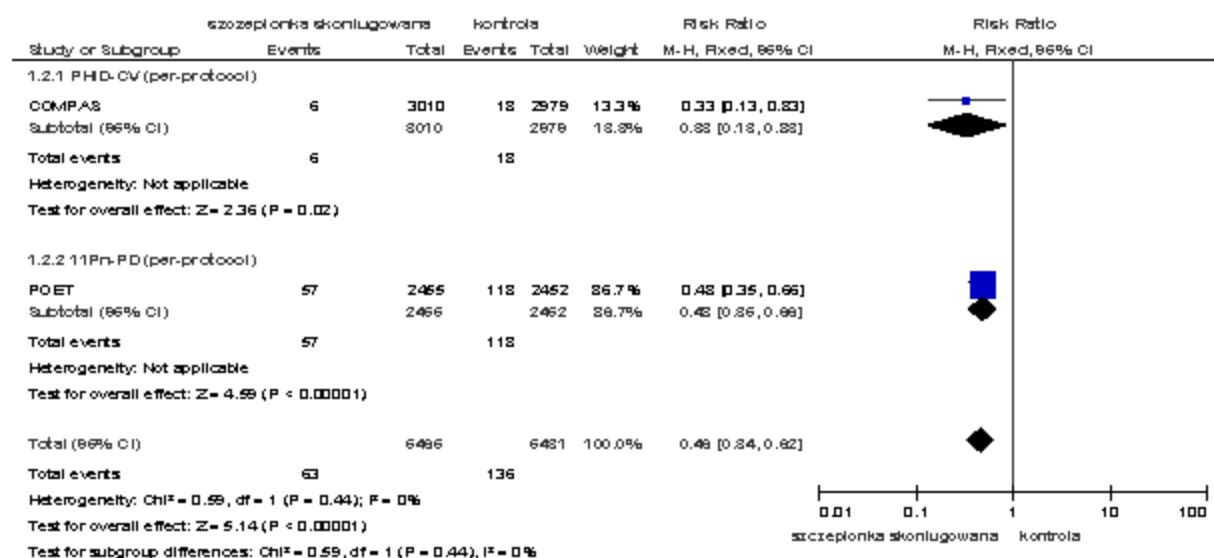
Punkt końcowy	Badanie	PCV-10			Przypadków/ 1000 osoboła*	Osoboła	Kontrola			Przypadków/ 1000 osoboła*	Osoboła	Skuteczność ochronna (95%CI)**	Wartość p**
		n	N	%			n	N	%				
pierwszy epizod OZUŚ spowodowane przez <i>H. influenzae</i>	COMPAS	20	3602	0,6	bd	bd	24	3612	0,7	bd	bd	17,3% (249,8; 54,3)	bd
Populacja per-protocol													
pierwszy epizod OZUŚ spowodowany przez serotypy szczepionkowe <i>S. pneumoniae</i>	COMPAS	6	3010	0,2%	2,0	7049	18	2979	0,6%	6,0	6969	67,1% (17,0; 86,9)	bd
	POET*	57	2455	3958	14,4	3958†	118	2452	4,8%	30,4	3882†	52,6% (35,0; 65,5)	0,0156††
pierwszy epizod OZUŚ potwierdzone klinicznie (bez względu na patogen)	COMPAS	204	3010	6,8	67,8	6720	239	2979	8,0	80,2	6605	16,1% (-1,1; 30,4)	bd
pierwszy epizod OZUŚ spowodowane <i>S. pneumoniae</i>	COMPAS	12	3010	0,4	4,0	7038	27	2979	0,9	9,1	6953	56,1% (13,4; 77,8)	bd
pierwszy epizod OZUŚ spowodowane serotypami reagującymi krzyżowo z serotypami szczepionkowymi	COMPAS	3	3010	0,1	1,0	7052	4	2979	0,1	1,3	7000	25,7% (-232,2; 83,4)	bd
pierwszy epizod OZUŚ spowodowane serotypami innymi niż szczepionkowe, czy reagujące krzyżowo ze szczepionkowymi	COMPAS	3	3010	0,1	1,0	7050	4	2979	0,1	1,3	7001	25,7% (-231,9; 83,4)	bd
pierwszy epizod OZUŚ spowodowane przez <i>H. influenzae</i>	COMPAS	12	3010	0,4	4,0	7043	14	2979	0,5	4,7	6990	15,0% (-83,8; 60,7)	bd
* jedenastowalentna szczepionka prototypowa dla Synflorix®, zawierająca serotypy 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F skoniugowane z białkiem nośnikowym D pochodzącym z bezotczkowych szczepów <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>53</sup>													
**podano za artykułem źródłowym													
† oszacowano na podstawie informacji zawartych w publikacji źródłowej													
†† wartość p <sub>0</sub>													

Punkt końcowy	Badanie	PCV-10			Przypadków/ 1000 osoboła	Osoboła	Kontrola			Przypadków/ 1000 osoboła	Osoboła	Skuteczność ochronna (95%CI)**	Wartość p**
		n	N	%			n	N	%				
†na podstawie danych z publikacji Vesikari 2016													

**Ryc. 136. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-10 i 11Pn-PD w zapobieganiu wystąpienia pierwszego epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego powodowanego przez serotypy szczepionkowe w populacji ITT; analizowany parametr - ryzyko względne (RR).**



**Ryc. 137. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-10 i 11Pn-PD w zapobieganiu wystąpienia pierwszego epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego powodowanego przez serotypy szczepionkowe w populacji per-protocol; analizowany parametr - ryzyko względne (RR).**





Tab. 167. Skuteczność szczepionki PCV-10 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego (łącznie); dane z badań pierwotnych.

Punkt końcowy	Badanie	PCV-10			Przypadków/ 1000 osobo- lat	Osobo- lata	Kontrola			Przypad- ków/ 1000 osobo- lat	Osobo- lata	Skuteczność ochronna (95%CI)**	War- tość p**
		n	N	%			n	N	%				
Epizody OZUŚ po- twierdzone klinicz- nie (bez względu na patogen)	POET* (populacja <i>per-protoc- ol</i> )	333	2455	13,6%	bd	bd	499	2452	20,4%	bd	bd	33,6 % (20,8; 44,3)	< 0,001†
	FinIP Schemat 3+1 (populacja ITT)†	2753	1846	-	996	2765	2033	1329	-	1011	2012	2,8% (-9,5; 13,9)	bd
	FinIP Schemat 2+1 (populacja ITT)†	1375	942	-	970	1417	2033	1329	-	1011	2012	10,2% (-4,1; 22,9)	bd
Pacjenci z nawraca- jącym OZUŚ (bez względnie na pato- gen)	FinIP (112529) <sup>197</sup> Schemat 3+1 (populacja ITT)	278	1846	15,1%	100,6	2765	191	1329	14,4%	94,9	2012	-5,4% (-27,4; 12,6)	bd
	FinIP (112529) <sup>197</sup> Schemat 2+1 (populacja ITT)	146	942	15,5%	103,0	1417	191	1329	14,4%	94,9	2012	-5,9% (-32,0; 18,8)	bd
Epizody OZUŚ spo- wodowane seroty- pami szczepionko- wymi <i>S. pneumoniae</i>	POET* (populacja <i>per-protoc- ol</i> )	60	2455	2,4%	bd	bd	141	2452	5,8%	bd	bd	57,6% (41,4; 69,3)	< 0,001†
Epizody OZUŚ spo- wodowane seroty- pami reagującymi krzyżowo z seroty- pami szczepionko- wymi	POET* (populacja <i>per-protoc- ol</i> )	8	2455	0,3%	bd	bd	23	2452	0,9%	bd	bd	65,5% (22,4; 84,7)	0,010†

Punkt końcowy	Badanie	PCV-10			Przypadków/ 1000 osobolat	Osobola	Kontrola			Przypadków/ 1000 osobolat	Osobola	Skuteczność ochronna (95%CI)**	Wartość p**
		n	N	%			n	N	%				
Epizody OZUŚ spowodowane <i>S. pneumoniae</i>	POET* (populacja per-protocol)	92	2455	3,8%	bd	bd	189	2452	7,7%	bd	bd	51,5% (36,8; 62,9)	<0,001†
Epizody OZUŚ spowodowane serotypami innymi niż szczepionkowe, czy reagujące krzyżowo ze szczepionkowymi	POET* (populacja per-protocol)	23	2455	0,9%	bd	bd	25	2452	1,0%	bd	bd	8,5% (-64,2; 49,0)	0,766†
Epizody OZUŚ spowodowane przez <i>H. influenzae</i>	POET* (populacja per-protocol)	44	2455	1,8%	bd	bd	68	2452	2,8%	bd	bd	35,6% (3,8; 57,0)	0,032†

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

\*\*podano za artykułem źródłowym

† model Cox'a

‡na podstawie danych z publikacji Vesikari 2016

### 8.22.6.3 Implantacja dreniku tympanostomijnego

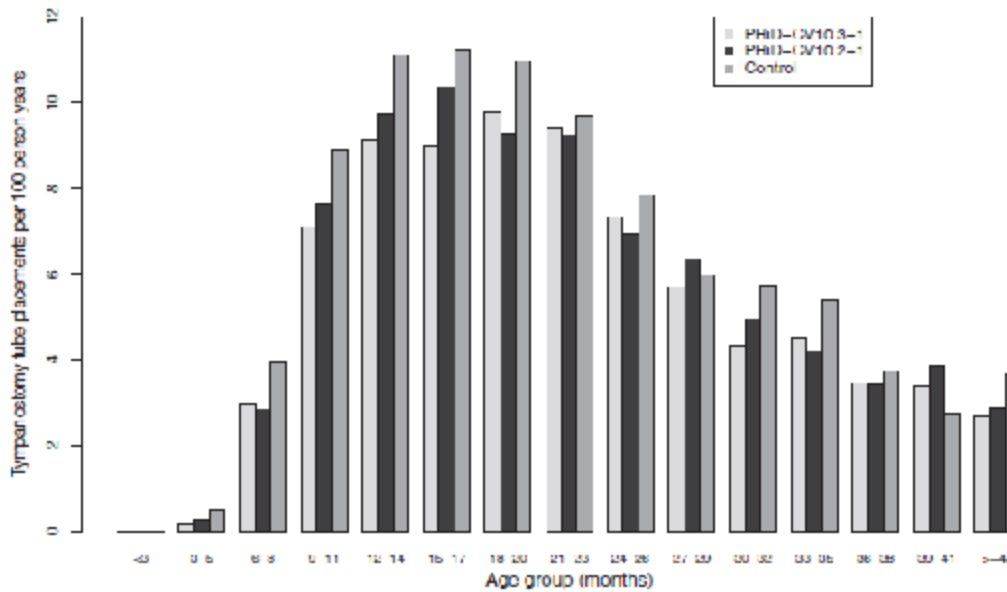
Skuteczność szczepionki PCV-10 w zapobieganiu wykonywaniu zabiegu implantacji dreniku tympanostomijnego oceniono w badaniu FinIP. Skuteczność szczepionki w podstawowym i przedłużonym okresie obserwacji w zależności od schematu dawkowania przedstawiono w Tab. 168.

**Tab. 168. Skuteczność szczepionki PCV-10 w zapobieganiu implantacji dreniku tympanostomijnego; wyniki podstawowego oraz przedłużonego okresu obserwacji w badaniu FinIP.<sup>198</sup>**

Kohorta badanych	PCV-10			Kontrola			Skuteczność ochronna (95%CI)**
	Liczba procedur	Osobolata	Liczba procedur/100 osobolat	Liczba procedur	Osobolata	Liczba procedur/100 osobolat	
Podstawowy okres obserwacji							
Schemat 3+1*	1425	20630	6,9	1630	20427	8,0	14% (-4; 29)
Schemat 2+1*	1314	19793	6,6	1630	20427	8,0	13% (-5; 28)
Łącznie dla schematu 3+1 i 2+1*	2739	40423	6,8	1630	20427	8,0	13% (-2; 26)
Przedłużony okres obserwacji							
Schemat 3+1*	1909	30924	6,2	2189	30648	7,1	13% (-4; 28)
Schemat 2+1*	1848	29868	6,2	2189	30648	7,1	9% (-9; 24)
Łącznie dla schematu 3+1 i 2+1*	3757	60792	6,2	2189	30648	7,1	11% (-4; 24)
*populacja ITT; okres obserwacji w populacji ITT rozpoczął się od momentu podania 1. dawki szczepionki; dotyczy dzieci włączonych do badania w wieku < 7 mies.							
** Podano za artykułem źródłowym.							

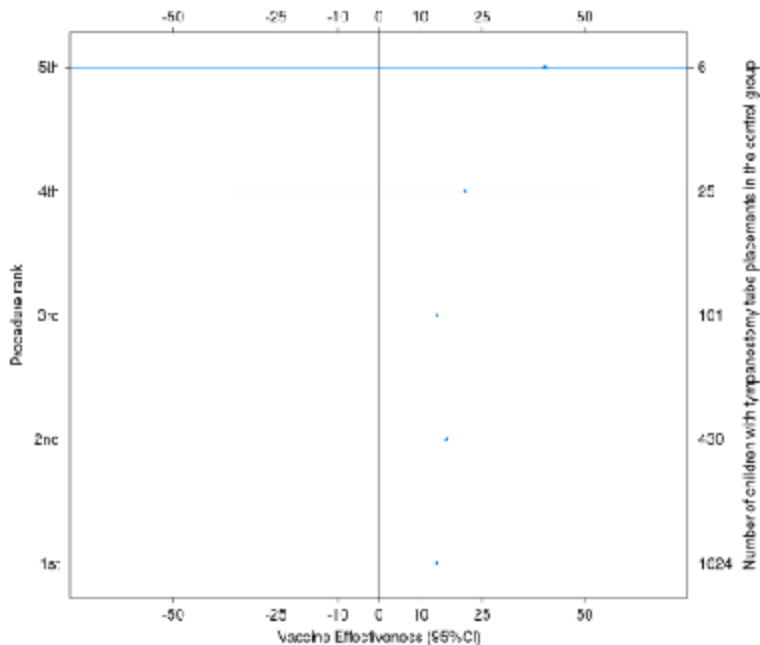
Ryc. 138 przedstawia zapadalność na zapalenie ucha środkowego wymagające implantacji dreniku tympanostomijnego w przeliczeniu na 100 pacjentolat w zależności od wieku dzieci.

**Ryc. 138. Zapadalność na zapalenie ucha środkowego wymagające implantacji dreniku tympanostomijnego w zależności od wieku dzieci włączonych do badania w wieku <7 miesiąca życia. Wyniki przedłużonej obserwacji dla analizy ITT (Palmu 2015).**



Skuteczność szczepionki w zapobieganiu kolejnym zabiegom implantacji dreniku tympanostomijnego przedstawiono na rycinie poniżej (Ryc. 139). Skuteczność szczepionki przeciwko 4 tej implantacji dreniku tympanostomijnego u dzieci wyniosła 21% (95%CI: -34; 54).

**Ryc. 139. Skuteczność szczepionki PCV-10 w zapobieganiu kolejnym implantacjom dreniku tympanostomijnego u dzieci. Wyniki przedłużonego okresu obserwacji w badaniu FinP.<sup>198</sup>**



## 8.23 Zestawienie skuteczności klinicznej PCV-7 i PCV-10

Poniżej zestawiono skuteczność kliniczną szczepionki siedmiowalentnej i dziesięciowalentnej w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej, zapaleniu płuc, ostremu zapaleniu ucha środkowego oraz zapobieganiu implantacji dreniku tympaanostomijnego. Szczegółowe wyniki skuteczności klinicznej PCV-10 i 11Pn-PD w porównaniu ze szczepionką kontrolną w badaniach klinicznych przedstawiono w aneksie 8.22.6. Skuteczność kliniczną PCV-7 w porównaniu ze szczepieniem kontrolnym lub brakiem szczepienia omówiono w rozdziale 8.21.6

### 8.23.1 Inwazyjna choroba pneumokokowa

Poniżej (Tab. 169) zestawiono uzyskane w badaniach klinicznych wyniki skuteczności ochronnej szczepionki PCV-7 i PCV-10 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej u dzieci szczepionych czterodawkowym schematem szczepienia (3+1). Skuteczność ochronna szczepionki PCV-7 jak i PCV-10 w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu IChP spowodowanej przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* zarówno po pierwszej dawce (populacja ITT) jak i po podstawowym cyklu szczepienia (populacja *per-protocol*) była wysoka i wynosiła od 91% (PCV-7) do 100% (PCV-10).

**Tab. 169. Zestawienie skuteczności ochronnej czterodawkowego schematu szczepienia PCV-7 i PCV-10 w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej; dane z zrandomizowanych badań klinicznych.**

Punkt końcowy	PCV-7 vs kontrola Skuteczność ochronna (95%CI) (liczba badań)	p	PCV-10 vs kontrola Skuteczność ochronna (95%CI) (liczba badań)	p
Inwazyjna choroba pneumokokowa powodowana przez serotypy szczepionkowe <i>S. pneumoniae</i> (populacja ITT)	91% (79; 96) (3 RCT)	<0,0001	100% (93; 100)* (2 RCT)	bd
Inwazyjna choroba pneumokokowa powodowana przez serotypy szczepionkowe <i>S. pneumoniae</i> (populacja <i>per-protocol</i> )	92% (22; 99) (2 RCT)	0,04	100% (74; 100) (1 RCT)	bd
Inwazyjna choroba pneumokokowa niezależnie od serotypu <i>S. pneumoniae</i> (populacja ITT)	76% (22; 92) (3 RCT)	0,02	100% (92; 100)* (2 RCT)	bd
Inwazyjna choroba pneumokokowa niezależnie od serotypu <i>S. pneumoniae</i> (populacja <i>per-protocol</i> )	83% (6; 97) (2 RCT)	0,04	64,95% (11; 86) (1 RCT)	bd

\*ze względu na zastosowaną metodę statystyczną górna granica przedziału ufności dla wyniku metaanalizy z 2 badań była większa niż 1 (skuteczność ochronna szczepionki większa niż 100%; Ryc. 134, Ryc. 135), ponieważ nie ma możliwości uzyskania większej skuteczności szczepionki niż 100% wartość górnej granicy przedziału ufności ograniczono do 1.

## 8.23.2 Zapalenie płuc

Poniżej zestawiono wyniki uzyskane w badaniach klinicznych skuteczności szczepionki PCV-7 i PCV-10 w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc u dzieci szczepionych czterodawkowym schematem szczepienia (3+1); analiza ITT Tab. 170, analiza *per-protocol* Tab. 171. Warty podkreślenia jest fakt, że w badaniach PCV-7 i PCV-10 zastosowano odmienne definicje punktów końcowych dotyczących zapalenia płuc. Wyniki badań klinicznych wskazują, że im bardziej swoiste rozpoznanie choroby, tym większa była obserwowana skuteczność szczepionki PCV-7 (od 6% w przypadku wszystkich rozpoznani zapalenia płuc do 25,5% w przypadku rozpoznania potwierdzonego klinicznie i radiologicznie wg kryteriów WHO, populacja ITT). Podobną zależność zaobserwowano dla szczepionki PCV-10 (skuteczność od 9% w przypadku podejrzeń zapalenia płuc do 47% w przypadku zapalenia płuc zgłoszonego do szpitala potwierdzonego radiologicznie z konsolidacją; populacja ITT).

**Tab. 170. Zestawienie skuteczności ochronnej czterodawkowego schematu szczepienia PCV-7 i PCV-10 w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu zapaleniu płuc w populacji ITT (wg definicji punktów końcowych przyjętych w randomizowanych badaniach klinicznych).**

Skuteczność ochronna PCV-7 vs kontrola			Skuteczność ochronna PCV-10 vs kontrola		
Punkt końcowy*	% (95%CI) (liczba badań)	Wartość p	Punkt końcowy*	% (95%CI) (liczba badań)	Wartość p
Wszystkie rozpoznania	6,0% (-1,5; 11,0) (1 RCT)	0,13	Jakiegokolwiek zapalenie płuc zgłoszone do szpitala	25% (10; 38) (1 RCT)	bd
Rozpoznanie kliniczne, wykonane zdjęcie RTG	8,9% (0,9; 16,3) (1 RCT)	0,03	Podejrzanie zapalenia płuc	8,7% (3,8; 13,4) (1 RCT)	<0,05
Rozpoznanie kliniczne, zmiany okołotętnikowe w RTG	11,1% (-13,8; 30,6) (1 RCT)	0,35	Zapalenie płuc potwierdzone badaniem RTG	10,0% (1,7; 17,7) (1 RCT)	0,02
Rozpoznanie kliniczne i radiologiczne	17,7% (4,8; 28,9) (1 RCT)	0,01	Zapalenie płuc zgłoszone do szpitala i potwierdzone badaniem RTG	28% (-0; 48) (1 RCT)	bd
Rozpoznanie kliniczne i radiologiczne wg WHO	25,5% (6,5; 40,7) (1 RCT)	0,011	Bakteryjne zapalenie płuc (z widocznym zagęszczeniem pęcherzykowym / płynem wysiękowym w obrazie RTG lub stężeniem we krwi białka C-reaktywnego $\geq 40$ mg/l bez widocznych zmian naciekowych w pęcherzykach płucnych w obrazie RTG)	16,7% (4,5; 27,4) (1 RCT)	<0,05
-	-	-	Zapalenie płuc zgodnie z definicją WHO (z widocznym zagęszczeniem pęcherzykowym / płynem wysiękowym w obrazie RTG)	21,8% (7,7; 33,7) (1 RCT)	<0,05

-	-	-	Zapalenie płuc zgłoszone do szpitala potwierdzone badaniem RTG: z konsolidacją	47% (24; 64) (1 RCT)	bd
-	-	-	Zapalenie płuc zgłoszone do szpitala potwierdzone badaniem RTG: bez konsolidacji	-1% (-65; 38) (1 RCT)	bd
-	-	-	Zapalenie płuc leczone szpitalnie	26% (3; 44) (1 RCT)	bd

\* W badaniach skuteczności PCV-7 i PCV-10 odmiennie zdefiniowano punkty końcowe dotyczące skuteczności w zapobieganiu zapaleniu płuc. Punkty końcowe dla obu szczepionek uszeregowano od najmniej do najbardziej swoistego rozpoznania.

**Tab. 171. Zestawienie skuteczności ochronnej czterodawkowego schematu szczepienia PCV-7 i PCV-10 w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu zapaleniu płuc w populacji *per-protocol* (wg definicji punktów końcowych przyjętych w randomizowanych badaniach klinicznych).**

Skuteczność ochronna PCV-7 vs kontrola			Skuteczność ochronna PCV-10 vs kontrola		
Punkt końcowy*	% (95%CI) (liczba badań)	Wartość p	Punkt końcowy*	% (95%CI) (liczba badań)	Wartość p
Wszystkie rozpoznania	4,3% (-3,5; 11,5) (1 RCT)	0,27	Podejrzanie zapalenia płuc	7,3% (1,6; 12,6) (1 RCT)	0,01
Rozpoznanie kliniczne, wykonane zdjęcie RTG	9,8% (0,1; 18,5) (1 RCT)	0,05	Zapalenie płuc potwierdzone badaniem RTG	11,9% (2,3; 20,5) (1 RCT)	0,02
Rozpoznanie kliniczne, zmiany okołopłucnowe w RTG	11,9% (-23,3; 37,0) (1 RCT)	0,46	Bakteryjne zapalenie płuc (z widocznym zagęszczeniem pęcherzykowym/ płynem wysiękowym w obrazie RTG lub stężeniem we krwi białka C-reaktywnego $\geq 40$ mg/l bez widocznych zmian naciekowych w pęcherzykach płucnych w obrazie RTG)	18,2% (4,1; 30,3) (1 RCT)	0,01
Rozpoznanie kliniczne i radiologiczne	20,5% (4,4; 34,0) (1 RCT)	0,02	Zapalenie płuc zgodnie z definicją WHO (z widocznym zagęszczeniem pęcherzykowym/ płynem wysiękowym w obrazie RTG)	21,8% (7,7; 33,7) (1 RCT)	0,01
Rozpoznanie kliniczne i radiologiczne wg WHO	30,3% (10,7; 45,7) (1 RCT)	0,0043	-	-	-

\* W badaniach skuteczności PCV-7 i PCV-10 odmiennie zdefiniowano punkty końcowe dotyczące skuteczności w zapobieganiu zapaleniu płuc. Punkty końcowe dla obu szczepionek uszeregowano od najmniej do najbardziej swoistego rozpoznania.

### 8.23.3 Zapalenie ucha środkowego

Poniżej (Tab. 172) zestawiono wyniki uzyskane w badaniach klinicznych skuteczności szczepionki PCV-7 i PCV-10 w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego u dzieci szczepionych czterodawkowym schematem szczepienia (3+1). W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że zarówno szczepienie PCV-7 jak i PCV-10 zapobiegało wystąpieniu: epizodom OZUŚ spowodowanym przez serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae* (pierwszy epizod i wszystkie epizody łącznie); epizodom OZUŚ spowodowanym przez *S. pneumoniae*; epizodom OZUŚ niezależnie od patogenu chorobotwórczego oraz epizodom OZUŚ spowodowanym serotypami reagującymi krzyżowo z serotypami szczepionkowymi.

**Tab. 172. Zestawienie skuteczności ochronnej czterodawkowego schematu szczepienia PCV-7 i PCV-10 w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu ostrego zapalenia ucha środkowego; dane z zrandomizowanych badań klinicznych.**

Punkt końcowy	PCV-7 vs kontrola	p	PCV-10 (lub prototypowa 11Pn-PD <sup>T</sup> ) vs kontrola	p
	Skuteczność ochronna % (95%CI) (liczba badań)		Skuteczność ochronna % (95%CI) (liczba badań)	
Pierwszy epizod OZUŚ spowodowany przez serotypy szczepionkowe <i>S. pneumoniae</i> (populacja ITT)	48% (34; 59) (1 RCT)	bd	54% (40; 65) (2 RCT**)	bd
Pierwszy epizod OZUŚ spowodowany przez serotypy szczepionkowe <i>S. pneumoniae</i> (populacja <i>per-protocol</i> )	52% (39; 63) (1 RCT)	bd	54% (38; 66) (2 RCT**)	bd
Epizody OZUŚ spowodowane serotypami szczepionkowymi <i>S. pneumoniae</i> (populacja <i>per-protocol</i> )	57% (44; 67) (1 RCT)	bd	57,6% (41,4; 69,3) (1 RCT)	<0,001
Epizody OZUŚ spowodowane <i>S. pneumoniae</i> (populacja <i>per-protocol</i> )	34% (21; 45) (1 RCT)	bd	51,5% (36,8; 62,9) (1 RCT)	<0,001
Epizod OZUŚ, niezależnie od patogenu chorobotwórczego (populacja ITT)	6% (4; 7) (2 RCT)	bd	2,8% (-9,5; 13,9) (1 RCT)	bd
≥1 epizod OZUŚ potwierdzony klinicznie (bez względu na patogen)	-	-	6,1% (-2,7; 14,1) (1 RCT)	bd
Epizod OZUŚ, niezależnie od patogenu chorobotwórczego (populacja <i>per-protocol</i> )	7% (5; 9) (2 RCT)	bd	33,6 % (20,8; 44,3) (1 RCT)	< 0,001
Epizody OZUŚ spowodowane serotypami reagującymi krzyżowo z serotypami szczepionkowymi (populacja <i>per-protocol</i> )	51% (27; 67) (1 RCT)	bd	65,5% (22,4; 84,7) (1 RCT)	0,01
Epizody OZUŚ spowodowane serotypami innymi niż szczepionkowe, czy reagujące krzyżowo ze szczepionkowymi (populacja <i>per-protocol</i> )	-34% (-81; 0) (1 RCT)	bd	8,5% (-64,2; 49,0) (1 RCT)	0,77



Epizody OZUŚ spowodowane <i>H. influenzae</i> (populacja <i>per-protocol</i> )	-11% (-34; 8) (1 RCT)	bd	35,6% (3,8; 57,0) (1 RCT)	0,03
Nawracające epizody OZUŚ (bez względu na patogen) (populacja ITT)	8% (4; 12) (2 RCT)	0,0006	-5,4% (-27,4; 12,6)	>0,05
<p>† szczepionka prototypowa 11Pn-PD zawierała 10 serotypów ujętych w szczepionce Synflorix® oraz dodatkowo serotyp 3. Wszystkie serotypy w szczepionce 11Pn-PD skoniugowane były z białkiem nośnikowym D <i>H. influenzae</i><sup>53</sup> patrz aneks 8.24.</p> <p>** w tym badaniu dotyczącej skuteczności szczepionki jedenastowalentnej, prototypowej szczepionki Synflorix®</p>				

## 8.23.4 Implantacja dreniku tympanostomijnego

Poniżej (Tab. 50) zestawiono wyniki uzyskane w badaniach klinicznych skuteczności szczepionki PCV-7 i PCV-10 w zapobieganiu implantacji dreniku tympanostomijnego u dzieci szczepionych czterodawkowym schematem szczepienia (3+1). W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że szczepienie PCV-7 w dłuższym okresie zapobiega implantacji dreniku tympanostomijnego w porównaniu z kontrolą. Tęgo efektu nie zaobserwowano w podstawowym okresie obserwacji dla szczepionki PCV-7 oraz dla szczepionki PCV-10 zarówno w podstawowym jak i w przedłużonym okresie obserwacji.

**Tab. 173. Zestawienie skuteczności ochronnej czterodawkowego schematu szczepienia PCV-7 i PCV-10 w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu implantacji dreniku tympanostomijnego (analiza ITT); dane z zrandomizowanych badań klinicznych.**

Okres obserwacji	PCV-7 vs kontrola	p	PCV-10 vs kontrola	p
	Skuteczność ochronna % (95%CI) (liczba badań)		Skuteczność ochronna % (95%CI) (liczba badań)	
Podstawowy okres obserwacji	16% (95%CI: -4; 34) (2 badania)	bd	14% (-4; 29) (1 badanie)	bd
Przedłużony okres obserwacji	39% (4; 61)* 44% (19; 62)** (1 badanie)	bd* bd**	13% (-4; 28) (1 badanie)	bd
<p>* Dzieci z badania FinOM, które przeszły wizytę kontrolną w wieku 4.-5. lat (N=756);  ** Wszystkie dzieci z badania FinOM, które dalej zamieszkiwały na terytorium badania. Dane z systemów informatycznych szpitalnych (N=1490).</p>				

## 8.24 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących PCV-7

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
Black 2000	Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. <i>Pediatr. Infect. Dis. J.</i> 2000;19(3):187-95.	II A

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
Black 2002	Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2002;21(9):810-5.	II A
Eskola 2001	Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. <i>N Engl J Med</i> 2001;344(6):403-9.	II A
Moulton 2001	Moulton LH, O'Brien KL, Kohberger R, Chang Ih, et al. Design of a group-randomized streptococcus pneumoniae vaccine trial. <i>Control Clin Trials</i> 2001;22(4):438-52.	II A
O'Brien 2003	O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. <i>Lancet</i> 2003;362:355-61.	II A
Palmu 2004	Palmu AAI, Verho J, Jokinen J, Karma P, Kilpi TM. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2004;23(8):732-8.	II A
Shinefield 1999	Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang Ih, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 1999;18(9):757-63.	II A
Shinefield 2002	Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2002;21(3):182-6.	II A
* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. <sup>8</sup>		

## 8.25 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dotyczących PCV-7

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Abdullahi 2008	Abdullahi O, Nyiro J, Lewa P, Slack M, Scott JA. The descriptive epidemiology of <i>Streptococcus pneumoniae</i> and <i>Haemophilus influenzae</i> nasopharyngeal carriage in children and adults in Kilifi district, Kenya. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2008;27(1):59-64.	Nie dotyczy skuteczności szczepionki PCV-7.
Black 2002b	Black S, Shinefield H. Safety and efficacy of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine: evidence from Northern California. <i>Eur J Pediatr</i> . 2002 Dec; 161 Suppl 2:5127-31.	Artykuł przeglądowy.
Bogaert 2005a	Bogaert D, Veenhoven RH, Ramdin R, Luijendijk IHT, et al.. Pneumococcal conjugate vaccination does not induce a persisting mucosal IgA response	Dotyczy tylko aspektów immunologicznych.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
	in children with recurrent acute otitis media. <i>Vaccine</i> 2005;23(20):2607-13.	
Bogaert 2005b	Bogaert D, Veenhoven RH, Sluiter M, Wannet WJ, et al. Molecular epidemiology of pneumococcal colonization in response to pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media. <i>J.Clin.Microbiol.</i> 2005;43(1):74-83.	Dotyczy epidemiologii molekularnej nosicielstwa <i>Streptococcus pneumoniae</i> .
Brouwer 2005	Brouwer CN, Maille AR, Rovers MM, Veenhoven RH, Grobbee DE, Sanders EA, et al. Effect of pneumococcal vaccination on quality of life in children with recurrent acute otitis media: a randomized, controlled trial. <i>Pediatrics.</i> 2005;115(2):273-9.	Dotyczy dzieci w wieku 1-7 lat z nawracającym zapaleniem ucha środkowego. Interwencja: PCV-7, później PPV-23.
Eick 2008	Eick A, Karon R, Shaw J, Thumar B, et al. The role of neutralizing antibodies in protection of American Indian infants against respiratory syncytial virus disease. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2008;27(3):207-12.	Nie dotyczy skuteczności szczepionki PCV-7.
Ekström 2007	Ekström N, Väkeväinen M, Verho J, Kilpi T, Käyhty H. Functional antibodies elicited by two heptavalent pneumococcal conjugate vaccines in the Finnish Otitis Media Vaccine Trial. <i>Infect Immun.</i> 2007;75(4):1794-800.	Dotyczy tylko aspektów immunologicznych.
Esposito 2005	Esposito S, Pugni L, Bosis S, Proto A, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and full-term infants. <i>Vaccine.</i> 2005;23(14):1703-8.	Badanie nierandomizowane, niekontrolowane.
Fireman 2003	Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. <i>Pediatr.Infect.Dis.J.</i> 2003;22(1):10-6.	Analiza post-hoc wyników z badania NCKP oparta na modelu Coxa.
Frazaó 2005	Frazaó N, Brito-Avo A, Simas C, Saldanha J, Mato R, Nunes S, et al. Effect of the seven-valent conjugate pneumococcal vaccine on carriage and drug resistance of <i>Streptococcus pneumoniae</i> in healthy children attending day-care centers in Lisbon. <i>Pediatr.Infect.Dis.J.</i> 2005;24(3):243-52.	Badanie nierandomizowane. Dotyczy skuteczności PCV-7 w odniesieniu do nosicielstwa nosogardłowego <i>S. pneumoniae</i> .
Givon-Lavi 2010	Givon-Lavi N, Greenberg D, Dagan R. Immunogenicity of alternative regimens of the conjugated 7-valent pneumococcal vaccine: a randomized controlled trial. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2010 Aug;29(8):756-6	Dotyczy tylko aspektów immunologicznych. Porównanie różnych schematów szczepienia PCV-7.
Goldblatt 2010	Goldblatt D, Southern J, Ashton L, et al. Immunogenicity of a reduced schedule of pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and correlates of protection for serotype 6B in the United Kingdom. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2010 May;29(5):401-5.	Dotyczy tylko aspektów immunologicznych. Porównanie różnych schematów szczepienia PCV-7.
Jansen 2008	Jansen AG, Sanders EA, Smulders S, et al. Adverse reactions to simultaneous influenza and pneumo-	Bezpieczeństwo jednoczesnego szczepienia PCV-7 i szczepionką przeciwko grypie u dzieci w

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
	coccal conjugate vaccinations in children: randomized double-blind controlled trial. <i>Pediatr Allergy Immunol.</i> 2008 Sep;19(6):552-8	wieku 18-72 miesięcy ze zdiagnozowaną wcześniej infekcją górnych dróg oddechowych.
Jokinen 2012	Jokinen J, Palmu AA, Kilpi T. Acute otitis media replacement and recurrence in the Finnish otitis media vaccine trial. <i>Clin Infect Dis.</i> 2012 Dec;55(12):1673-6.	Dotyczy dodatkowej analizy wyników z badania FinOM
Kayhty 2005	Käyhty H, Ahman H, Eriksson K, Sörberg M, Nilsson L. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2005;24(2):108-14.	Badanie nierandomizowane.
Kilpi 2003	Kilpi T, Ahman H, Jokinen J, Lankinen KS, et al. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. <i>Clin Infect Dis.</i> 2003;37(9):1155-64.	Nie dotyczy PCV-7. Dotyczy PncOMPC (innej, eksperymentalnej, szczepionki przeciwko pneumokokom).
Lakshman 2003	Lakshman R, Murdoch C, Race G, Burkinshaw R, Shaw L, Finn A. Pneumococcal nasopharyngeal carriage in children following heptavalent pneumococcal conjugate vaccination in infancy. <i>Arch Dis Child.</i> 2003;88(3):211-4	Badanie nierandomizowane. Dotyczy skuteczności PCV-7 w odniesieniu do nosicielstwa nosogardłowego <i>S. pneumoniae</i> .
Leonardi 2011	Leonardi M, Bromberg K, Baxter R, et al. Immunogenicity and safety of MMRV and PCV-7 administered concomitantly in healthy children. <i>Pediatrics.</i> 2011 Dec;128(6):e1387-94	Porównanie różnych schematów szczepienia PCV-7 wraz z innymi szczepionkami.
Liakou 2011	Liakou CD, Askiti V, Mitsioni A, et al. Safety, immunogenicity and kinetics of immune response to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with idiopathic nephrotic syndrome. <i>Vaccine.</i> 2011 Sep 16;29(40):6834-7.	Dotyczy bezpieczeństwa PCV-7 u dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym.
Lipsitch 2007	Lipsitch M, O'Neill K, Cordy D, Bugalter B, et al. Strain characteristics of <i>Streptococcus pneumoniae</i> carriage and invasive disease isolates during a cluster-randomized clinical trial of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. <i>J Infect Dis.</i> 2007;196(8):1221-7.	Nie dotyczy skuteczności szczepionki PCV-7.
Millar 2006	Millar EV, O'Brien KL, Watt JP, Bronsdon MA, Dallas J, Whitney CG, Reid R, Santosham M. Effect of community-wide conjugate pneumococcal vaccine use in infancy on nasopharyngeal carriage through 3 years of age: a cross-sectional study in a high-risk population. <i>Clin Infect Dis.</i> 2006 Jul 1;43(1):8-15.	Badanie przekrojowe. Dotyczy skuteczności PCV-7 w odniesieniu do nosicielstwa nosogardłowego <i>S. pneumoniae</i> .
Nolan 2007	Nolan T, Lambert S, Robertson D, Marshall H, et al. A novel combined <i>Haemophilus influenzae</i> type b- <i>Neisseria meningitidis</i> serogroups C and Y-tetanus-toxoid conjugate vaccine is immunogenic and induces immune memory when co-administered with	Nie dotyczy skuteczności szczepionki PCV-7.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
	DTPa-HBV-IPV and conjugate pneumococcal vaccines in infants. <i>Vaccine</i> . 2007;25(51):8487-99.	
O'Brien 2007	O'Brien KL, Moisi J, Moulton LH, Madore D, et al. Predictors of pneumococcal conjugate vaccine immunogenicity among infants and toddlers in an American Indian PnCRM7 efficacy trial. <i>J Infect Dis</i> . 2007;196(1):104-14.	Dotyczy tylko aspektów immunologicznych.
O'Brien 2008	O'Brien KL, David AB, Chandran A, Moulton LH, et al. Randomized, controlled trial efficacy of pneumococcal conjugate vaccine against otitis media among Navajo and White Mountain Apache infants. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2008 Jan;27(1):71-3.	Analiza post-hoc danych z badania O'Brien 2003 Dotyczy zapalenia ucha środkowego. Ocena wylosowanej podgrupy pacjentów.
Osendarp 2007	Osendarp SJ, Prabhakar H, Fuchs GJ, van Raaij JM, et al. Immunization with the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Bangladeshi infants and effects of zinc supplementation. <i>Vaccine</i> . 2007;25(17):3347-54.	Nie dotyczy skuteczności szczepionki PCV-7. Dotyczy efektu suplementacji cynkiem w trakcie szczepienia PCV-7.
Partidge 2007	Partridge S, Alvey J, Bernstein H, Blatter M, et al. Safety of a combination diphtheria, tetanus toxoid, acellular pertussis, hepatitis B, and inactivated polio vaccine coadministered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. <i>Vaccine</i> . 2007;25(10):1806-13.	Nie dotyczy skuteczności szczepionki PCV-7.
Sarasoja 2013	Sarasoja I, Jokinen J, Lahdenkari M, Kilpi T, Palmu AA. Long-term effect of pneumococcal conjugate vaccines on tympanostomy tube placements. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2013 May;32(5):517-20.	Dotyczy efektywności szczepionki PCV-7 u dzieci w wieku 2-13 lat uczestniczących w badaniu FinOM, określonej na podstawie danych rejestrowych.
Scheifele 2007	Scheifele DW, Halperin SA, Ochnio JJ, Mozell M, Duarte-Monteiro D, Wortzman D. Immunologic considerations for the timing of the booster dose of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in young children. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2007;26(5):387-92.	Dotyczy tylko aspektów immunologicznych.
Smets 2007	Smets F, Bourgois A, Vermeylen C, Brichard B, et al. Randomised revaccination with pneumococcal polysaccharide or conjugate vaccine in asplenic children previously vaccinated with polysaccharide vaccine. <i>Vaccine</i> . 2007;25(29):5278-82.	Nie dotyczy dzieci z populacji ogólnej - dotyczy dzieci z asplenią. Dotyczy rewakcytacji PCV-7 w trzy lata lub więcej po PPV.
Straetemans 2003	Straetemans M, Palmu A, Auranen K, Zielhuis GA, Kilpi T. The effect of a pneumococcal conjugate vaccine on the risk of otitis media with effusion at 7 and 24 months of age. <i>Int.J.Pediatr. Otorhinolaryngol</i> . 2003;67(11):1235-42.	Analiza post-hoc danych z badania FinOM (Eskola 2003) oparta na modelu Coxa.
Szynczewska 2011	Szynczewska E, Chlebna-Sokół D. Immunogenicity and safety of heptavalent conjugate vaccine against <i>Streptococcus pneumoniae</i> in pre-term Polish infants. <i>Vaccine</i> . 2011 Sep 16;29(40):7107-13	Dotyczy skuteczności PCV-7 u wcześniaków urodzonych przed 30 tyg. w porównaniu do urodzonych między 30 a 34 tyg. ciąży.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Van den Biggelaar 2009	van den Biggelaar A, Richmond P, Poma W, et al. Neonatal pneumococcal conjugate vaccine immunization primes T cells for preferential Th2 cytokine expression: A randomized controlled trial in Papua New Guinea. <i>Vaccine</i> 27 (2009) 1340-1347	Dotyczy tylko aspektów immunologicznych.
Van den Biggelaar 2011	van den Biggelaar AH, Poma W, Bosco A, et al. Pneumococcal conjugate vaccination at birth in a high-risk setting: no evidence for neonatal T-cell tolerance. <i>Vaccine</i> . 2011 Jul 26;29(33):5414-20	Dotyczy tylko aspektów immunologicznych. Skumulowana analiza dot. zdarzeń niepożądanych w miejscu podania szczepionki i uogólnionych zdarzeń niepożądanych bez wyróżnienia na rodzaj i nasilenie zaburzenia.
Van Heerbeek 2006	van Heerbeek N, Straetemans M, Wiertsema SP, Ingels KJ, Rijkers GT, Schilder AG. Effect of combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination on recurrent otitis media with effusion. <i>Pediatrics</i> 2006; 117(3):603-8.	Dotyczy dzieci w wieku 2-8 lat z nawracającym zapaleniem ucha środkowego, z wysiękiem. Interwencja: PCV-7, później PPV-23.
van Kempen 2006	van Kempen MJ, Vermeiren JS, Vaneechoutte M, Claeys G, Veenhoven RH, Rijkers GT, et al. Pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media: a therapeutic alternative? <i>Int.J. Pediatr. Otorhinolaryngol.</i> 2006;70(2):275-85.	Dotyczy dzieci w wieku 1-7 lat z nawracającym zapaleniem ucha środkowego. Interwencja: PCV-7, później PPV-23.
Veenhoven 2003	Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. <i>Lancet</i> . 2003;361(9376):2189-95.	Dotyczy dzieci w wieku 1-7 lat z nawracającym zapaleniem ucha środkowego. Interwencja: PCV-7, później PPV-23.
Veenhoven 2004	Veenhoven RH, Bogaert D, Schilder AG, Rijkers GT, Uiterwaal CS, Kiezebrink HH, et al. Nasopharyngeal pneumococcal carriage after combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination in children with a history of recurrent acute otitis media. <i>Clin. Infect. Dis.</i> 2004;39(7):911-9.	Dotyczy dzieci w wieku 1-7 lat z nawracającym zapaleniem ucha środkowego. Interwencja: PCV-7, później PPV-23.

## 8.26 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych PCV-10

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
COMPAS	Tregnaghi MM, Sa´ez-Llorens X, Lo´pez P, Abate H, Smith E, et al. (2014) Efficacy of Pneumococcal Nontypable Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine (PHID-CV) in Young Latin American Children: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. <i>PLoS Med</i> 11(6): e1001657.	II A

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
	<p>Sáez-Lloréns X, Rowley S, Wong D, Rodríguez M, Calvo A, Troitíño M, Salas A, Vega V, Castrejón MM, Lommel P, Pascal TG, Hausdorff WP, Borys D, Ruiz-Guiñazú J, Ortega-Barría E, Yarzabal JP, Schuerman L. 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. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2017 Jun 3; 13(6):1-16.</p>	
FinIP	<p>Palmu AA, Jokinen J, Borys D, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. <i>Lancet.</i> 2013 Jan 19; 381(9862):214-22.</p> <p>Palmu AA, Jokinen J, Nieminen H, et al. Vaccine effectiveness of the pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against clinically suspected invasive pneumococcal disease: a cluster-randomised trial. <i>Lancet Respir Med</i> 2014; 2: 717-27.</p> <p>Palmu AA, Jokinen J, Nieminen H, et al. Effectiveness of the Ten-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Tympanostomy Tube Placements in a Cluster-randomized Trial. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2015; 34:1230-1235.</p> <p>Kilpi TM, Jokinen J, Puumalainen T, Nieminen H, Ruokokoski E, Rintakokko H, Traskine M, Lommel P, Moreira M, Ruiz-Guinazu J, Borys D, Schuerman L, Palmu AA. Effectiveness of pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine against pneumonia in children: A cluster-randomised trial. <i>Vaccine.</i> 2018 Sep 18; 36(39):5891-5901.</p> <p>Vesikari T, Forsten A, Seppä I, Kajjalainen T, Puumalainen T, Soininen A, Traskine M, Lommel P, Schoonbroodt S, Hezareh M, Moreira M, Borys D, Schuerman L. Effectiveness of the 10-Valent Pneumococcal Nontypeable Haemophilus influenza Protein D-Conjugated Vaccine (PHiD-CV) Against Carriage and Acute Otitis Media - A Double-Blind Randomized Clinical Trial in Finland. <i>J Pediatric Infect Dis Soc.</i> 2016 Sep; 5(3):237-248.</p> <p>GSK Study ID: 111442 <a href="https://s3.amazonaws.com/ctr-gsk-7381/111442/6fc48fde-07dc-45a6-ba2a-1ccd81265eef/6aafaf71-882d-42f4-b5ed-5c3eaa-c21407/c83a9dd4-4adc-4324-82ca-bf8242b0da4b-v1.pdf">https://s3.amazonaws.com/ctr-gsk-7381/111442/6fc48fde-07dc-45a6-ba2a-1ccd81265eef/6aafaf71-882d-42f4-b5ed-5c3eaa-c21407/c83a9dd4-4adc-4324-82ca-bf8242b0da4b-v1.pdf</a> [dostęp: 04.12.2019].</p> <p>GSK Study ID: 112595 <a href="https://www.gsk-studyregister.com/study/3691">https://www.gsk-studyregister.com/study/3691</a> [dostęp: 04.12.2019].</p>	II A
PCET	<p>Prymula R, Peeters P, Chrobok V, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both Streptococcus pneumoniae and non-typable Haemophilus influenzae: a randomised double-blind efficacy study. <i>Lancet.</i> 2006 Mar 4; 367(9512):740-8.</p> <p>Prymula R, Chlibek R, Splino M, et al. Safety of the 11-valent pneumococcal vaccine conjugated to non-typeable Haemophilus influenzae-derived protein D in the first 2 years of life and immunogenicity of the co-administered hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, Haemophilus influenzae type b and control hepatitis A vaccines. <i>Vaccine.</i> 2008 Aug 18; 26(35):4563-70.</p>	II A

## 8.27 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych PCV-10

Kod badania		Przyczyny odrzucenia
Chevallier 2009	Chevallier B, Vesikari T, Brzostek J, et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when co-administered with routine childhood vaccines. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2009 Apr;28(4 Suppl):5109-18.	Skumulowane wyniki bezpieczeństwa z 5 badań klinicznych PHiD-CV.
Dicko 2011	Dicko A, Odusanya OO, Diallo AI, et al. Primary vaccination with the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in infants in Mali and Nigeria: a randomized controlled trial. <i>BMC Public Health.</i> 2011;23(11):882.	Ocena reaktywności, bezpieczeństwa i immunogenności szczepionki PHiD-CV w schemacie (3+0) w porównaniu z grupą kontrolną (brak PHiD-CV). Wszyscy pacjenci otrzymali również szczepionki DTPw-HBV/Hib i OPV.
Hamaluba 2015	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; 15: 405-14.	Ocena immunogenności i wpływu na nosicielstwo nosogardłowe 3 schematów podawania szczepionki PHiD-CV: 2+1; 3+0; 0+2.
Iwata 2015	Iwata S, Kawamura N, Kuroki H, et al. 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, <i>Human Vaccines &amp; Immunotherapeutics</i> 2015;11(4):826-837.	Ocena immunogenności, bezpieczeństwa i reaktywności szczepionki PHiD-CV (schemat 3+1) podawanej razem z szczepionką DTPa w porównaniu z DTPa.
Knuf 2009	Knuf M, Szenborn L, Moro M, et al. Immunogenicity of routinely used childhood vaccines when co-administered with the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2009 Apr;28(4 Suppl): S97-5108.	Dotyczy tylko aspektów immunologicznych z pięciu randomizowanych badań klinicznych.
Lagos 2011	Lagos RE, Muñoz AE, Levine MM, et al. Safety and immunogenicity of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Chilean children. <i>Hum Vaccin.</i> 2011 May;7(5): 511-22.	Dotyczy bezpieczeństwa i immunogenności szczepionki Synflorix® w porównaniu ze szczepionką kontrolną, którą była szczepionką przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A (HAV).
Lalwani 2014	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. <i>Vaccine Immunol.</i> 2014, 21(9): 1292	Ocena immunogenności i bezpieczeństwa podania dawki przypominającej dla schematu (3+1) szczepionki PHiD-CV między 9.-12. mies. życia lub między 15.-18. mies. życia. Dodatkowo ocena immunogenności i



Kod badania		Przyczyny odrzucenia
		bezpieczeństwa podania 2 dawek PHiD-CV w 2. roku życia, a następnie eksperymentalnej dawki przypominającej.
Leach 2015	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. <i>BMJ Open</i> 2015;4: e007247.	Protokół badania PREV-IX_COMBO (NCT01174849).
Lim 2014	Lim FS, Koh MT, Tan KK, 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. <i>Infectious Diseases</i> 2014, 14:530.	Ocena immunogenności, bezpieczeństwa i reaktywności szczepionki PHiD-CV w dwóch szarżach: klinicznej i handlowej, podawanej w schemacie 3+0 (Singapur i Malezja); Dodatkowo ocena immunogenności i bezpieczeństwa dawki przypominającej z szarży handlowej podanej między 18-21 mies. życia dzieciom z Singapuru.
Lucero 2009	Lucero MG, Nohynek H, Williams G, et al. Efficacy of an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine against radiologically confirmed pneumonia among children less than 2 years of age in the Philippines: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2009 Jun;28(6):455-62.	Dotyczy jedenastowalentnej szczepionki eksperymentalnej Sanofi Pasteur, zawierającej serotypy: 1, 4, 5, 7F, 9V, 19F i 23F skoniugowane z toksoidem tężcowym, oraz serotypy 3, 14, 18C i 6B skoniugowane z toksoidem błonicznym.
Nurkka 2011	Nurkka A, Joensuu J, Henckaerts I, et al. Immunogenicity and safety of the eleven valent pneumococcal polysaccharide-protein D conjugate vaccine in infants. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2004 Nov;23(11):1008-14.	Dotyczy bezpieczeństwa i immunogenności szczepionki jedenasobalentnej skoniugowanej z białkiem nośnikowym D Haemophilus influenzae w porównaniu ze szczepionką kontrolną, którą była szczepionka przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.
Odusanya 2013	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. <i>Niger Postgrad Med J</i> 2013;20:272-281.	Wyniki podgrupy pacjentów z badania Dicko 2011.
O'Grady 2013	O'Grady K-A F, Grimwood K, Cripps A, et al. Does a 10-valent pneumococcal-Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine prevent respiratory exacerbations in children with recurrent. <i>Trials</i> 2013, 14:282.	Protokół badania AC-TRN12612000034831.

Kod badania		Przyczyny odrzucenia
Palmu 2014a	Palmu AA, Jokinen J, Nieminen H, et al. Effect of pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) on outpatient antimicrobial purchases: a double-blind, cluster randomised phase 3-4 trial. <i>Lancet Infect Dis</i> 2014; 14: 205-12.	Publikacja z badania FinIP; brak opisu punktów końcowych ocenianych w ramach niniejszej analizy (patrz kryteria kwalifikacji badań).
Ruiz-Palacios 2013	Ruiz-Palacios GM, - Huang L-M, Lin T-Y, et al. Immunogenicity and Safety of a Booster Dose of the 10-valent Pneumococcal Haemophilus Influenzae Protein D Conjugate Vaccine Coadministered With the Tetravalent Meningococcal Serogroups A, C, W-135 and Y Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine in Toddlers: A Randomized Trial. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2013;32: 62-71.	Ocena immunogenności, bezpieczeństwa i reaktywności 1 dawki szczepionki PHiD-CV (dzieci w wieku 12-23 miesięcy) przy jednoczesnym podaniu szczepionki MenACWY-TT, miesiąc przed szczepionką MenACWY-TT lub miesiąc po szczepionce MenACWY-TT.
Ugpo 2009	Ugpo J, Lucero M, Williams G, et al. Reactogenicity and tolerability of a non-adjuvanted 11-valent diphtheria-tetanus toxoid pneumococcal conjugate vaccine in Filipino children. <i>Vaccine</i> . 2009 May 5;27(20):2723-9.	Dotyczy jedenastowalentnej szczepionki eksperymentalnej Sanofi Pasteur, zawierającej serotypy: 1, 4, 5, 7F, 9V, 19F i 23F skoniugowane z toksoidem tężcowym, oraz serotypy 3, 14, 18C i 6B skoniugowane z toksoidem błoniczym.

## 8.28 Charakterystyka skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom

Tab. 174. Charakterystyka skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom, zarejestrowanych do stosowania w Polsce oraz szczepionki prototypowej dla szczepionki dziesięciowalentnej.

Szczepionka	Zawarte serotypy pneumokokowe	Nośnik
Prevenar® 7-walentna <sup>199</sup>	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub>
11-walentna (szczepionka prototypowa dla szczepionki 10-walentnej) <sup>200</sup>	1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	skoniugowane z białkiem nośnikowym D, pochodzącym z bezotoczkowych szczepów <i>Haemophilus influenzae</i>
Synflorix® 10-walentna <sup>201</sup>	1†, 4†, 5†, 6B†, 7F†, 9V†, 14†, 18C*, 19F**, 23F†	† skoniugowany z białkiem nośnikowym D, pochodzącym z bezotoczkowych szczepów <i>Haemophilus influenzae</i> * skoniugowany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym

Szczepionka	Zawarte serotypy pneumokokowe	Nośnik
		** skoniugowany z toksoidem błoniczym jako nośnikiem białkowym
Prevenar13® 13-walentna <sup>2022</sup>	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	skoniugowane z błoniczym białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub>

## 8.29 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 16.09.2019
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 4.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 8.7
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1.1
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	Rozdział 4.4.1
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 8.9,8.11,8.13,8.24,8.26
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1,8.2, 8.3
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2, 8.21, 8.22
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1, 4.7.2, 8.21.1, 8.22.1
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.4.1
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.6
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

## Spis rycin

Ryc. 1. Metaanaliza wyników badań dotyczących efektywności praktycznej PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej serotypem 3 na podstawie wyników opublikowane w artykułach z czasopism recenzowanych (Sings 2019).....	61
Ryc. 2. Metaanaliza dotycząca efektywności praktycznej PCV-13 w zapobieganiu IChP spowodowanej serotypem 3 uwzględniająca wyniki opublikowane w artykułach z czasopism recenzowanych oraz wyniki z badań opublikowanych w formie abstraktów konferencyjnych (Sings 2019).....	61
Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA).....	64
Ryc. 4. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> (średnia różnica, MD). ....	94
Ryc. 5. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> (średnia różnica, MD). ....	99
Ryc. 6. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> (średnia różnica, MD). ....	105
Ryc. 7. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym: średnie geometryczne miano (GMT) przeciwciał, mierzonego w teście OPA, przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> (średnia różnica, MD).....	113
Ryc. 8. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym: średnie geometryczne miano (GMT) przeciwciał, mierzonego w teście OPA, przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> (średnia różnica, MD).....	117
Ryc. 9. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1: średnia geometryczna miano (GMT) przeciwciał, mierzonego w teście OPA, przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> (średnia różnica, MD). ....	123
Ryc. 10. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym (ryzyko względne, RR). ....	131
Ryc. 11. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym (różnica ryzyka, RD).....	134
Ryc. 12. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> (ryzyko względne, RR).....	141
Ryc. 13. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym (różnica ryzyka, RD). ....	143

Ryc. 14. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym: udział dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA $\geq 1:8$ przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> (ryzyko względne, RR).....	151
Ryc. 15. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym: udział dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA $\geq 1:8$ przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> (różnica ryzyka, RD). ....	153
Ryc. 16. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1: udział dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA $\geq 1:8$ przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> (ryzyko względne, RR). ....	160
Ryc. 17. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1: udział dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA $\geq 1:8$ przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> (różnica ryzyka, RD). ....	162
Ryc. 18. Metaanaliza bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-10: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne (RR).....	177
Ryc. 19. Metaanaliza bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-10: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD). ....	177
Ryc. 20. Metaanaliza bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-10: niespodziewane zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne (RR). ....	179
Ryc. 21. Metaanaliza bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-10: niespodziewane zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD). ....	179
Ryc. 22. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: zaczerwienienie jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).....	183
Ryc. 23. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: zaczerwienienie jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD). ....	184
Ryc. 24. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: obrzęk jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).....	186
Ryc. 25. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: obrzęk jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).....	187
Ryc. 26. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: ból jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne (RR).....	189
Ryc. 27. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: ból jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).....	190
Ryc. 28. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: zaczerwienienie stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne (RR).....	192
Ryc. 29. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: zaczerwienienie stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD). ....	193

Ryc. 30. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: obrzęk stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne (RR).....	195
Ryc. 31. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: obrzęk stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko bez-względne (RD).....	196
Ryc. 32. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: ból stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne (RR).....	198
Ryc. 33. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: ból stopnia ciężkiego. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).....	199
Ryc. 34. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: gorączka. Miara wyników: ryzyko względne (RR).....	203
Ryc. 35. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: gorączka. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).....	204
Ryc. 36. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: utrata apetytu. Miara wyników: ryzyko względne (RR).....	206
Ryc. 37. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: utrata apetytu. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).....	207
Ryc. 38. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: senność. Miara wyników: ryzyko względne (RR).....	209
Ryc. 39. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: senność. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).....	210
Ryc. 40. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: drażliwość. Miara wyników: ryzyko względne (RR).....	212
Ryc. 41. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: drażliwość. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).....	213
Ryc. 42. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: gorączka stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne (RR).....	214
Ryc. 43. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: gorączka stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).....	215
Ryc. 44. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: utrat apetytu stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne (RR).....	217
Ryc. 45. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: utrata apetytu stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).....	218
Ryc. 46. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: senność umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne (RR).....	220

Ryc. 47. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: senność umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD) . . . . .	221
Ryc. 48. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: drażliwość stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne (RR) . . . . .	223
Ryc. 49. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: drażliwość stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD) . . . . .	224
Ryc. 50. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: gorączka powiązana ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne (RR) . . . . .	227
Ryc. 51. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: gorączka powiązana ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD) . . . . .	228
Ryc. 52. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: utrata apetytu związana ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne (RR) . . . . .	230
Ryc. 53. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: utrata apetytu związana ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD) . . . . .	231
Ryc. 54. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: senność związana ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne (RR) . . . . .	233
Ryc. 55. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: senność związana ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD) . . . . .	234
Ryc. 56. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: drażliwość związana ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne (RR) . . . . .	236
Ryc. 57. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: drażliwość związana ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD) . . . . .	237
Ryc. 58. Skumulowany wskaźnik współczynników zapadalności na IChP w populacji dzieci w wieku < 5 lat po wprowadzeniu szczepienia PCV-13 w państwach zrzeszonych w SpiD-Net (Francja, Irlandia, Norwegia, Hiszpania i Szkocja) w porównaniu z okresem: (A) przed wprowadzeniem szczepień przeciwko pneumokokom oraz (B) w porównaniu z okresem po wprowadzeniu szczepienia PCV-7 (B) (za Savulescu 2017) . . . . .	257
Ryc. 59. Zapadalność na IChP wywołaną przez serotyp 3 w Danii w latach 1999-2016 (za Slotved 2016b) . . . . .	258
Ryc. 60. Zapadalność na IChP w Anglii i Walii w latach 2000-2017 w populacji dzieci w wieku < 2 lata i 2-4 lata (za Ladhani 2018) . . . . .	258
Ryc. 61. Zapadalność na IChP bez względu na serotyp <i>S. pneumoniae</i> w Szwecji w regionach w zależności od stosowanej szczepionki przeciwko pneumokokom oraz grupy wiekowej w latach 2005-2016 (za Naucler 2017) . . . . .	259



Ryc. 62. Zapadalność na ZOMR powodowanego przez <i>S. pneumoniae</i> bez względu na serotyp w populacji dzieci w zależności od wieku w latach 1997-2016 w Niemczech (za Weinberger 2018). .....	269
Ryc. 63. Zapadalność na ZOMR spowodowane przez <i>S. pneumoniae</i> w populacji w wieku < 5 lat w Wielkiej Brytanii w latach 2000-2015 (za Oligbu 2019). .....	269
Ryc. 64. Efekt wprowadzenia szczepień przeciwko pneumokokom na zapadalność na ZOMR spowodowane <i>S. pneumoniae</i> bez względu na serotyp (A) w populacji dzieci w wieku < 2 lata oraz (B) w wieku 2-4 lata we Francji (za Ouldali 2018). .....	270
Ryc. 65. Efekt wprowadzenia szczepień przeciwko pneumokokom na zapadalność na ZOMR w populacji dzieci w wieku < 16 lat (A) spowodowane serotypami zawartymi w PCV-7 oraz (B) serotypami zawartymi wyłącznie w PCV-13 + seroty 6C Francji (za Ouldali 2018). .....	270
Ryc. 66. Częstość hospitalizacji (na 100 tys.) z powodu posocznicy spowodowanej <i>S. pneumoniae</i> w populacji dzieci w wieku < 2 lata i w wieku 2-4 lata w latach 2004-2015 w Wielkiej Brytanii (za Thorrington 2018). .....	274
Ryc. 67. Zapadalność na bakteriemię w zależności od patogenu w populacji dzieci w wieku 3-36 mies. wśród ubezpieczonych w ramach Kaiser Permanente Northern California (Stany Zjednoczone; za Greenhow 2017). .....	274
Ryc. 68. Częstość zgonów związanych z IChP w populacji dzieci w wieku < 5 lat w Wielkiej Brytanii w latach 2006-2014 (za Oligbu 2017). .....	276
Ryc. 69. Częstość wizyt w oddziale ratunkowym z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc potwierdzonego radiologicznie w populacji dzieci w wieku (A) < 2 lata i (B) 2-4 lata w 8 ośrodkach we Francji w latach 2010-2017 (za Ouldali 2019). .....	279
Ryc. 70. Roczna częstość hospitalizacji na 100 tys. z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc wywołanego <i>S. pneumoniae</i> w populacji dzieci w wieku < 2 lata i 2-4 lata w Wielkiej Brytanii (za Thorrington 2018). .....	280
Ryc. 71. Roczna częstość hospitalizacji na 100 tys. z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc spowodowanego niezidentyfikowanym czynnikiem etiologicznym w populacji dzieci w wieku (A) < 2 lata i (B) 2-4 lata w Wielkiej Brytanii (za Thorrington 2018). .....	280
Ryc. 72. Częstość hospitalizacji z powodu zapalenia płuc, ocenianego wg kryteriów pneumonii pneumokokowej wg WHO, w populacji dzieci w wieku < 5 lat w badaniu przeprowadzonym na terenie Izraela (za Greenberg 2015). .....	283
Ryc. 73. Miesięczna częstość hospitalizacji z powodu zapalenia płuc na 1000 dzieci w wieku < 2 lata w okresie od 1998 do 2012 w stanie Tennessee w Stanach Zjednoczonych (za Griffin 2014). .....	283
Ryc. 74. Częstość hospitalizacji z powodu zapalenia płuc z jakiegokolwiek przyczyny w populacji dzieci w wieku < 2 lat na terenie Szwecji w zależności od zastosowanych szczepionek przeciwko pneumokokom (za Berglund 2014). .....	284
Ryc. 75. Częstość wizyt ambulatoryjnych z powodu OZUŚ na 100 tys. dzieci w wieku < 5 lat w regionach administracyjnych w Szwecji stosujących PCV-13 lub PCV-10 (za Gisselsson-Solen 2017). .....	286
Ryc. 76. Częstość implantacji dreniku tympanostomijnego w przebiegu OZUŚ na 100 tys. dzieci w wieku < 5 lat w regionach administracyjnych w Szwecji stosujących PCV-13 lub PCV-10 (za Gisselsson-Solen 2017). .....	286
Ryc. 77. Częstość przyjęć do szpitala z powodu OZUŚ na 100 tys. dzieci w wieku < 5 lat w regionach administracyjnych w Szwecji stosujących PCV-13 lub PCV-10 (za Gisselsson-Solen 2017). .....	287

Ryc. 78. Częstość wizyt ambulatoryjnych w gabinecie lekarskim z powodu zapalenia ucha środkowego w populacji dzieci w wieku < 2 lata i 2-4 lata w badaniu przeprowadzonym na terenie Stanów Zjednoczonych (za Kawai 2018).....	287
Ryc. 79. Częstość hospitalizacji na 100 tys. z powodu ostrego zapalenia ucha środkowego w populacji dzieci w wieku (A) < 2 lata i (B) 2-4 lata w Wielkiej Brytanii (za Thorrington 2018). .....	288
Ryc. 80. Częstość hospitalizacji na 100 tys. z powodu ostrego zapalenia ucha środkowego wymagającego implantacji dreniku tympanostomijnego w populacji dzieci w wieku (A) < 2 lata i (B) 2-4 lata w Wielkiej Brytanii (za Thorrington 2018).....	288
Ryc. 81. Roczna i półroczna zapadalność na zapalenie ucha środkowego spowodowane przez <i>S. pneumoniae</i> w populacji dzieci w wieku < 2 lat w badaniu przeprowadzonym na terenie Izraela w latach 2004 - 2013. Strzałki dotyczą: (1) wprowadzenia PCV-7 na rynek, (2) włączenia PCV-7 w narodowy program szczepień, (3) włączenia PCV-13 w narodowy program szczepień, (4) punktu, w którym 70% dzieci w wieku od 7. do 11. mies.ż. otrzymało co najmniej 2 dawki PCV-13 (za Ben-Shimol 2014) . .....	292
Ryc. 82. Analiza szeregów czasowych miesięcznej zapadalności na zapalenie ucha środkowego w badaniu przeprowadzonym na terenie Wielkiej Brytanii (za Lau 2015). .....	293
Ryc. 83. Zapadalność na ZOMR spowodowane przez <i>S. pneumoniae</i> w populacji w wieku ≥ 65 lat w Wielkiej Brytanii w latach 2000-2015 (za Oligbu 2019) . .....	322
Ryc. 84. Zapadalność na IChP w Anglii i Walii w latach 2000-2017 w populacji dorosłych w wieku 45-64 lata i ≥ 65 lat (za Ladhani 2018) . .....	322
Ryc. 85. Skumulowany współczynnik zapadalności na IChP w populacji w wieku ≥ 65 lat w zależności od serotypu chorobotwórczego <i>S. pneumoniae</i> wg danych z ośrodków stosujących wyłącznie PCV-13 oraz PCV-10/PCV-13 (za Hanquet 2018) . .....	323
Ryc. 86. Zmiany w częstości występowania zapalenia płuc bez względu na przyczynę u dzieci w wieku < 2 lata w Kielcach w latach 2005-2010 (za Patrzalek 2012) . .....	324
Ryc. 87. Zmiany w częstości występowania zapalenia płuc bez względu na przyczynę w poszczególnych grupach wiekowych (30-49 lat, 50-64 lata, powyżej 65 lat) w Kielcach w latach 2005-2010 (za Patrzalek 2012) . .....	325
Ryc. 88. Zapadalność na zapalenie płuc z jakiegokolwiek przyczyny w poszczególnych grupach wiekowych w Kielcach w latach 2005 - 2012 (za Patrzalek 2016) . .....	325
Ryc. 89. Porównanie zapadalności na zapalenie płuc z jakiegokolwiek przyczyny w Kielcach i Ostrowie Świętokrzyskim w latach 2011 i 2012 (za Patrzalek 2016) . .....	326
Ryc. 90. Liczba przypadków IChP powodowanej przez serotyp 19A w Finlandii w latach 2004 - 2015 w poszczególnych grupach wiekowych [opracowanie własne na podstawie danych National Institute For Health And Welfare (THL)] . .....	328
Ryc. 91. Zapadalność na IChP w populacji ogólnej w zależności od serotypu <i>S. pneumoniae</i> w latach 2004-2018 (za Vestjens 2019).....	329
Ryc. 92. Liczba przypadków IChP zgłoszona przez Krajowe Centrum Referencyjne ds. <i>Streptococcus pneumoniae</i> u dzieci w wieku < 2 lata w Belgii w latach 2007-2018 (za Demset 2019) . .....	331
Ryc. 93. Całkowita liczba izolatów pneumokokowych i izolatów serotypu 19A powodujących inwazyjne zakażenia pneumokokowe u dzieci w wieku < 2 lata w Belgii w latach 2006-2018 (za Demset 2019) . .....	332
Ryc. 94. Udział antybiotykoopornych szczepów serotypu 19A <i>S. pneumoniae</i> we Francji w latach 2008-2009 (czyli przed wprowadzeniem szczepień PCV-13 w 2010 roku) oraz w	

latach 2011-2012 (bezpośrednio po wprowadzeniu szczepień PCV-13). Wartości przy pomarańczowych strzałkach oznaczają wielkość redukcji względnej. (Źródło: opracowanie własne na podstawie tab. 2 w publikacji Janoir 2016). .....	335
Ryc. 95 Metaanaliza bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-7: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne.....	394
Ryc. 96 Metaanaliza bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-7: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne.....	397
Ryc. 97 Metaanaliza pacjentów wycofanych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7. Miara wyników: ryzyko względne. ....	399
Ryc. 98 Metaanaliza zgonów w trakcie badań klinicznych PCV-13 vs PCV-7. Miara wyników: ryzyko względne.....	400
Ryc. 99 Metaanaliza występowania jakichkolwiek miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7. Miara wyników: ryzyko względne. ....	401
Ryc. 100 Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: zaczerwienienie jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne. ....	404
Ryc. 101 Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: obrzęk jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne.....	407
Ryc. 102 Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: tkliwość jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne.....	410
Ryc. 103. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stwardnienie jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko względne.....	412
Ryc. 104 Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: zaczerwienienie stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne.....	415
Ryc. 105 Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: obrzęk stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne.....	418
Ryc. 106 Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: tkliwość stopnia ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne.....	421
Ryc. 107. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stwardnienie stopnia ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne.....	423
Ryc. 108 Metaanaliza występowania jakichkolwiek uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7. Miara wyników: ryzyko względne. ....	425
Ryc. 109 Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i $\leq 39^{\circ}\text{C}$ . Miara wyników: ryzyko względne. ....	428
Ryc. 110 Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: gorączka $> 39^{\circ}\text{C}$ . Miara wyników: ryzyko względne.....	431
Ryc. 111 Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: utrata apetytu. Miara wyników: ryzyko względne. ....	434

Ryc. 112. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: senność. Miara wyników: ryzyko względne. ....	437
Ryc. 113. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: bezsenność. Miara wyników: ryzyko względne. ....	440
Ryc. 114. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: drażliwość. Miara wyników: ryzyko względne. ....	443
Ryc. 115. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: pokrzywka. Miara wyników: ryzyko względne. ....	445
Ryc. 116. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stosowanie leczenia przeciwbólowego/przeciwgorączkowego w zapobieganiu objawom. Miara wyników: ryzyko względne. ....	449
Ryc. 117. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stosowanie leczenia przeciwbólowego/przeciwgorączkowego w leczeniu objawów. Miara wyników: ryzyko względne. ....	450
Ryc. 118. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej PCV-7 (diagram PRISMA). ....	452
Ryc. 119. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe, w populacji ITT; analizowany parametr - ryzyko względne (RR). ....	465
Ryc. 120. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe, w populacji per protocol; analizowany parametr - ryzyko względne (RR). ....	465
Ryc. 121. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe, w populacji ITT, z wykluczeniem badań z populacjami skrajnie odbiegającymi od populacji europejskiej; analizowany parametr - ryzyko względne (RR). ....	465
Ryc. 122. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe, w zależności od serotypu; analizowany parametr - ryzyko względne (RR). ....	468
Ryc. 123. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej niezależnie od serotypu chorobotwórczego, w populacji ITT; analizowany parametr - ryzyko względne (RR), zmienny model danych. ....	470
Ryc. 124. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej niezależnie od serotypu chorobotwórczego, w populacji per protocol; analizowany parametr - ryzyko względne (RR), zmienny model danych. ....	470
Ryc. 125. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej niezależnie od serotypu chorobotwórczego, w populacji ITT, z wykluczeniem badań z populacjami skrajnie odbiegającymi od populacji europejskiej; analizowany parametr - ryzyko względne (RR), stały model danych. ....	471
Ryc. 126. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego niezależnie od patogenu chorobotwórczego w populacji ITT; analizowany parametr - wskaźnik współczynników zapadalności w grupie eksperymentalnej i kontrolnej ( <i>incidence rate ratio, IRR</i> ). ....	477
Ryc. 127. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego niezależnie od patogenu chorobotwórczego w populacji <i>per protocol</i> ; analizowany parametr - wskaźnik współczynników zapadalności w grupie eksperymentalnej i kontrolnej ( <i>incidence rate ratio, IRR</i> ). ....	478

Ryc. 128. Skumulowane ryzyko epizodów ostrego zapalenia ucha środkowego , spowodowanego serotypami zawartymi w szczepionce PCV-7, w badaniu Finnish Otitis Media Vaccine Trial (za Eskola 2001, NEJM).....	478
Ryc. 129. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu nawrotowemu zapaleniu ucha środkowego niezależnie od patogenu chorobotwórczego; analizowany parametr - ryzyko względne (RR) . .....	482
Ryc. 130. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego wymagającego implantacji dreniku tympanostomijnego; analizowany parametr - ryzyko względne (RR), stały model danych.....	488
Ryc. 131. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego wymagającego implantacji dreniku tympanostomijnego; analizowany parametr - ryzyko względne (RR), losowy model danych. ....	488
Ryc. 132. Skumulowane ryzyko implantacji dreniku tympanostomijnego u dzieci w wieku od 2 miesięcy do 4.-5. Roku życia, w przedłużonej obserwacji badania FinOM (za Palmu 200444; PncCRM = PCV-7). ....	489
Ryc. 133. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa PHiD-CV (diagram PRISMA). ....	492
Ryc. 134. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-10 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe <i>S. pneumoniae</i> ; analizowany parametr - redukcja ryzyka względnego (RRR). ....	504
Ryc. 135. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-10 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez jakiegokolwiek serotypy <i>S. pneumoniae</i> ; analizowany parametr - redukcja ryzyka względnego (RRR). ....	504
Ryc. 136. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-10 i 11Pn-PD w zapobieganiu wystąpienia pierwszego epizodu ostrego zapaleniu ucha środkowego powodowanego przez serotypy szczepionkowe w populacji ITT; analizowany parametr - ryzyko względne (RR). ..	511
Ryc. 137. Metaanaliza skuteczności szczepionki PCV-10 i 11Pn-PD w zapobieganiu wystąpienia pierwszego epizodu ostrego zapaleniu ucha środkowego powodowanego przez serotypy szczepionkowe w populacji per-protocol; analizowany parametr - ryzyko względne (RR).....	511
Ryc. 138. Zapadalność na zapalenie ucha środkowego wymagające implantacji dreniku tympanostomijnego w zależności od wieku dzieci włączonych do badania w wieku <7 miesiąca życia. Wyniki przedłużonej obserwacji dla analizy ITT (Palmu 2015). ....	515
Ryc. 139. Skuteczność szczepionki PCV-10 w zapobieganiu kolejnym implantacjom dreniku tympanostomijnego u dzieci. Wyniki przedłużonego okresu obserwacji w badaniu FinIP.....	515

## Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie wyników porównania immunogenności szczepionki PCV-13 ze szczepionką PCV-10 po szczepieniu zdrowych niemowląt do ukończenia 2. roku życia w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał wobec serotypów szczepionkowych miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki cyklu podstawowego lub dawki uzupełniającej. ....	18
Tab. 2. Podsumowanie wyników porównania immunogenności szczepionki PCV-13 ze szczepionką PCV-10 po szczepieniu zdrowych niemowląt do ukończenia 2. roku życia w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy: średnia geometryczna miana (GMT) przeciwciał, oznaczonego w teście OPA, wobec serotypów szczepionkowych miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki cyklu podstawowego lub dawki uzupełniającej. ....	19
Tab. 3. Podsumowanie wyników porównania immunogenności szczepionki PCV-13 ze szczepionką PCV-10 po szczepieniu zdrowych niemowląt do ukończenia 2. roku życia w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ lub $0,35 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki cyklu podstawowego lub dawki uzupełniającej, w zależności od serotypu. ....	21
Tab. 4. Podsumowanie wyników porównania immunogenności szczepionki PCV-13 ze szczepionką PCV-10 po szczepieniu zdrowych niemowląt do ukończenia 2. roku życia w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy: udział dzieci z ochronnym mianem przeciwciał ( $\geq 1:8$ ), mierzonym w teście OPA, wobec serotypów szczepionkowych miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki cyklu podstawowego lub dawki uzupełniającej. ....	22
Tab. 5. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	34
Tab. 6. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego. ....	37
Tab. 7. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016). ....	40
Tab. 8. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa PCV-13 w zakresie profilaktyki zakażeń pneumokokowych w populacji dzieci do ukończenia 2. roku życia. ....	46
Tab. 9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 w porównaniu z PCV-10. ....	67
Tab. 10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 w porównaniu z PCV-10 - ciąg dalszy. ....	71
Tab. 11. Podsumowanie głównych celów randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 w porównaniu z PCV-10 oraz grupy z poszczególnych badań, które włączono do przeglądu. ....	72
Tab. 12. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych, dotyczących immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 w porównaniu z PCV-10 włączonych do analizy. ....	74
Tab. 13. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy. ....	76
Tab. 14. Jakość badania klinicznego bez randomizacji NTR3069 zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale. ....	77

Tab. 15. Podsumowanie oceny jakości badania klinicznego bez randomizacji NTR3069 zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale.....	77
Tab. 16. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.....	78
Tab. 17. Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci do badania klinicznego bez randomizacji NTR3069, dotyczącego porównania PCV-13 z PCV-10. ....	80
Tab. 18. Porównanie charakterystyki pacjentów z randomizowanych, kontrolowanych badań włączonych do oceny immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10. ....	81
Tab. 19. Porównanie charakterystyki pacjentów z kontrolowanego badania bez randomizacji, NTR3069, dotyczącego porównania immunogenności PCV-13 z PCV-10.....	83
Tab. 20. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy. ....	85
Tab. 21. Punkty końcowe w kontrolowanym badaniu klinicznym bez randomizacji, włączonym do przeglądu systematycznego immunogenności i bezpieczeństwa PCV-13 z PCV-10.....	86
Tab. 22. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym.....	91
Tab. 23. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym. ....	97
Tab. 24. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1. ....	103
Tab. 25. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu Temple 2019: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 2+1. ....	107
Tab. 26. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10: średnie geometryczne miano (GMT) przeciwciał, mierzonego w teście OPA, przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym. ....	110
Tab. 27. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10: średnie geometryczne miano (GMT) przeciwciał, mierzonego w teście OPA, przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym. ....	115
Tab. 28. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10: średnie geometryczne miano (GMT) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1. ....	121
Tab. 29. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu Temple 2019: średnia geometryczna miana (GMT) przeciwciał, mierzonego przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 2+1. ....	124
Tab. 30. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym. ....	127
Tab. 31. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu Temple 2019: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym.....	135

Tab. 32. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1. ....	138
Tab. 33. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu Temple 2019: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 2+1. ....	144
Tab. 34. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10: udział dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA $\geq 1:8$ przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym.....	147
Tab. 35. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu Temple 2019: udział dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA $\geq 1:8$ przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym. ....	154
Tab. 36. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10: udział dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA $\geq 1:8$ przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1. ....	157
Tab. 37. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu Temple 2019: udział dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA $\geq 1:8$ przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 2+1.....	163
Tab. 38. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu NTR3069: udział dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> miesiąc po 3 dawkach cyklu podstawowego.....	165
Tab. 39. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu NTR3069: udział dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej w cyklu 3+1. .	165
Tab. 40. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu NTR3069: udział dzieci, u których wystąpiło ochronne stężenie przeciwciał ( $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej w cyklu 3+1. .	166
Tab. 41. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu NTR3069: średnia geometryczna stężenia (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> po szczepieniu w cyklu 3+1. ....	169
Tab. 42. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu NTR3069: średnia geometryczna miana opsonofagocytomego (GMT) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> po szczepieniu w cyklu 3+1.....	172
Tab. 43. Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-10: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i parametry bezwzględne (RD). ....	176
Tab. 44. Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-10: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i parametry bezwzględne (RD). ....	178
Tab. 45. Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-10: zgony. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i parametry bezwzględne (RD).....	180
Tab. 46. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: zaczerwienienie. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).....	181
Tab. 47. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: obrzęk. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD). ....	185



Tab. 48. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: ból w miejscu podania. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD). .....	188
Tab. 49. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: zaczerwienienie. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD). .....	191
Tab. 50. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: obrzęk. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD). .....	194
Tab. 51. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: ból w miejscu podania. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD). .....	197
Tab. 52. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: gorączka. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD) .....	201
Tab. 53. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: utrata apetytu. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD) .....	205
Tab. 54. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: senność. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD) .....	208
Tab. 55. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: drażliwość. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD). .....	211
Tab. 56. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: gorączka stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD) .....	214
Tab. 57. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: utrata apetytu stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD). .....	216
Tab. 58. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: senność stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD) .....	219
Tab. 59. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: drażliwość stopnia umiarkowanego lub ciężkiego. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD). .....	222
Tab. 60. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: gorączka związana ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD) .....	226
Tab. 61. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: utrata apetytu związana ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD) .....	229
Tab. 62. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: senność związana ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD) .....	232
Tab. 63. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: drażliwość związane ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD). .....	235
Tab. 64. Charakterystyka badań efektywności praktycznej PCV-13 włączonych do przeglądu .....	241

Tab. 65. Podsumowanie oceny jakości badań kliniczno-kontrolnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale.....	246
Tab. 66. Populacje włączone do badań obserwacyjnych dotyczących efektywności szczepionki PCV-13.....	246
Tab. 67. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach obserwacyjnych dotyczących efektywności szczepionki PCV-13.....	248
Tab. 68. Definicje punktów końcowych dotyczących zapalenia płuc z badań obserwacyjnych od-noszących się do efektywności PCV-13.....	248
Tab. 69. Dodatkowe badania obserwacyjne uwzględnione w analizie efektywności praktycznej PCV-13.....	251
Tab. 70. Efektywność praktyczna szczepienia PCV-13 w zapobieganiu IChP po wprowadzeniu szczepienia w populacji dzieci do ukończenia 2. roku życia w badaniach kliniczno-kontrolnych włączonych do analizy.....	259
Tab. 71. Zapadalność na IChP w zależności od serotypu <i>S. pneumoniae</i> i efektywność szczepienia PCV-13 w badaniach obserwacyjnych.....	261
Tab. 72. Zapadalność na IChP bez względu na serotyp <i>S. pneumoniae</i> i efektywność szczepienia PCV-13 w badaniach obserwacyjnych.....	264
Tab. 73. Zapadalność na IChP spowodowane stereotypami nieszczepionkowymi <i>S. pneumoniae</i> i efektywność szczepienia PCV-13 w badaniach obserwacyjnych.....	265
Tab. 74. Efektywność szczepienia przeciwko pneumokokom przed i po wprowadzeniu szczepień przeciwko pneumokokom w zależności od zastosowanej szczepionki w populacji dzieci w wieku 0-4 lata w Szwecji (wg Naucner 2017).....	267
Tab. 75. Zapadalność na ZOMR bez względu na serotyp <i>S. pneumoniae</i> i efektywność szczepienia PCV-13 w badaniach obserwacyjnych.....	271
Tab. 76. Zapadalność na ZOMR w zależności od serotypu <i>S. pneumoniae</i> i efektywność szczepienia PCV-13 w badaniach obserwacyjnych.....	272
Tab. 77. Zmiana zapadalności na ZOMR spowodowanego <i>S. pneumoniae</i> , bez względu na serotyp, w populacji dzieci w wieku < 5 lat we Francji (oszacowanie metodą szeregów czasowych; za Ouldali 2018).....	273
Tab. 78. Zapadalność na bakteriemię/posocnicę bez względu na serotyp <i>S. pneumoniae</i> i efektywność szczepienia PCV-13 w badaniach obserwacyjnych.....	275
Tab. 79. Wskaźnik śmiertelności z powodu IChP w badaniach obserwacyjnych i efektywność szczepienia PCV-13.....	277
Tab. 80. Zmiana częstości wizyt w oddziale ratunkowym z powodu radiologicznie potwierdzonego zapalenia płuc w zależności od czasu od wprowadzenia PCV-13 do programu szczepień we Francji (za Ouldali 2019).....	279
Tab. 81. Częstość hospitalizacji z powodu zapalenia płuc i efektywność szczepienia PCV-13 w badaniach obserwacyjnych.....	281
Tab. 82. Częstość hospitalizacji z powodu zapalenia ucha środkowego i efektywność szczepienia PCV-13 w badaniach obserwacyjnych.....	289
Tab. 83. Odsetek dzieci z OZUŚ spowodowanym przez <i>S. pneumoniae</i> w zależności od serotypu i oszacowana efektywność szczepienia PCV-13 (za Pichichero 2018).....	292
Tab. 84. Podsumowanie wyników porównania immunogenności szczepionki PCV-13 ze szczepionką PCV-10 po szczepieniu zdrowych niemowląt do ukończenia 2. roku życia w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy: średnie geometryczne	

stężenie (GMC) przeciwciał wobec serotypów szczepionkowych miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki cyklu podstawowego lub dawki uzupełniającej.....	305
Tab. 85. Podsumowanie wyników porównania immunogenności szczepionki PCV-13 ze szczepionką PCV-10 po szczepieniu zdrowych niemowląt do ukończenia 2. roku życia w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy: średnia geometryczna miana (GMT) przeciwciał, oznaczonego w teście OPA, wobec serotypów szczepionkowych miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki cyklu podstawowego lub dawki uzupełniającej.....	306
Tab. 86. Podsumowanie wyników porównania immunogenności szczepionki PCV-13 ze szczepionką PCV-10 po szczepieniu zdrowych niemowląt do ukończenia 2. roku życia w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ lub $0,35 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki cyklu podstawowego lub dawki uzupełniającej, w zależności od serotypu.....	308
Tab. 87. Podsumowanie wyników porównania immunogenności szczepionki PCV-13 ze szczepionką PCV-10 po szczepieniu zdrowych niemowląt do ukończenia 2. roku życia w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy: udział dzieci z ochronnym mianem przeciwciał ( $\geq 1:8$ ), mierzonym w teście OPA, wobec serotypów szczepionkowych miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki cyklu podstawowego lub dawki uzupełniającej.....	309
Tab. 88. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa PCV-13 w bazie Medline (PubMed) na dzień 16.09.2019.....	341
Tab. 89. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa PCV-13 w bazie Embase na dzień 16.09.2019.....	341
Tab. 90. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa PCV-13 w bazie Cochrane na dzień 16.09.2019.....	342
Tab. 91. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa PCV-7 w bazie Medline (PubMed) na dzień 16.09.2019.....	342
Tab. 92. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa PCV-7 w bazie Embase na dzień 16.09.2019.....	343
Tab. 93. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa PCV-7 w bazie Cochrane na dzień 16.09.2019.....	344
Tab. 94. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa PCV-10 w bazie Medline (PubMed) na dzień 16.09.2019.....	344
Tab. 95. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa PCV-10 w bazie Embase na dzień 16.09.2019.....	345
Tab. 96. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa PCV-10 w bazie Cochrane na dzień 16.09.2019.....	346
Tab. 97. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).....	346
Tab. 98. Ocena jakości badań wtórnych włączonych do niniejszej analizy wg skali AMSTAR.....	348
Tab. 99. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	349
Tab. 100. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu Odutola 2019: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym PCV-13 vs dwudawkowe szczepienie PCV-10.....	365

Tab. 101. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu Temple 2019: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym PCV-13 vs trzydawkowe szczepienie PCV-10. ....	366
Tab. 102. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu Odutola 2019: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym PCV-13 w porównaniu z dwudawkowym szczepieniem PCV-10. ....	370
Tab. 103. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu Temple 2019: udział dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ ) przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym PCV-13 w porównaniu z trzydawkowym szczepieniem PCV-10. ....	371
Tab. 104. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 w badaniu Odutola 2019: udział dzieci z mianem przeciwciał w teście OPA $\geq 1:8$ przeciwko serotypom szczepionkowym <i>S. pneumoniae</i> miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym PCV-13 w porównaniu z dwudawkowym szczepieniem PCV-10. ....	373
Tab. 105. Jakość badań kohortowych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale. ....	374
Tab. 106. Jakość badań kliniczno-kontrolnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale. ....	374
Tab. 107. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych tylko do przeglądu bezpieczeństwa szczepionki PCV-13 w porównaniu z PCV-7 (badania bez punktów końcowych dotyczących skuteczności). ....	377
Tab. 108. Cd. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych tylko do przeglądu bezpieczeństwa szczepionki PCV-13 w porównaniu z PCV-7 (badania bez punktów końcowych dotyczących skuteczności). ....	382
Tab. 109. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań dotyczących bezpieczeństwa PCV-13 i PCV-7 włączonych do analizy. ....	383
Tab. 110. Kryteria włączenia i wykluczenia w randomizowanych badaniach dotyczących bezpieczeństwa PCV-13 i PCV-7 włączonych do analizy. ....	384
Tab. 111. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do oceny bezpieczeństwa PCV-13 i PCV-7. ....	389
Tab. 112. Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-7: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne. ....	392
Tab. 113. Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-7: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne. ....	395
Tab. 114. Pacjenci wycofani z badania z powodu zdarzeń niepożądanych po podaniu PCV-13 vs PCV-7. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne. ....	398
Tab. 115. Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-7: zgony. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne. ....	399
Tab. 116. Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7, w zależności od kolejności dawki. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne. ....	400
Tab. 117. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: zaczerwienienie. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka. ....	402

Tab. 118. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: obrzęk. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka...	405
Tab. 119. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: tkliwość. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka. ....	408
Tab. 120. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stwardnienie. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka. ....	411
Tab. 121. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: zaczerwienienie. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka. ....	413
Tab. 122. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: obrzęk. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka. ....	416
Tab. 123. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia ciężkiego po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: tkliwość. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.....	419
Tab. 124. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji stopnia umiarkowanego lub ciężkiego po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stwardnienie. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka. ....	422
Tab. 125. Jakiegokolwiek uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7, w zależności od kolejności dawki. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka. ....	424
Tab. 126. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i $\leq 39^{\circ}\text{C}$ . Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.....	426
Tab. 127. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: gorączka $>39^{\circ}\text{C}$ . Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka. ....	429
Tab. 128. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: utrata apetytu. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka. ....	432
Tab. 129. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: senność. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.....	435
Tab. 130. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: bezsenność. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.....	438
Tab. 131. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: drażliwość. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka. ....	441
Tab. 132. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: pokrzywka. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka. ....	444
Tab. 133. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-7: stosowanie leków przeciwbólowych/przeciwgorączkowych w zapobieganiu oraz leczeniu objawów. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.....	445
Tab. 134. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych zarówno do przeglądu skuteczności szczepionki PCV-7. ....	454
Tab. 135. Cd. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych zarówno do przeglądu skuteczności szczepionki PCV-7. ....	455
Tab. 136. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań dotyczących skuteczności PCV-7 włączonych do analizy.....	457

Tab. 137. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych dotyczących skuteczności PCV-7 włączonych do opracowania.....	458
Tab. 138. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do oceny skuteczności PCV-7. ....	460
Tab. 139. Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności PCV-7.....	462
Tab. 140. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe; dane z pierwotnych badań klinicznych.....	464
Tab. 141. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe, u wcześniaków (< 38 Hbd) i dzieci z niską urodzeniową masą ciała (< 2500 g); wyniki badania NCKP (publikacja Shinefield 2002a1). ....	466
Tab. 142. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe, w zależności od serotypu chorobotwórczego; dane z badań klinicznych.....	466
Tab. 143. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej niezależnie od serotypu; dane z pierwotnych badań klinicznych.....	470
Tab. 144. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu płuc; dane z badania klinicznego NCKP (Black 2002a). ....	473
Tab. 145. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu płuc, w zależności od wieku dziecka; dane z badania klinicznego NCKP (Black 2002a), populacja per protocol.....	474
Tab. 146. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego, bez względu na patogen; dane z pierwotnych badań klinicznych.....	476
Tab. 147. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego - pozostałe punkty końcowe; dane z badania Eskola 2001. ....	479
Tab. 148. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego, powodowanego przez serotypy szczepionkowe <i>S. pneumoniae</i> , w populacji ITT badania Eskola 2001, w zależności od liczby przyjętych dawek/wieku dziecka. ....	481
Tab. 149. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu nawracającemu zapaleniu ucha środkowego, bez względu na patogen; dane z pierwotnych badań klinicznych. ....	481
Tab. 150. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego, powodowanego przez serotypy szczepionkowe <i>S. pneumoniae</i> ; dane z badania Eskola 2001. ....	483
Tab. 151. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego, powodowanego przez serotypy reagujące krzyżowo z serotypami szczepionkowymi <i>S. pneumoniae</i> ; dane z badania Eskola 2001. ....	484
Tab. 152. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu poradom lekarskim z powodu ostrego zapalenia ucha środkowego; dane z pierwotnych badań klinicznych.....	486
Tab. 153. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego wymagającego implantacji dreniku tympanostomijnego; dane z pierwotnych badań klinicznych.....	487
Tab. 154. Skuteczność szczepionki PCV-7 w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego wymagającego implantacji dreniku tympanostomijnego u dzieci w wieku od 2 do 5 lat;	

dane z przedłużonego okresu obserwacji metodą otwartą w badaniu FinOM (Palmu 2004).....	490
Tab. 155. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących skuteczności szczepionki PCV-10. ....	494
Tab. 156. Cd. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących skuteczności szczepionki PCV-10. ....	496
Tab. 157. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań dotyczących skuteczności PCV-10 włączonych do analizy.....	497
Tab. 158. Kryteria włączenia i wykluczenia w randomizowanych badaniach dotyczących skuteczności PCV-10 włączonych do analizy .....	497
Tab. 159. Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności PCV-10. ....	499
Tab. 160. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do oceny skuteczności PCV-10. ....	500
Tab. 161. Skuteczność szczepionki PCV-10 w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez serotypy szczepionkowe <i>S. pneumoniae</i> ; dane z pierwotnych badań klinicznych.....	502
Tab. 162. Skuteczność szczepionki PCV-10 w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej powodowanej przez jakiegokolwiek serotypy <i>S. pneumoniae</i> ; dane z pierwotnych badań klinicznych. ....	502
Tab. 163. Skuteczność szczepionki PCV-10 w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu prawdopodobnej inwazyjnej chorobie pneumokokowej lub nieswoistej posocznicy; dane z badania klinicznego FinIP. ....	503
Tab. 164. Skuteczność szczepionki PCV-10 w zapobieganiu zapaleniu płuc; dane z badania klinicznego COMPAS. ....	505
Tab. 165. Skuteczność szczepionki PCV-10 w zapobieganiu zapaleniu płuc; dane z badania klinicznego FinIP (analiza ITT) .....	505
Tab. 166. Skuteczność szczepionki PCV-10 w zapobieganiu wystąpienia pierwszego epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego; dane z badań pierwotnych. ....	508
Tab. 167. Skuteczność szczepionki PCV-10 w zapobieganiu epizodom ostrego zapalenia ucha środkowego (łącznie); dane z badań pierwotnych.....	512
Tab. 168. Skuteczność szczepionki PCV-10 w zapobieganiu implantacji dreniku tympanostomijnego; wyniki podstawowego oraz przedłużonego okresu obserwacji w badaniu FinIP. ....	514
Tab. 169. Zestawienie skuteczności ochronnej czterodawkowego schematu szczepienia PCV-7 i PCV-10 w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej; dane z zrandomizowanych badań klinicznych. ....	516
Tab. 170. Zestawienie skuteczności ochronnej czterodawkowego schematu szczepienia PCV-7 i PCV-10 w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu zapaleniu płuc w populacji ITT (wg definicji punktów końcowych przyjętych w randomizowanych badaniach klinicznych).....	517
Tab. 171. Zestawienie skuteczności ochronnej czterodawkowego schematu szczepienia PCV-7 i PCV-10 w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu zapaleniu płuc w populacji <i>per-protocol</i> (wg definicji punktów końcowych przyjętych w randomizowanych badaniach klinicznych) .....	518

Tab. 172. Zestawienie skuteczności ochronnej czterodawkowego schematu szczepienia PCV-7 i PCV-10 w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu ostrego zapalenia ucha środkowego; dane z zrandomizowanych badań klinicznych. ....	519
Tab. 173. Zestawienie skuteczności ochronnej czterodawkowego schematu szczepienia PCV-7 i PCV-10 w porównaniu z kontrolą w zapobieganiu implantacji dreniku tympanostomijnego (analiza ITT); dane z zrandomizowanych badań klinicznych. ....	520
Tab. 174. Charakterystyka skoniugowanych szczepionek przeciwko pneumokokom, zarejestrowanych do stosowania w Polsce oraz szczepionki prototypowej dla szczepionki dziesięciowalentnej. ....	529



## Bibliografia

- <sup>1</sup> Singhs HL, De Wals P, Gessner BD, Isturiz R, Laferriere C, McLaughlin JM, Pelton S, Schmitt HJ, Suaya JA, Jodar L. 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.
- <sup>2</sup> Dagan R. Relationship between immune response to pneumococcal conjugate vaccines in infants and indirect protection after vaccine implementation. *Expert Rev Vaccines*. 2019 Jun;18(6):641-661. doi: 10.1080/14760584.2019.1627207. Epub 2019 Jun 22. PubMed PMID: 31230486.
- <sup>3</sup> ██████████ Szczepionka PCV-13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u nowonarodzonych dzieci z populacji ogólnej do ukończenia drugiego roku życia. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Warszawa 2019.
- <sup>4</sup> European Medicines Agency. Assessment Report for Synflorix®. Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed). Procedure No. EMEA/H/C/000973. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/synflorix-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/synflorix-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 04.11.2019]
- <sup>5</sup> AMSTAR źródło: [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) [dostęp: 19.11.2019]
- <sup>6</sup> Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędów systematycznych. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/>, rozdział 8.5, [dostęp: 04.11.2019]
- <sup>7</sup> Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego - wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011
- <sup>8</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016
- <sup>9</sup> Mrukowicz JZ, Szajewska H. Ocena skuteczności probiotyków w leczeniu i zapobieganiu zachorowaniom na ostrą biegunkę u dzieci - systematyczny przegląd piemiennictwa. *Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2002, 4, 1, 71-77.
- <sup>10</sup> Alicino C, Paganino C, Orsi A et al. 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;35:5776-85.
- <sup>11</sup> Cohen O, Knoll M, O'Brien K, et al. Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) Review of Impact Evidence (PRIME) Summary of Findings from Systematic Review. October 2017. Źródło: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/3\\_FULL\\_PRIME\\_REPORT\\_2017Sep26.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/3_FULL_PRIME_REPORT_2017Sep26.pdf?ua=1) [dostęp: 04.11.2019]
- <sup>12</sup> De Oliveira LH, Camacho LAB, Coutinho ESF, 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. *Borrow R, ed. PLoS ONE*. 2016;11(12):e0166736. doi:10.1371/journal.pone.0166736.
- <sup>13</sup> Singhs HL, De Wals P, Gessner BD 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. *Clinical Infectious Diseases* 2019;68(12):2135-43.
- <sup>14</sup> Cohen O, Knoll M, O'Brien K, et al. Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) Review of Impact Evidence (PRIME) Summary of Findings from Systematic Review. October 2017. [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/3\\_FULL\\_PRIME\\_REPORT\\_2017Sep26.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/3_FULL_PRIME_REPORT_2017Sep26.pdf?ua=1) [dostęp 28.10.2017]
- <sup>15</sup> SAGE, October 2017, Pneumococcal Conjugate Vaccine Session. Executive Summary. [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1\\_Hosangadi\\_PCV\\_ExecutiveSummary\\_SAGE\\_PCV\\_WG\\_Oct2017.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_Hosangadi_PCV_ExecutiveSummary_SAGE_PCV_WG_Oct2017.pdf?ua=1) [dostęp 28.10.2017]
- <sup>16</sup> Carmona Martinez A, Prymula R, Miranda Valdivieso M, Otero Reigada MDC, Merino Arribas JM, Brzostek J, Szenborn L, Ruzkova R, Horn MR, Jackowska T, Centeno-Malfaz F, Traskine M, Dobbelaere

K, Borys D. Immunogenicity and safety of 11- and 12-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D-conjugate vaccines (11vPCV-10, 12vPCV-10) in infants: Results from a phase II, randomised, multicentre study. *Vaccine*. 2019 Jan 3;37(1):176-186.

<sup>17</sup> Oduola A, Ota MOC, Antonio M, Ogundare EO, Saidu Y, Foster-Nyarko E, Owiafe PK, Ceesay F, Worwui A, Idoko OT, Owolabi O, Bojang A, Jarju S, Drammeh I, Kampmann B, Greenwood BM, Alderson M, Traskine M, Devos N, Schoonbroodt S, Swinnen K, Verlant V, Dobbelaere K, Borys D. 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.

<sup>18</sup> Oduola A, Ota MOC, Antonio M, Ogundare EO, Saidu Y, Owiafe PK, Worwui A, Idoko OT, Owolabi O, Kampmann B, Greenwood BM, Alderson M, Traskine M, Swinnen K, Verlant V, Dobbelaere K, Borys D. 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. Epub 2019 Apr 8. PubMed PMID: 30975570.

<sup>19</sup> Prymula R, Szenborn L, Silfverdal SA, Wysocki J, Albrecht P, Traskine M, Gardev A, Song Y, Borys D. 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.

<sup>20</sup> Temple B, Toan NT, Dai VTT, Bright K, Licciardi PV, Marimla RA, Nguyen CD, Uyen DY, Balloch A, Huu TM, Mulholland EK. 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.

<sup>21</sup> Primary Vaccination With Either Synflorix™ or Prevenar 13™ or Both Vaccines and Booster Vaccination With Synflorix™ źródło: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01641133?term=NCT01641133&rank=1> [dostęp: 01.10.2019]

<sup>22</sup> 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.

<sup>23</sup> Yeh SH, Gurtman A, Hurley DC, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):e493-505.

<sup>24</sup> Kieninger DM, Kueper K, Steul K, et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine*. 2010 Jun 7;28(25):4192-203.

<sup>25</sup> Bryant KA, Block SL, Baker SA, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2010 May;125(5):866-75.

<sup>26</sup> Esposito S, Tansey S, Thompson A, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. *Clin Vaccine Immunol*. 2010 Jun;17(6):1017-26.

<sup>27</sup> Grimprel E, Laudat F, Patterson S, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) when given as a toddler dose to children immunized with PCV7 as infants. *Vaccine*. 2011 Dec 6;29(52):9675-83.

<sup>28</sup> Martín-Torres F, Gimenez-Sanchez F, Gurtman A, et al. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with meningococcal C-tetanus toxoid conjugate and other routine pediatric vaccinations: immunogenicity and safety. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Apr;31(4):392-9.

<sup>29</sup> Snape MD, Klinger CL, Daniels ED, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a 13-valent-pneumococcal conjugate vaccine administered at 2, 4, and 12 months of age: a double-blind randomized active-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Dec;29(12):e80-90.

<sup>30</sup> Vanderkooi OG, Scheifele DW, Girgenti D, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine pediatric vaccinations in Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Jan;31(1):72-7.

- <sup>31</sup> Huang LM, Lin TY, Juergens C. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccines in Taiwan. *Vaccine*. 2012 Mar 9;30(12):2054-9.
- <sup>32</sup> Kim DS, Shin SH, Lee HJ, et al. Immunogenicity and Safety of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Given to Korean Children Receiving Routine Pediatric Vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Mar;32(3):266-73.
- <sup>33</sup> Weckx LY, Thompson A, Berezin EN, et al. A phase 3, randomized, double-blind trial comparing the safety and immunogenicity of the 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines, given with routine pediatric vaccinations, in healthy infants in Brazil. *Vaccine*. 2012 Oct 22. pii: S0264-410X(12)01486-7.
- <sup>34</sup> Amdekar YK, Lalwani SK, Bavdekar A, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine vaccines in India. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 May;32(5):509-16.
- <sup>35</sup> Diez-Domingo J, Gurtman A, Bernaola E, et al. Evaluation of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and concomitant meningococcal group C conjugate vaccine in healthy infants and toddlers in Spain. *Vaccine*. 2013 Sep 1. Pii: S0264-410X(13)00841-4.
- <sup>36</sup> Payton T, Girgenti D, Frenck RW, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of 3 lots of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Aug;32(8):871-80.
- <sup>37</sup> Togashi T, Okada K, Yamaji M et al. Immunogenicity and Safety of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Given With DTaP Vaccine in Healthy Infants in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1096-04.
- <sup>38</sup> Zhu F, Hu Y, Li J 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;35:999-1010.
- <sup>39</sup> Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2000;19(3):187-95.
- <sup>40</sup> Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2002;21(9):810-5.
- <sup>41</sup> Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2002;21(3):182-6.
- <sup>42</sup> Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang I, Lewis N, Fireman B, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM97 conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 1999;18(9):757-63.
- <sup>43</sup> Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N.Engl.J.Med.* 2001;344(6):403-9.
- <sup>44</sup> Palmu AA, Verho J, Jokinen J, Karma P, Kilpi TM. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2004;23(8):732-8.
- <sup>45</sup> Moulton LH, O'Brien KL, Kohberger R, Chang Ih, et al. Design of a group-randomized streptococcus pneumoniae vaccine trial. *Control Clin Trials* 2001;22 (4):438-452.
- <sup>46</sup> O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, Oski J, Brown L, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet*. 2003;362(9381):355-61.
- <sup>47</sup> Food and Drug Administration. Prevenar™. Seven valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. PLA 99-0279. Clinical Review of New Product License Application. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM218617.pdf> [dostęp 15.11.2012]
- <sup>48</sup> Food and Drug Administration. PLA 99-0279. Statistical Review and Evaluation. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM218625.pdf> [dostęp 15.11.2012]

- <sup>49</sup> Food and Drug Administration. Clinical Review of Amendment to Product License Application (STN# 10390510031) <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM137204.pdf> [dostęp 15.11.2012]
- <sup>50</sup> Tregnaghi MW, Saéz-Llorens X, López P, Abate H, Smith E, et al. (2014) Efficacy of Pneumococcal Non-typable Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) in Young Latin American Children: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *PLoS Med* 11(6): e1001657.
- <sup>51</sup> Sáez-Llorens X, Rowley S, Wong D, Rodríguez M, Calvo A, Troitíño M, Salas A, Vega V, Castrejón MM, Lommel P, Pascal TG, Hausdorff WP, Borys D, Ruiz-Guñazú J, Ortega-Barría E, Yarzabal JP, Schuerman L. 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.
- <sup>52</sup> Prymula R, Peeters P, Chrobok V, et al. Pneumococcal capsular poly-saccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*. 2006 Mar 4;367(9512):740-8.
- <sup>53</sup> Prymula R, Chlibek R, Splino M, et al. Safety of the 11-valent pneumococcal vaccine conjugated to non-typeable *Haemophilus influenzae*-derived protein D in the first 2 years of life and immunogenicity of the co-administered hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, *Haemophilus influenzae* type b and control hepatitis A vaccines. *Vaccine*. 2008 Aug 18;26(35):4563-70.
- <sup>54</sup> Palmu AA, Jokinen J, Borys D, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet*. 2013 Jan 19;381(9862):214-22.
- <sup>55</sup> Palmu AA, Jokinen J, Nieminen H, et al. 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;2: 717-27.
- <sup>56</sup> Palmu AA, Jokinen J, Nieminen H, et al. Effectiveness of the Ten-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Tympanostomy Tube Placements in a Cluster-randomized Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1230-1235.
- <sup>57</sup> Kilpi TM, Jokinen J, Puumalainen T, Nieminen H, Ruokokoski E, Rinta-Kokko H, Traskine M, Lommel P, Moreira M, Ruiz-Guinazu J, Borys D, Schuerman L, Palmu AA. 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.
- <sup>58</sup> Vesikari T, Forsten A, Seppä I, Kaijalainen T, Puumalainen T, Soininen A, Traskine M, Lommel P, Schoonbroodt S, Hezareh M, Moreira M, Borys D, Schuerman L. 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.
- <sup>59</sup> GSK Study ID: 111442 <https://s3.amazonaws.com/ctr-gsk-7381/111442/6fc48fde-07dc-45a6-ba2a-1ccd81265eef/6aafaf71-882d-42f4-b5ed-5c3eaaac21407/c83a9dd4-4adc-4324-82ca-bf8242b0da4b-v1.pdf> [dostęp: 04.12.2019].
- <sup>60</sup> Temple B, Toan NT, Uyen DY, 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):e019795. Published 2018 Jun 8.
- <sup>61</sup> World Health Organization. Expert Committee On Biological Standardization. Recommendation to Assure the Quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. Geneva, 19 to 23 October 2009. Źródło: [http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/pneumo/Pneumo\\_final\\_23APRIL\\_2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/pneumo/Pneumo_final_23APRIL_2010.pdf) [dostęp: 14.10.2019]
- <sup>62</sup> World Health Organization. Expert Committee On Biological Standardization. Sixtieth report. WHO technical report series ; no. 977. Źródło: [https://www.who.int/biologicals/expert-committee/TRS\\_977\\_60th\\_report.pdf?ua=1](https://www.who.int/biologicals/expert-committee/TRS_977_60th_report.pdf?ua=1) [dostęp: 14.10.2019]
- <sup>63</sup> Siber GR, Chang I, Baker S, et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular poly-saccharide antibodies. *Vaccine*. 2007 May 10;25(19):3816-26.

- <sup>64</sup> Poolman JT, Frasch CE, Kayhty H, Lestrade P, Madhi SA, Henckaerts I. Evaluation of pneumococcal polysaccharide immunoassays using a 22F adsorption step with serum samples from infants vaccinated with conjugate vaccines. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:134-42.
- <sup>65</sup> Siber GR, Chang I, Baker S, et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular poly-saccharide antibodies. *Vaccine*. 2007 May 10;25(19):3816-26.
- <sup>66</sup> Karczyński M., Grzesiowski P. Laboratoryjna ocena odpowiedzi poszczepiennej na przykładzie szczepionek skoniugowanych przeciw *Streptococcus pneumoniae*. <http://www.termedia.pl/>, dostęp: 14.10.2019.
- <sup>67</sup> URPL źródło: <http://www.urpl.gov.pl/pl> [dostęp 05.12.2019]
- <sup>68</sup> European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> [dostęp 05.12.2019]
- <sup>69</sup> Food and Drug Administration (FDA) <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/vaccine-safety-availability> [dostęp 05.12.2019]
- <sup>70</sup> Invasive pneumococcal disease. Annual Epidemiological Report for 2017. European Center for Diseases Prevention and Control. [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER\\_for\\_2017-invasive-pneumococcal-disease.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-invasive-pneumococcal-disease.pdf) [dostęp: 13.11.2019]
- <sup>71</sup> Savulescu C, Krizova P, Lepoutre A, Mereckiene J, Vestrheim DF, Ciruela P, Ordobas M, Guevara M, McDonald E, Morfeldt E, Kozakova J, Varon E, Cotter S, Winje BA, Munoz-Almagro C, Garcia L, Castilla J, Smith A, Henriques-Normark B, Celentano LP, Hanquet G. Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SPIDnet countries: an observational multicentre study. *Lancet Respir.Med.* 2017; 5:648-656
- <sup>72</sup> Slotved HC, Dalby T, Harboe ZB, Valentiner-Branth P, Casadevante VF, Espenhain L, Fursted K, Konradsen HB. The incidence of invasive pneumococcal serotype 3 disease in the Danish population is not reduced by PCV-13 vaccination. *Heliyon*. 2016; 2:e00198
- <sup>73</sup> 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.
- <sup>74</sup> 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;59:1066-1073.
- <sup>75</sup> Alari A. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis cases in France between 2001 and 2014: A time series analysis. *BMC Medicine* 2016; 14
- <sup>76</sup> Ouldali N, Levy C, Varon E, Bonacorsi S, Bechet S, Cohen R, Angoulvant F. 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; 18:983-991
- <sup>77</sup> Ouldali N. Long-term Association of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation with Rates of Community-Acquired Pneumonia in Children. *JAMA Pediatrics* 2019; 173:362-370
- <sup>78</sup> Ladomenou F, Tzanakaki G, Kolyva S, Katsarakis I, Maraki S, Galanakis E. Conjugate vaccines dramatically reshaped the epidemiology of bacterial meningitis in a well-defined child population. *Acta Paediatr.* 2019; 00:1-7.
- <sup>79</sup> European Centre for Disease Prevention and Control (ECD). Vaccine Scheduler <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/> [dostęp: 13.11.2019]
- <sup>80</sup> van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Fitzner C, Imohl 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; 11:e0161257
- <sup>81</sup> Weinberger R, von KR, van der Linden M, Rieck T, Siedler A, Falkenhorst G. Invasive pneumococcal disease in children under 16years of age: Incomplete rebound in incidence after the maximum effect of PCV13 in 2012/13 in Germany. *Vaccine* 2018; 36:572-577
- <sup>82</sup> Gisselsson-Solen M. Trends in Otitis Media Incidence after Conjugate Pneumococcal Vaccination: A National Observational Study. *Pediatric infectious disease journal* 2017; 36:1027-1031

- <sup>83</sup> Naucner P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Orqvist A, Henriques-Normark B. 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; 65:1780-1789
- <sup>84</sup> Andrews N, Kent A, Amin-Chowdhury Z, Sheppard C, Fry N, Ramsay M, Ladhani SN. Effectiveness of the seven-valent and thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccines in England: The indirect cohort design, 2006-2018. *Vaccine* 2019; 37:4491-4498
- <sup>85</sup> Ladhani SN, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Borrow R, Fry NK, Andrews NJ, Miller E, Ramsay ME. 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; 18:441-451
- <sup>86</sup> Oligbu G, Collins S, Sheppard CL, Fry NK, Slack M, Borrow R, Ladhani SN. Childhood Deaths Attributable to Invasive Pneumococcal Disease in England and Wales, 2006-2014. *Clin Infect Dis.* 2017 Jul 15;65(2):308-314.
- <sup>87</sup> 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
- <sup>88</sup> Thorrington D. Elucidating the impact of the pneumococcal conjugate vaccine programme on pneumonia, sepsis and otitis media hospital admissions in England using a composite control. *BMC Medicine* 2018; 16
- <sup>89</sup> D'Ancona F, Caporali MG, Del MM 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;39:134-138.
- <sup>90</sup> Bonanni P, Ferro A, Guerra R, et al. Vaccine coverage in Italy and assessment of the 2012-2014 National Immunization Prevention Plan. *Epidemiol Prev.* 2015 Jul-Aug;39(4 Suppl 1):146-58.
- <sup>91</sup> Greenhow TL, Hung YY, Herz A. Bacteremia in Children 3 to 36 Months Old After Introduction of Conjugated Pneumococcal Vaccines. *Pediatrics* 2017; 139
- <sup>92</sup> Jacobs DM, Yung F, Hart E, Nguyen MNH, Shaver A. Trends in pneumococcal meningitis hospitalizations following the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the United States. *Vaccine* 2017; 35:6160-6165
- <sup>93</sup> Kawai K, Adil EA, Barrett D, Manganella J, Kenna MA. Ambulatory Visits for Otitis Media before and after the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccination. *J Pediatr.* 2018;201:122-127.e1.
- <sup>94</sup> Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Holtzman C, Harrison LH, Zansky SM, Rosen JB, Reingold A, Scherzinger K, Thomas A, Guevara RE, Motala T, Eason J, Barnes M, Petit S, Farley MM, McGee L, Jorgensen JH, Whitney CG. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: a matched case-control study. *Lancet Respir.Med.* 2016; 4:399-406
- <sup>95</sup> Wiese AD, Huang X, Yu C, Mitchel EF, Kyaw MH, Griffin MR, Grijalva CG. Changes in otitis media episodes and pressure equalization tube insertions among young children following introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: A birth-cohort based study. *Clin Infect Dis.* 2019 Feb 16. pii: ciz142.
- <sup>96</sup> Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego - wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011
- <sup>97</sup> Pneumonia Vaccine Trial Investigators' Group. Standardization of Interpretation of Chest Radiographs for the Diagnosis of Pneumonia in Children. Geneva: Department of Vaccines and Biologicals, World Health Organization; 2001.
- <sup>98</sup> 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; 9.
- <sup>99</sup> Lau WC, Murray M, El-Turki A et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on childhood otitis media in the United Kingdom. *Vaccine* 2015; 33: 5072-5079.

- <sup>100</sup> Pichichero M, Kaur R, Scott DA, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination for protection against acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in healthy young children: a prospective observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(8):561-568.
- <sup>101</sup> Kaplan SL, Center KJ, Barson WJ, Ling-Lin P, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ, Hoffman JA, Peters TR, Gurtman A, Scott DA, Trammel J, Gruber WC, Hulten KG, Mason EO. Multicenter surveillance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear and mastoid cultures in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis*. 2015 May 1;60(9):1339-45.
- <sup>102</sup> Griffin MR, Mitchel E, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. Declines in pneumonia hospitalizations of children aged <2 years associated with the use of pneumococcal conjugate vaccines—Tennessee, 1998-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(44):995-998.
- <sup>103</sup> Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R. Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent PCV. *Clin Infect Dis* 2014;59:1724-1732.
- <sup>104</sup> Greenberg D, Givon-Lavi N, Ben-Shimol S, Ziv JB, Dagan R. Impact of PCV7/PCV13 introduction on community-acquired alveolar pneumonia in children <5 years. *Vaccine* 2015; 33: 4623-4629
- <sup>105</sup> Christian Theilacker, Betsy Hilton, Qin Jiang, Bradford D Gessner, Luis Jodar, Comparing the Impact of 10-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Invasive Pneumococcal Disease, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 66, Issue 10, 15 May 2018, Pages 1641-1642.
- <sup>106</sup> European Medicines Agency (EMA). Assessment report for Prevenar 13. EMA/798877/2009. Źródło: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001104/WC500057250.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001104/WC500057250.pdf) [dostęp: 16.10.2019]
- <sup>107</sup> EMA. Prevenar13. Charakterystyka Produktu Leczniczego. źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevenar-13> [dostęp: 01.10.2019]
- <sup>108</sup> Jódar L, Butler J, Carlone G, Dagan R, Goldblatt D, Käyhty H, Klugman K, Plikaytis B, Siber G, Kohberger R, Chang I, Cherian T. Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants. *Vaccine*. 2003 Jul 4;21(23):3265-72.
- <sup>109</sup> EMA. Committee For Medicinal Products For Human Use Summary Of Positive Opinion For Prevenar 13. Źródło: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/committee-medicinal-products-human-use-summary-positive-opinion-prevenar-13\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/committee-medicinal-products-human-use-summary-positive-opinion-prevenar-13_en.pdf) [dostęp: 28.10.2019]
- <sup>110</sup> Siber GR, Chang I, Baker S, et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular poly-saccharide antibodies. *Vaccine*. 2007 May 10;25(19):3816-26.
- <sup>111</sup> Santosham M, Reid R, Chandran A, Millar EV, et al. Contributions of Native Americans to the global control of infectious diseases. *Vaccine*. 2007;25(13):2366-74.
- <sup>112</sup> Dagan R. Relationship between immune response to pneumococcal conjugate vaccines in infants and indirect protection after vaccine implementation. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18(6):641-661. doi:10.1080/14760584.2019.1627207
- <sup>113</sup> Dagan, R.; Juergens, C.; Trammel, J.; Patterson, S.; Greenberg, D.; Givon-Lavi, N.; Porat, N.; Gruber, W.C.; Scott, D.A. Modeling pneumococcal nasopharyngeal acquisition as a function of anti-capsular serum antibody concentrations after pneumococcal conjugate vaccine administration. *Vaccine* 2016, 34, 4313-4320
- <sup>114</sup> Mitsi, E.; Roche, A.M.; Reine, J.; Zangari, T.; Owugha, J.T.; Pennington, S.H.; Gritzfeld, J.F.; Wright, A.D.; Collins, A.M.; van Selm, S.; et al. Agglutination by anti-capsular polysaccharide antibody is associated with protection against experimental human pneumococcal carriage. *Mucosal Immunol*. 2017, 10, 385-394.
- <sup>115</sup> Ojal, J.; Hammitt, L.L.; Gaitho, J.; Scott, J.A.G.; Goldblatt, D. Pneumococcal conjugate vaccine induced IgG and nasopharyngeal carriage of pneumococci: Hyporesponsiveness and immune correlates of protection for carriage. *Vaccine* 2017, 35, 4652-4657.
- <sup>116</sup> Pennington SH, Pojar S, Mitsi E, et al. Polysaccharide-specific memory B cells predict protection against experimental human pneumococcal carriage. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:1523-1531.

- <sup>117</sup> International Vaccine Access Center (IVAC). Pneumococcal conjugate vaccine (PCV) product assessment. April 2017; źródło: [https://www.gavi.org/library/publications/other-publishers/other/pneumococcal-conjugate-vaccine-\(pcv\)-product-assessment/](https://www.gavi.org/library/publications/other-publishers/other/pneumococcal-conjugate-vaccine-(pcv)-product-assessment/) [dostęp: 31.10.2019]
- <sup>118</sup> Goldblatt D, Southern J, Ashton L, et al. Immunogenicity of a reduced schedule of pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and correlates of protection for serotype 6B in the United Kingdom. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(5):401-405.
- <sup>119</sup> Scott P, Rutjes AW, Bermetz L, et al. Comparing pneumococcal conjugate vaccine schedules based on 3 and 2 primary doses: systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2011;29(52):9711-9721.
- <sup>120</sup> EMA/135618/2015, 25 February 2015. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report for paediatric studies submitted in accordance with article 46 of regulation (EC) No1901/2006, as amended. Źródło: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/prevenar-13-h-c-1104-p46-0037-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/prevenar-13-h-c-1104-p46-0037-epar-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 16.10.2019]
- <sup>121</sup> EMA/135529/2015, 25 February 2015. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report for paediatric studies submitted in accordance with article 46 of regulation (EC) No1901/2006, as amended. Źródło: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/prevenar-13-h-c-1104-p46-0036-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/prevenar-13-h-c-1104-p46-0036-epar-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 16.10.2019]
- <sup>122</sup> Cooper D, Yu X, Sidhu M, Nahm MH, Fernsten P, Jansen KU. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) elicits cross-functional opsonophagocytic killing responses in humans to *Streptococcus pneumoniae* serotypes 6C and 7A. *Vaccine.* 2011;29(41):7207-7211.
- <sup>123</sup> Sings HL, De Wals P, Gessner BD, Isturiz R, Laferriere C, McLaughlin JM, Pelton S, Schmitt HJ, Suaya JA, Jodar L. 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.
- <sup>124</sup> Polskie Towarzystwo Pediatryczne. Zarząd Główny. Prezes ZG PTP prof. Dr hab. Jarosław Peregud-Pogorzelski. Rekomendacja Zarządu Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego w związku z planowanymi zmianami w Programie Szczepień Ochronnych (PSO) w 2020 roku dotyczących zakupu szczepionki przeciwko pneumokokom. Dokument skierowany do Ministra Zdrowia RP. PTP/37/2019. Szczecin, 18.10.2019.
- <sup>125</sup> Weinberger DM, Harboe ZB, Sanders EA, et al. Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2010;51(6):692-699.
- <sup>126</sup> Savulescu C, Krizova P, Slotved HC, et al. Effectiveness of 13 valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in European children: results of SplDnet multicentre study. Poster presented at: 36th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); May 28-June 2, 2018; Malmö, Sweden.
- <sup>127</sup> Albrecht P., Patrzalek M., Kotowska M., Radzikowski A. Kliniczne i praktyczne efekty szczepień skoniugowaną szczepionką pneumokokową w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej, zapaleniom płuc i ucha środkowego u dzieci w świetle doświadczeń światowych i polskich. *Pediatr Pol* 2009;84 (1): 3-12
- <sup>128</sup> ALAPE. [http://www.alape.org/docs/documentos/Comunicado\\_vacunaneumococo.pdf](http://www.alape.org/docs/documentos/Comunicado_vacunaneumococo.pdf) [dostęp 31.10.2017]
- <sup>129</sup> [REDACTED]
- <sup>130</sup> Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA.* 2006;295(14):1668-74.
- <sup>131</sup> Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG, et al. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics.* 2007;119(4):707-15.
- <sup>132</sup> Hanquet G, Krizova P, Valentiner-Branth P, et al; SplDnet/I-MOVE+ Pneumo Group. 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. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-211767. Epub 2018 Oct 24.



- <sup>133</sup> Dagan R. Relationship between immune response to pneumococcal conjugate vaccines in infants and indirect protection after vaccine implementation. *Expert Rev Vaccines*. 2019 Jun;18(6):641-661. doi: 10.1080/14760584.2019.1627207. Epub 2019 Jun 22. PubMed PMID: 31230486.
- <sup>134</sup> Patrzalek M, Goryński P, Albrecht P. Indirect population impact of universal PCV7 vaccination of children in a 2 + 1 schedule on the incidence of pneumonia morbidity in Kielce, Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Nov;31(11):3023-8.
- <sup>135</sup> 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.
- <sup>136</sup> National Institute For Health And Welfare (THL). Finlandia. Źródło: <https://thl.fi/en/web/thlfi-en/research-and-expertwork/projects-and-programmes/monitoring-the-population-effectiveness-of-pneumococcal-conjugate-vaccination-in-the-finnish-national-vaccination-programme/incidence-of-invasive-pneumococcal-disease-in-finland> [dostęp: 25.11.2019]
- <sup>137</sup> Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, Palmu AA, Virtanen MJ, Nohynek H, et al. (2015) Impact of Ten-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination on Invasive Pneumococcal Disease in Finnish Children - A Population-Based Study. *PLoS ONE* 10(3): e0120290.
- <sup>138</sup> THL kerää palautetta pneumokokkirokotetta koskevasta taustaselvityksestä. Źródło: [https://thl.fi/fi/-/thl-keraa-palautetta-pneumokokkirokotetta-koskevasta-taustaselvityksesta?redirect=https%3A%2F%2Fthl.fi%2Ffi%2Fweb%2Frokottaminen%2Fajankohtaista%3Fp\\_p\\_id%3D101\\_IN-STANCE\\_9AGq6W9Rj71o%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26p\\_p\\_state%3Dnormal%26p\\_p\\_mode%3Dview%26p\\_p\\_col\\_id%3Dcolumn-2-2-1%26p\\_p\\_col\\_pos%3D1%26p\\_p\\_col\\_count%3D2](https://thl.fi/fi/-/thl-keraa-palautetta-pneumokokkirokotetta-koskevasta-taustaselvityksesta?redirect=https%3A%2F%2Fthl.fi%2Ffi%2Fweb%2Frokottaminen%2Fajankohtaista%3Fp_p_id%3D101_IN-STANCE_9AGq6W9Rj71o%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-2-2-1%26p_p_col_pos%3D1%26p_p_col_count%3D2) [dostęp: 04.12.2019]
- <sup>139</sup> CALLS FOR TENDERS Źródło: <https://hanki.tarjouspalvelu.fi/hanki/?id=225380> [dostęp: 04.12.2019]
- <sup>140</sup> 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.
- <sup>141</sup> Andrade AL, Minamisava R, Policena G, et al. Evaluating the impact of PCV-10 on invasive pneumococcal disease in Brazil: A time-series analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Feb;12(2):285-92.
- <sup>142</sup> Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoier EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de Oliveira LH, Santos JB, de Moraes JC; Brazilian Pneumococcal Conjugate Vaccine Effectiveness Study Group. 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. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70060-8.
- <sup>143</sup> Avila-Aguero ML, Ulloa-Gutierrez R, Falleiros-Arlant LH, Porras O. Pneumococcal conjugate vaccines in Latin America: are PCV10 and PCV-13 similar in terms of protection against serotype 19A? *Expert Rev Vaccines*. 2017 Jul;16(7):1-4. doi: 10.1080/14760584.2017.1334555.
- <sup>144</sup> Brandileone MC, Almeida SCG, Minamisava R, Andrade AL. Distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and 5 years after the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *Vaccine*. 2018;36(19):2559-2566.
- <sup>145</sup> Desmet S. et al. Switch in a childhood pneumococcal vaccination programme from PCV13 to PCV10: a defensible approach? *Lancet Infect Dis*. 2018;18(8):830831
- <sup>146</sup> Desmet S. et al. Increase of serotype 19A invasive pneumococcal disease in young children after the switch from PCV13 to PCV10 in Belgium. Abstract and oral presentation at ESPID (Ljubljana, 6-11 may 2019).
- <sup>147</sup> Top G. et al. Impact of recent changes in invasive pneumococcal disease epidemiology in young children on decision making for the vaccine choice for the vaccination programme in Flanders. Abstract and poster at ESPID (Ljubljana, 6-11 may 2019)

- <sup>148</sup> Reinert R et al. Advances in pneumococcal vaccines: the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine received market authorization in Europe. *Expert Review of Vaccines* (2010) 9(3), 229-236. Abstract and poster at ESPID (Ljubljana, 6-11 may 2019)
- <sup>149</sup> Wouters I, Desmet S, Van Heirstraeten L, Blaizot S, Verhaegen J, Van Damme P, Malhotra-Kumar S, Theeten H; NPcarriage Study Group. 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.
- <sup>150</sup> Belgian Superior Health Council (SHC). Źródło: [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/css\\_9519\\_avis\\_vaccination\\_pneumocoque\\_en-fants .pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/css_9519_avis_vaccination_pneumocoque_en-fants .pdf) [dostęp: 04.12.2019]
- <sup>151</sup> Letter to the vaccinators in Flander.
- <sup>152</sup> Wallonia Notification Letter - Letter of information to vaccinators - Vaccination Program news - June 2019.
- <sup>153</sup> Tin Tin Htar M, Christopoulou D, Schmitt HJ. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe. *BMC Infect Dis*. 2015 Oct 14;15:419. doi: 10.1186/s12879-015-1147-x.
- <sup>154</sup> Richter L, Schmid D, Kanitz EE, 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 [published correction appears in *PLoS One*. 2019 Feb 21;14(2):e0212957]. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210081. Published 2019 Jan 10.
- <sup>155</sup> Allgemeine Ausschreibungsbedingungen Offenes Verfahren gem. BVerfG 2018. Kinderimpfstoffe - Pneumokokken (13-valent).
- <sup>156</sup> [REDACTED]
- <sup>157</sup> Ceyhan M, Dagan R, Sayiner A, et al. Surveillance of pneumococcal diseases in Central and Eastern Europe. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Apr 20:0.
- <sup>158</sup> Kozakova J, et al. *Zpravy CEM (SZU, Praha)* 2016; 25(3): 100-107.
- <sup>159</sup> Mad'arov'a L et al. National surveillance system of IPD in Slovakia, 2011-2014. Poster 65. 13th congress of European Meningococcal Disease Society (EMGM). 14-17 September 2015, Amsterdam.
- <sup>160</sup> Henriques-Normark B, Tuomanen EI. The pneumococcus: epidemiology, microbiology, and pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3:a010215.
- <sup>161</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2013.
- <sup>162</sup> Hicks LA, Chien YW, Taylor TH Jr, Haber M, Klugman KP. Outpatient antibiotic prescribing and nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 1996-2003. *Clin Infect Dis* 2011; 53:631-9.
- <sup>163</sup> Tomczyk S, Lynfield R, Schaffner W, Reingold A, Miller L, Petit S, Holtzman C, Zansky SM, Thomas A, Baumbach J, Harrison LH, Farley MM, Beall B, McGee L, Gierke R, Pondo T, Kim L. Prevention of Antibiotic-Nonsusceptible Invasive Pneumococcal Disease With the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Clin Infect Dis*. 2016;62(9):1119-25.
- <sup>164</sup> Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2018 roku. Dane KOROUN. Warszawa, 22.07.2019. <http://koroun.edu.pl/wp-content/uploads/2019/07/Inwazyjna-choroba-pneumokokowa-ICHp-w-Polsce-w-2018-roku-22.07.2019.pdf> [dostęp 20.11.2019]
- <sup>165</sup> 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;3(1):ofw020.
- <sup>166</sup> Ben-Shimol S, et al. Presented at: 33rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); May 12-16, 2015; Leipzig, Germany. Abstract 0225.

<sup>167</sup> Danino D, et al. Dynamics of antibiotic prescription rates following PCV implementation in children <2 years old: comparison between high and low prescribing clinics. Poster presented at: ESPID 36th Annual Meeting; May 28-June 2, 2018; Malmö, Sweden.

<sup>168</sup> Health Protection Agency. Invasive pneumococcal disease incidence rate per 100,000 population by age grouping England and Wales. 1996-2005. Źródło: [http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140714084352/http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb\\_C/1195733823380?p=1203409671876](http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140714084352/http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1195733823380?p=1203409671876) [dostęp: 04.12.2019]

<sup>169</sup> McIntyre P, Gilmour R, Watson M. Differences in the epidemiology of invasive pneumococcal disease, metropolitan NSW, 1997-2001. N S W Public Health Bull. 2003;14:85-89.

<sup>170</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Chapter 11: pneumococcal - manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases. Źródło: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt11-pneumo.html> [dostęp: 04.12.2019]

<sup>171</sup> Klugman KP. Herd protection induced by pneumococcal conjugate vaccine. Lancet Glob Health. 2014;2:e365-366.

<sup>172</sup> Dagan R. Relationship between immune response to pneumococcal conjugate vaccines in infants and indirect protection after vaccine implementation. Expert Rev Vaccines. 2019;18(6):641-61.

<sup>173</sup> Hammitt LL, Akech DO, Morpeth SC, et al. Population effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae* in Kilifi, Kenya: findings from cross-sectional carriage studies. Lancet Glob Health. 2014;2:e397-405.

<sup>174</sup> Dunne EM, Satzke C, Ratu FT, et al. Effect of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction on pneumococcal carriage

in Fiji: results from four annual cross-sectional carriage surveys. Lancet Glob Health. 2018;6:e1375-e1385.

<sup>175</sup> Bosch AA, van Houten MA, Bruin JP, 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;34:531-539.

<sup>176</sup> Brandileone MC, Zanella RC, Almeida SC, et al. Effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* among children in Sao Paulo, Brazil. Vaccine. 2016;34:5604-5611.

<sup>177</sup> Best EJ, Walls T, Souter M, et al. Pneumococcal vaccine impact on otitis media microbiology: a New Zealand cohort study before and after the introduction of PHiD-CV10 vaccine. Vaccine. 2016;34:3840-3847.

<sup>178</sup> Desai AP, Sharma D, Crispell EK, et al. Decline in pneumococcal nasopharyngeal carriage of vaccine serotypes after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in Atlanta, Georgia. Pediatr Infect Dis J. 2015;34:1168-1174.

<sup>179</sup> Zuccotti G, Mameli C, Daprai L, et al. Serotype distribution and antimicrobial susceptibilities of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* from healthy children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. Vaccine. 2014;32:527-534.

<sup>180</sup> Van Hoek AJ, Sheppard CL, Andrews NJ, et al. Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England. Vaccine. 2014;32:4349-4355.

<sup>181</sup> Devine VT, Cleary DW, Jefferies JM, et al. The rise and fall of pneumococcal serotypes carried in the PCV era. Vaccine. 2017;35:1293-1298.

<sup>182</sup> Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Greenberg D, et al. Pneumococcal nasopharyngeal carriage in children <5 years of age visiting the pediatric emergency room in relation to PCV7 and PCV13 introduction in southern Israel. Hum Vaccin Immunother. 2016;12:268-276.

<sup>183</sup> Roca A, Bojang A, Bottomley C, et al. Effect on nasopharyngeal pneumococcal carriage of replacing PCV7 with PCV13 in the Expanded Programme of Immunization in The Gambia. Vaccine. 2015;33:7144-7151.

- <sup>184</sup> Park IH, Pritchard DG, Cartee R, et al. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* 2007;45:1225-1233.
- <sup>185</sup> 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;57:952-962.
- <sup>186</sup> Cooper D, Yu X, Sidhu M, et al. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) elicits cross-functional opsonophagocytic killing responses in humans to *Streptococcus pneumoniae* serotypes 6C and 7A. *Vaccine.* 2011;29:7207-7211.
- <sup>187</sup> Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2018 roku. Dane KOROUN. Warszawa, 22.07.2019. <http://koroun.edu.pl/wp-content/uploads/2019/07/Inwazyjna-choroba-pneumokokowa-IChP-w-Polsce-w-2018-roku-22.07.2019.pdf> [dostęp 20.11.2019]
- <sup>188</sup> van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Fitzner C, Imohl 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; 11:e0161257
- <sup>189</sup> Food and Drug Administration. Clinical Review of Biologics License Application for Prevnar 13 - February 17, 2010. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM206341.pdf> [dostęp: 16.11.2012]
- <sup>190</sup> Food and Drug Administration. Clinical Review of Biologics License Application for Prevnar 13 - February 17, 2010. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM206341.pdf> [dostęp: 21.11.2019]
- <sup>191</sup> Kilpi T, Ahman H, Jokinen J, Lankinen KS, et al. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clin.Infect.Dis.* 2003;37(9):1155-64.
- <sup>192</sup> Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B, Lewis E, Ray P, Lee J. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(9):779-81.
- <sup>193</sup> Pneumonia Vaccine Trial Investigators' Group. Standardization of Interpretation of Chest Radiographs for the Diagnosis of Pneumonia in Children. Geneva: Department of Vaccines and Biologicals, World Health Organization; 2001.
- <sup>194</sup> Zieliński A. Epidemiologiczne badanie efektywności szczepień. *Przegl Epidemiol* 2001;55:197-205.
- <sup>195</sup> Pneumonia Vaccine Trial Investigators' Group. Standardization of Interpretation of Chest Radiographs for the Diagnosis of Pneumonia in Children. Geneva: Department of Vaccines and Biologicals, World Health Organization; 2001.
- <sup>196</sup> Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B, Lewis E, Ray P, Lee J. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(9):779-81.
- <sup>197</sup> GSK Study ID: 112595 <https://www.gsk-studyregister.com/study/3691> [dostęp: 04.12.2019].
- <sup>198</sup> Wyniki przedłużonego okresu obserwacji w badaniu FinIP dotyczące liczby implantacji dreniku tympanostomijnego u dzieci. [http://download.lww.com/wolterskluwer\\_vitalstream\\_com/Perma-Link/INF/C/INF\\_2015\\_08\\_12\\_PALMJ\\_214-778\\_SDC2.pdf](http://download.lww.com/wolterskluwer_vitalstream_com/Perma-Link/INF/C/INF_2015_08_12_PALMJ_214-778_SDC2.pdf) [dostęp 22.01.2016]
- <sup>199</sup> ChPL Prevenar. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevenar> [dostęp: 05.12.2019]
- <sup>200</sup> Croxtall JD, Keating GM. Pneumococcal polysaccharide protein D-conjugate vaccine (Synflorix; PHID-CV). *Paediatr Drugs.* 2009;11(5):349-357.

<sup>201</sup> ChPL Synflorix <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/synflorix> [dostęp: 05.12.2019]

<sup>202</sup> ChPL Prenear13 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevenar-13> [dostęp: 05.12.2019]