

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

Odpowiedź na pismo
nr OT.4320.17.2019.AW.35

Warszawa, 2020

Autorzy

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

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
<http://www.healthquest.pl>

Spis treści

Spis treści.....	3
Wprowadzenie.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Uwaga AK1.....	5
Uwaga AK2.....	68
Uwaga AK3	73
Uwaga AK4	81
Uwaga AK5	108
Uwaga AK6	111
Tabelaryczne podsumowanie wyników analizy klinicznej	114
Uwagi AE1a AE2.....	120
Uwaga AE1b	124
Uwaga AE1c.....	127
Uwaga AE1d	128
Uwaga AE3.....	130
Uwaga AE4.....	131
Uwagi BIA1 i BIA2	132
Bibliografia	133

Uwaga AK1

I. w ramach analizy klinicznej:

1. wykluczenia badania NCT01641133, ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia dotyczącego interwencji (schemat dawkowania szczepionki Prevenar13 inny niż 3+1 lub 2+1);

W złożonej analizie klinicznej włączono wyniki z badania NCT01641133 dotyczące immunogenności (wartości GMC i GMT przeciwciał) miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym PCV-13 w porównaniu z PCV-10 oraz do analizy bezpieczeństwa obu szczepionek.

Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10 po dwudawkowym szczepieniu podstawowym

Po uwzględnieniu powyższej uwagi AOTMiT przeprowadzono porównanie immunogenności PCV-13 względem PCV-10 z wykluczeniem badania NCT01641133 dla punktów końcowych dotyczących wartości GMC i GMT przeciwciał miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym. Po wykluczeniu badania NCT01641133 analiza wyników pozostałych badań (Temple 2019) wskazuje, że miesiąc po dwudawkowym szczepieniu podstawowym stosowanie PCV-13 w porównaniu z PCV-10 wiązało się z:

- istotnie statystyczną większą wartością GMC przeciwciał wobec jedenastu serotypów szczepionkowych (w tym serotypów 3, 6A i 19A, **Tab. 1**);
- istotnie statystycznie większą wartością GMT przeciwciał, mierzonej w teście OPA, wobec dziesięciu serotypów szczepionkowych (w tym 3, 6A i 19A, **Tab. 2**);
- istotnie statystycznie mniejszą wartością GMC przeciwciał oraz GMT wobec dwóch serotypów (6B i 19F; **Tab. 1** oraz **Tab. 2**).

Wyniki analizy dotyczące porównania immunogenności PCV-13 z PCV-10 miesiąc po dawce przypominającej dla schematu 2+1 nie uległy zmianie względem złożonej analizy klinicznej.

Tab. 1. 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	SD*	N	PCV-10	SD*	N	MD (95% CI), p-value
		GMC [$\mu\text{g}/\text{ml}$] (95% CI)			GMC [$\mu\text{g}/\text{ml}$] (95% CI)			
1	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 [†]	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	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	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 [†]	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	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	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
9V	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	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	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 [†]	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	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	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
[†] serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13

Tab. 2. 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	SD*	N	PCV-10	SD*	N	MD (95% CI), p-value
		GMT (95% CI)			GMT (95% CI)			
1	Temple 2019	52 (40; 67)	76,7	124	22 (17; 28)	31,25	124	30,00 (15,42; 44,58) p<0,001
3 [†]	Temple 2019	41 (34; 50)	45,45	124	4 (4; 4)	0	124	37,00 (29,00; 45,00) p<0,001
4	Temple 2019	1320 (1188; 1465)	786,87	124	922 (820; 1036)	613,59	124	398,00 (222,37; 573,63) p<0,001
5	Temple 2019	476 (394; 575)	514,17	124	351 (286; 430)	409,06	124	125,00 (9,36; 240,64) p=0,035
6A [†]	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	Temple 2019	28 (20; 40)	56,81	124	59 (40; 86)	130,67	124	-31,00 (-56,08; -5,92) p=0,016
7F	Temple 2019	570 (418; 778)	1022,65	124	250 (182; 343)	457,35	124	320,00 (122,82; 517,18) p=0,002
9V	Temple 2019	267 (200; 357)	445,99	124	73 (52; 102)	142,03	124	194,00 (111,62; 276,38) p<0,001
14	Temple 2019	220 (153; 316)	463,03	124	132 (92; 191)	281,23	124	88,00 (-7,35; 183,35) p=0,072
18C	Temple 2019	242 (189; 309)	340,88	124	124 (88; 175)	247,14	124	118,00 (43,89; 192,11) p=0,002
19A [†]	Temple 2019	139 (106; 181)	213,05	124	9 (7; 11)	11,36	124	130,00 (92,45; 167,55) p<0,001
19F	Temple 2019	856 (728; 1008)	795,39	124	1217 (1078; 1375)	843,69	124	-361,00 (-565,09; -156,91) p=0,001
23F	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
[†] serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13

Podsumowanie porównania bezpieczeństwa PCV-13 z PCV-10

Po uwzględnieniu powyższej uwagi AOTMiT przeprowadzono porównanie bezpośrednie bezpieczeństwa szczepionki PCV-13 względem PCV-10 na podstawie danych z 4 randomizowanych badań klinicznych opublikowanych w czasopiśmie recenzowanych. Jeżeli istniała taka konieczność dane dotyczące bezpieczeństwa z badań opublikowanych w czasopiśmie recenzowanych uzupełniano o informacje opublikowane na stronie rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov).

Porównanie bezpośrednie bezpieczeństwa po wykluczeniu badania NCT01641133 wykazało, że **szczepienie PCV-13 w porównaniu z PCV-10 wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,67 (95% CI: 0,46; 0,96); p=0,03; 3 RCT; I²=0%;**) w trakcie całego okresu trwania badania. Bezwzględna różnica ryzyka dla wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych nie była istotna statystycznie pomiędzy grupami (RD=-0,03 (95% CI:-0,09; 0,02); p=0,28; 3 RCT; I²=70%).

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 (Odutola 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=0,80 (95% CI: 0,68, 0,95); 3 RCT, I²=0% i RR=0,42 (95% CI: 0,18; 1,00); 3 RCT, I²=0%)
- **gorączki** dowolnego stopnia nasilenia (RR=0,81 (95% CI: 0,66; 1,00); 4 RCT; I²=60%);
- **gorączki uznanej przez badaczy za związaną z podaniem szczepionki** (RR=0,74 (95% CI: 0,60; 0,91); 2 RCT, I²=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; I²=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 zacierwienia, senności i obrzęku.

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa PCV-13 w porównaniu z PCV-10 po wykluczeniu badania NCT01641133 przedstawiono poniżej w punktach od 1 do 5 wraz ze stosownymi obliczeniami.

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. 3** zestawiono dane dotyczące odsetka dzieci, u których raportowano przynajmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane bez względu na rodzaj zaburzenia w trakcie całego okresu trwania badania.

Metaanaliza badań wykazała znamienne większą częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów szczepionych PCV-10 w porównaniu ze szczepionymi PCV-13 (RR=0,67 (95% CI: 0,46; 0,96); p=0,03; I²=0%) w trakcie całego okresu trwania badania (**Ryc. 1**). Bezwzględna różnica ryzyka dla wystąpienia SAE nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami (RD=-0,03 (95% CI:-0,09; 0,02); p=0,28; I²=70%; **Ryc. 2**).

2. Zdarzenia niepożądane ogółem

W **Tab. 4** zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych bez względu na rodzaj zaburzenia w okresie 31 dni po podstawowym cyklu szczepień.

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. 3**, **Ryc. 4**).

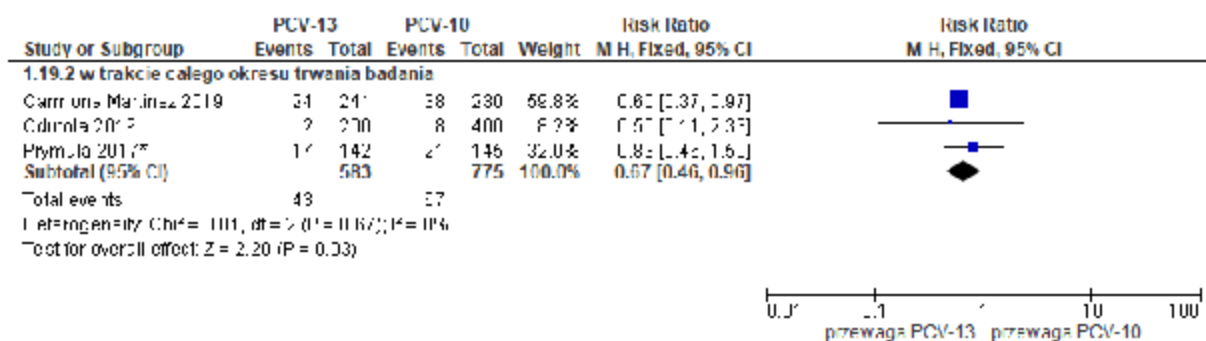
Tab. 3. Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-10: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i parametry bezwzględne (RD).

Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
w trakcie całego okresu trwania badania									
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
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=0,314p=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
Metaanaliza (fixed RR)/random effect model (RD)								0,67 (0,46; 0,96); p=0,03	-0,03 (-0,09; 0,02); p=0,28
*dane uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Odutola 2019 NCT01262872									
** dane dla PCV-10 skumulowane z grup szczepionych wg schematu 3+0 i 2+1									

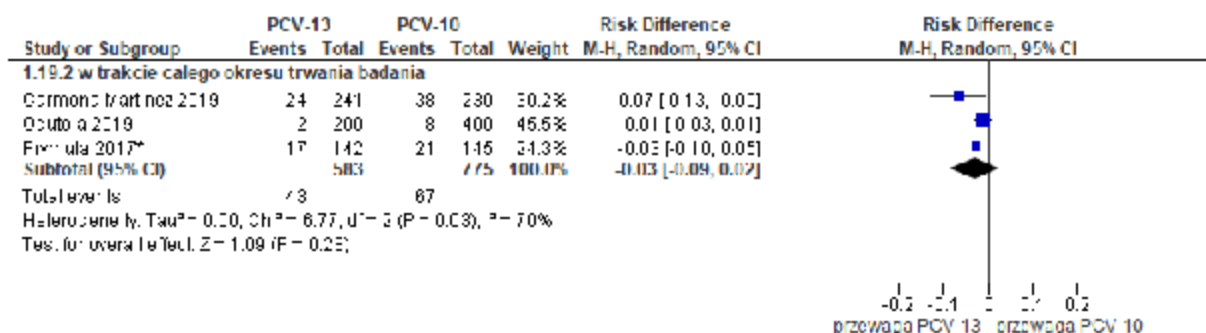
Tab. 4. Bezpieczeństwo PCV-13 vs PCV-10: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i parametry bezwzględne (RD).

Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
w okresie 31 dni po podstawowym cyklu szczepień									
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
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
Metaanaliza (fixed effect model)								1,00 (0,90; 1,11); p=0,99	0,00 (-0,05; 0,05); p=0,99
*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									

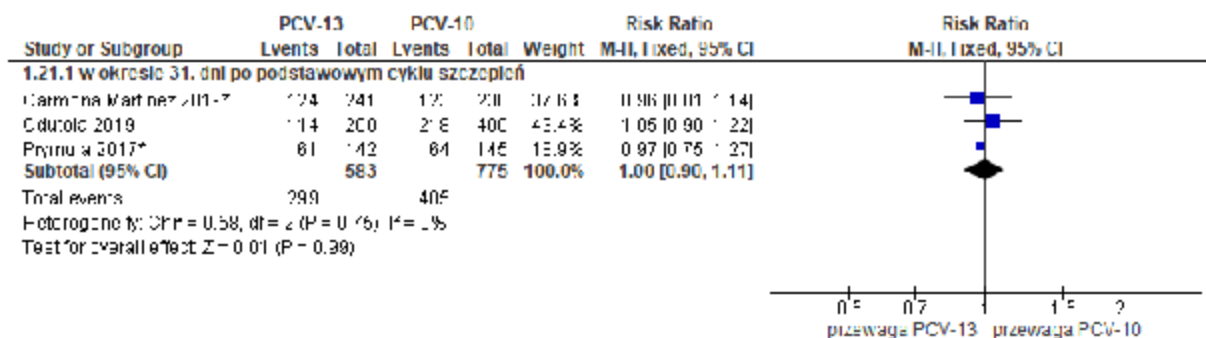
Ryc. 1. Metaanaliza bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-10: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



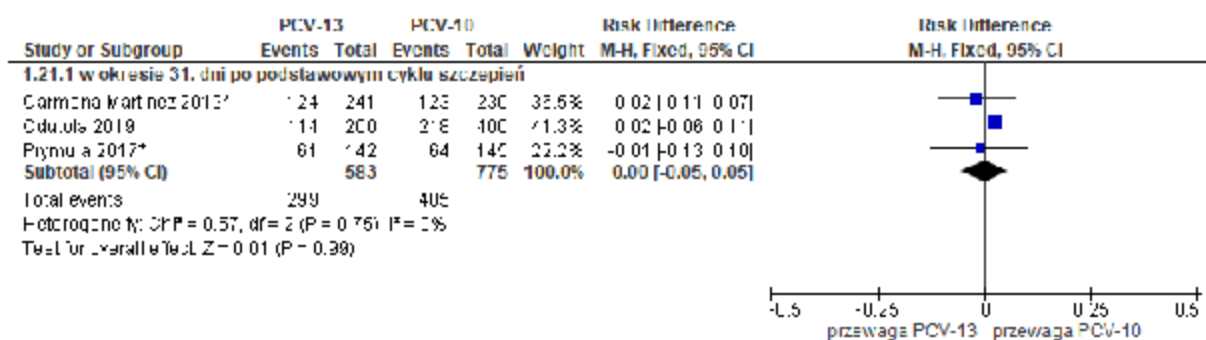
Ryc. 2. Metaanaliza bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-10: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).



Ryc. 3. Metaanaliza bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-10: niespodziewane zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



Ryc. 4. Metaanaliza bezpieczeństwa PCV-13 vs PCV-10: niespodziewane zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).



3. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji

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, Odutola 2019, Temple 2019;
- w ciągu 7 dni (dni 0-6 dni) w badaniu: Prymula 2017.

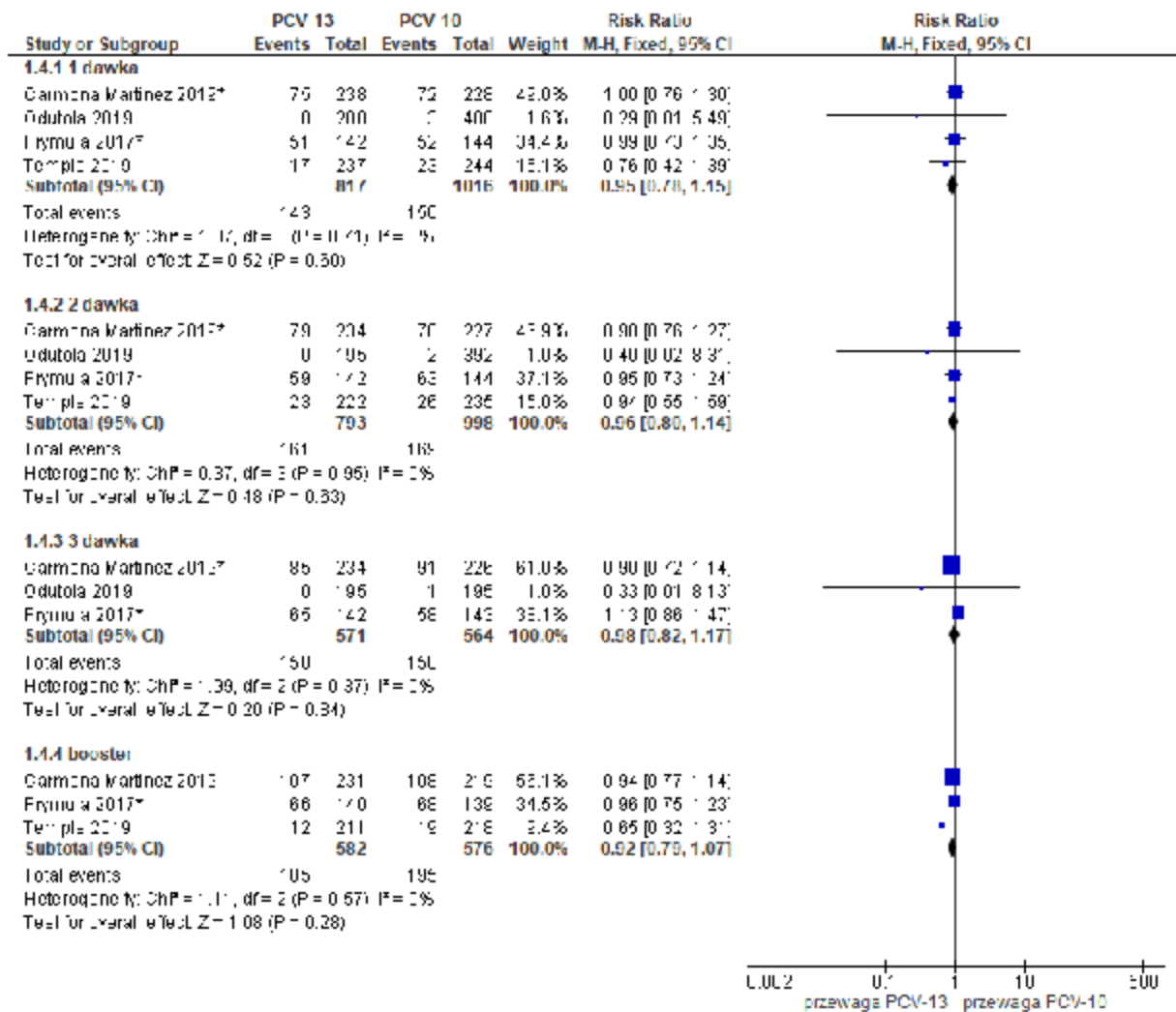
3.1.1. Zaczerwienienie

W **Tab. 5** 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. 5, Ryc. 6**).

Tab. 5. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: zacierwienie. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

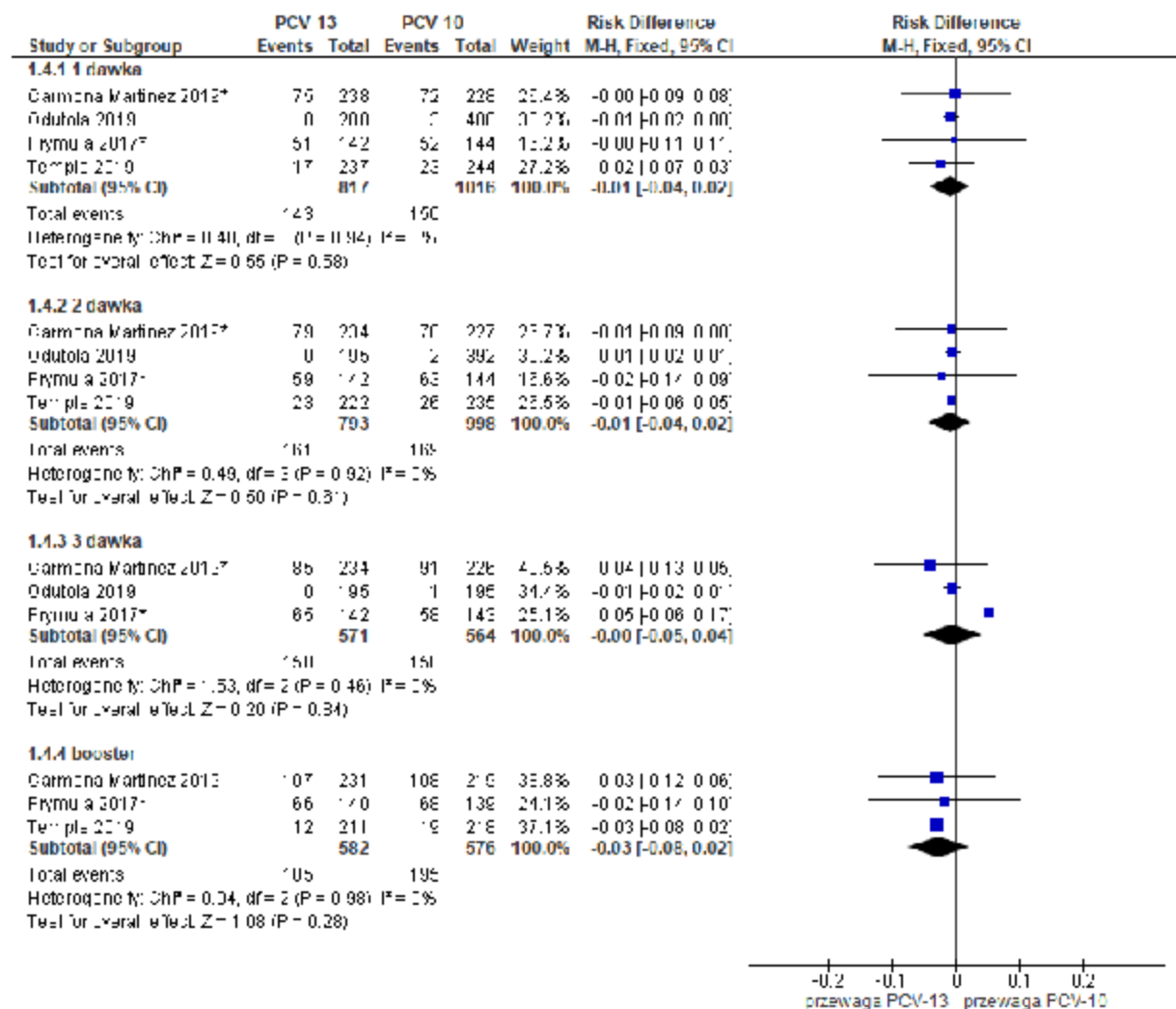
Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
po dawce 1.									
Carmona Martinez 2019*	75	238	31,51	72	228	31,6	0,988	1,00 (0,76; 1,30) p=0,988	0,00 (-0,09; 0,08) p=0,988
Odutola 2019	0	200	0	3**	400**	0,75	0,554	0,29 (0,01; 5,49) p=0,406	-0,01 (-0,02; 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
Metaanaliza (fixed effect model)								0,95 (0,78; 1,15); p=0,60	-0,01 (-0,04; 0,02); p=0,58
po dawce 2.									
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
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
Metaanaliza (fixed effect model)								0,96 (0,80; 1,14); p=0,63	-0,01 (-0,04; 0,02); p=0,61
po dawce 3.									
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
Metaanaliza (fixed effect model)								0,98 (0,82; 1,17); p=0,84	0,00 (-0,05; 0,04); p=0,84
po dawce uzupełniającej									
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
Metaanaliza (fixed effect model)								0,92 (0,79; 1,07); p=0,28	-0,03 (-0,08; 0,02); p=0,28
*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									
***dane dla dawki uzupełniającej w badaniu Temple 2019 w schemacie 2+1, pozostałe badania w schemacie 3+1									

Ryc. 5. 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. 6. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: zacierwienie jakiegokolwiek stopnia. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).



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

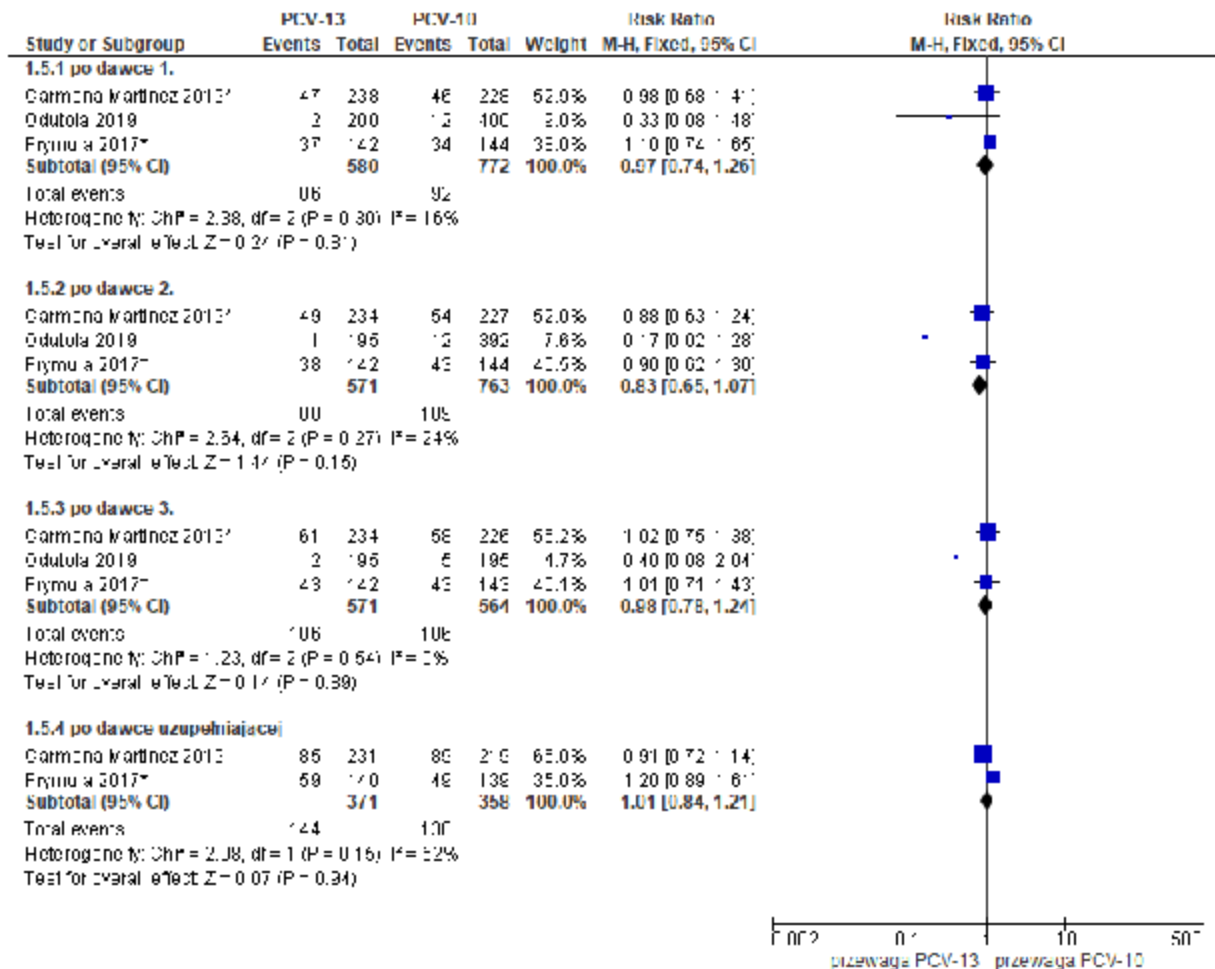
3.1.2. Obrzęk

W **Tab. 6** 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. 7, Ryc. 8**).

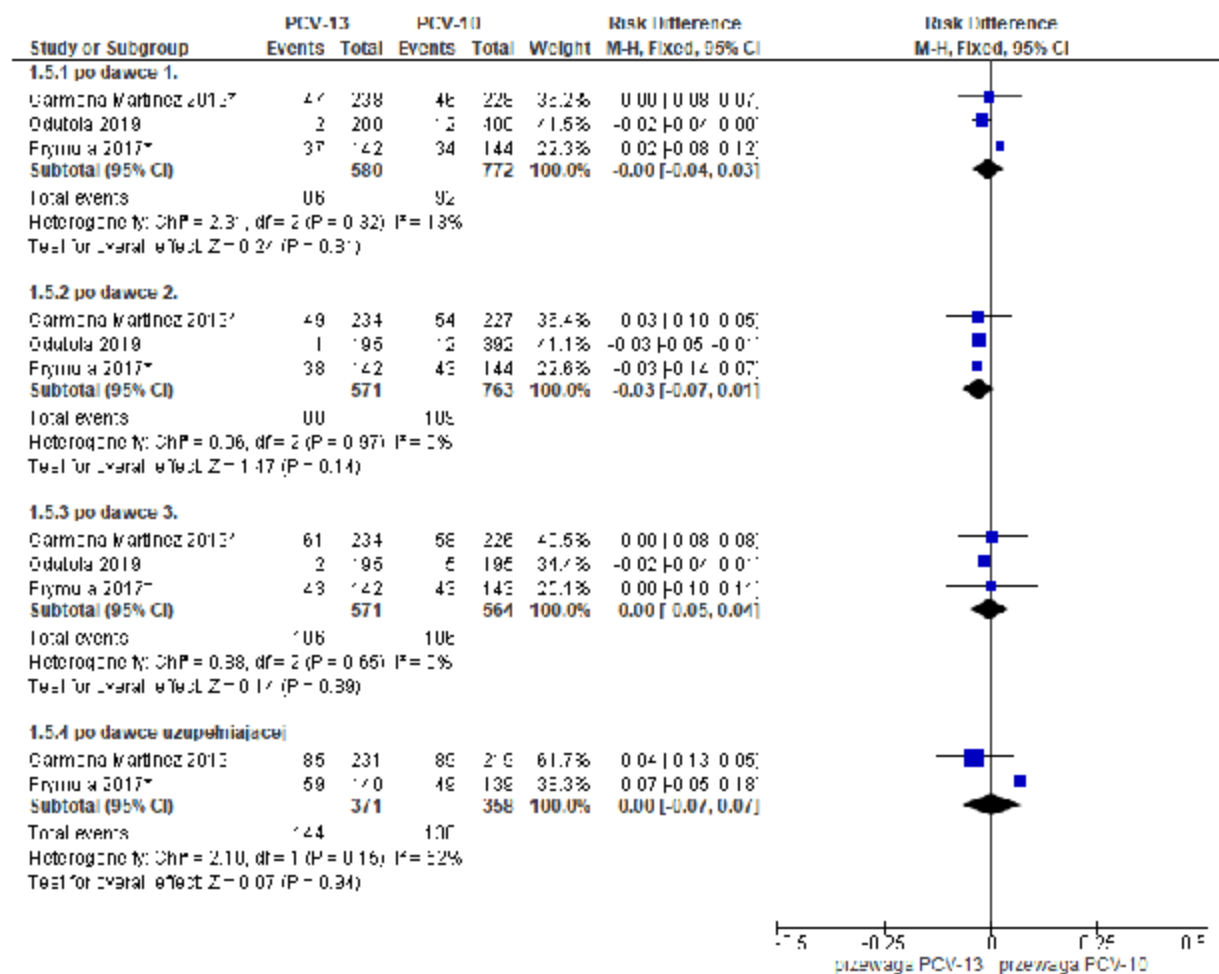
Tab. 6. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: obrzęk. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
po dawce 1.									
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
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
Metaanaliza (fixed effect model)								0,97 (0,74; 1,26); p=0,81	-0,00 (-0,04; 0,03); p=0,81
po dawce 2.									
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
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
Metaanaliza (fixed effect model)								0,83 (0,65; 1,07); p=0,15	-0,03 (-0,07; 0,01); p=0,14
po dawce 3.									
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
Metaanaliza (fixed effect model)								0,99 (0,79; 1,25); p=0,95	-0,01 (-0,04; 0,01); p=0,89
Po dawce uzupełniającej									
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
Metaanaliza (fixed effect model)								1,02 (0,78; 1,34); p=0,86	0,01 (-0,10; 0,11); p=0,86
*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. 7. 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 NCT01616459; Frymula 2017 NCT01204658

Ryc. 8. 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 Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658

3.1.3. Ból

W **Tab. 7** zestawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji bez względu na nasilenie w zależności od przyjętej dawki szczepionki.

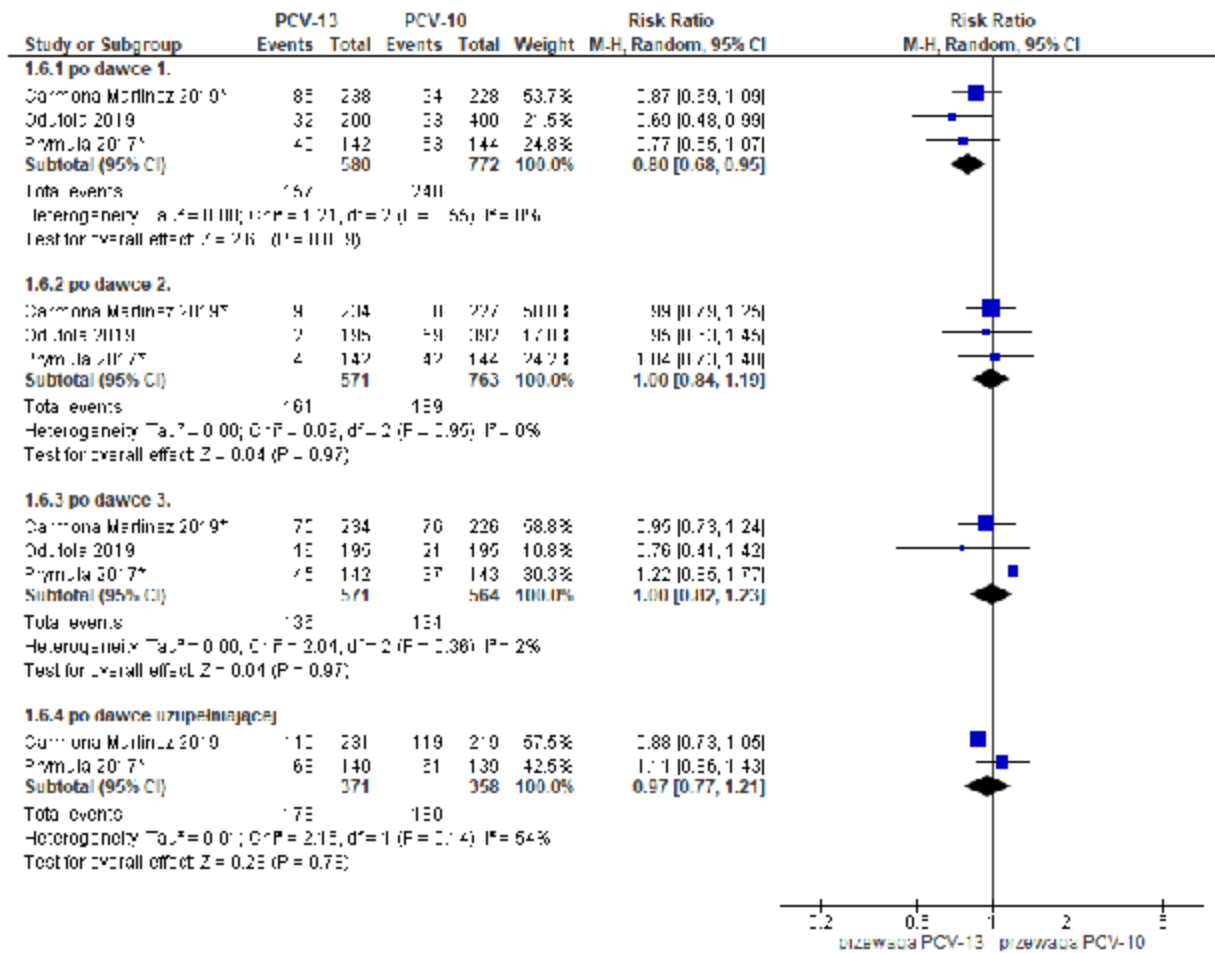
Metaanaliza badań wykazała znamienne większą częstość występowania bólu w miejscu podania w grupie pacjentów szczepionych PCV-10 w porównaniu ze szczepionymi PCV-13 (RR=0,80 (95% CI: 0,68, 0,95); p=0,009) po 1. dawce (**Tab. 7, Ryc. 9, Ryc. 10**).

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. 9, Ryc. 10**).

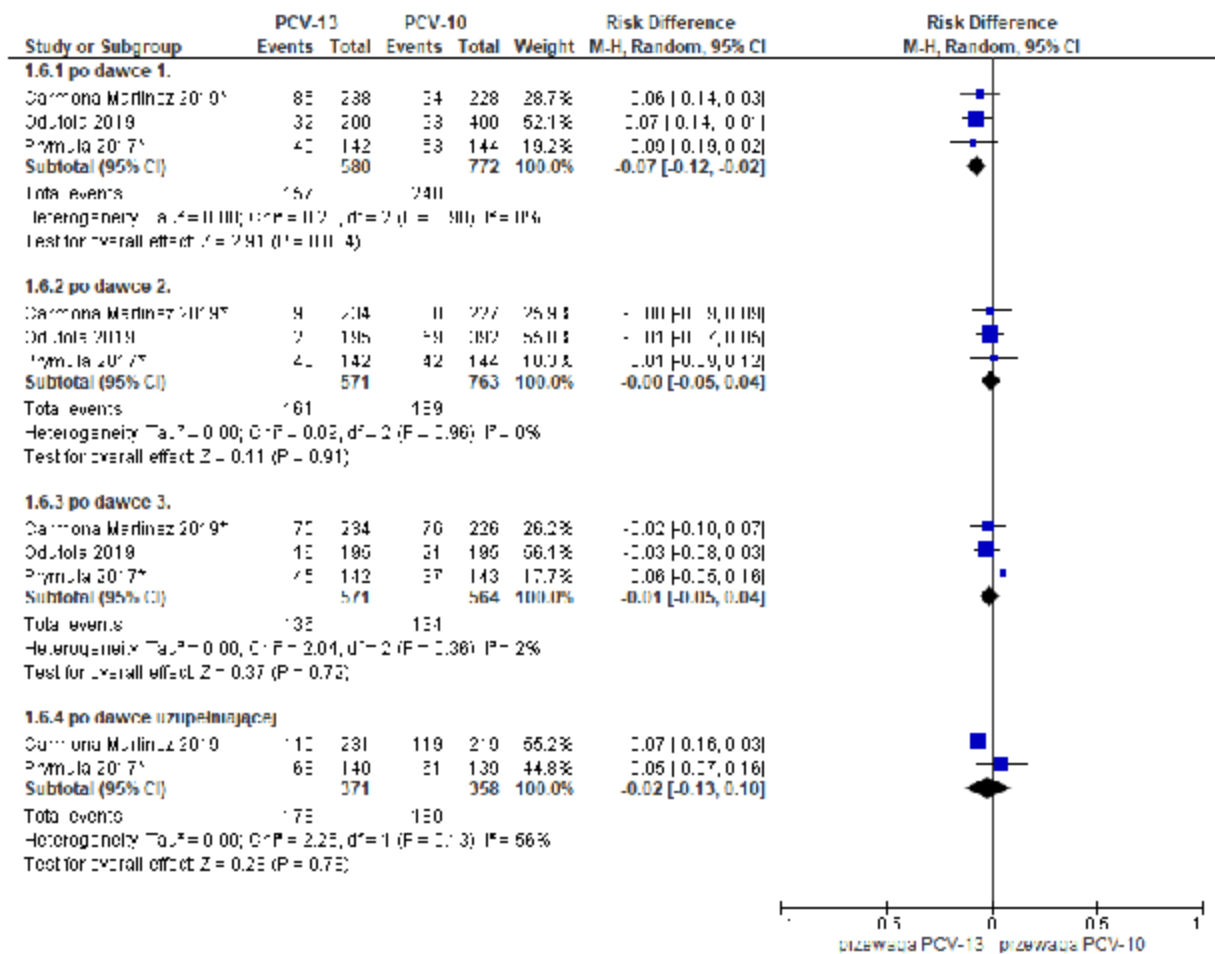
Tab. 7. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji jakiegokolwiek stopnia po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: ból w miejscu podania. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
po dawce 1.									
Carmona Martinez 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
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
Metaanaliza (random effect model)								0,80 (0,68, 0,95); p=0,009	-0,07 (-0,12, -0,02); p=0,004
po dawce 2.									
Carmona Martinez 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
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
Metaanaliza (random effect model)								1,00 (0,84, 1,19); p=0,97	-0,00 (-0,05, 0,04); p=0,91
po dawce 3.									
Carmona Martinez 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
Metaanaliza (random effect model)								1,00 (0,82; 1,23); p=0,97	-0,01 (-0,05; 0,04); p=0,72
po dawce uzupełniającej									
Carmona Martinez 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
Metaanaliza (random effect model)								0,97 (0,77; 1,21); p=0,78	-0,02 (-0,13; 0,10); p=0,78
*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. 9. 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 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658

Ryc. 10. 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: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658

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

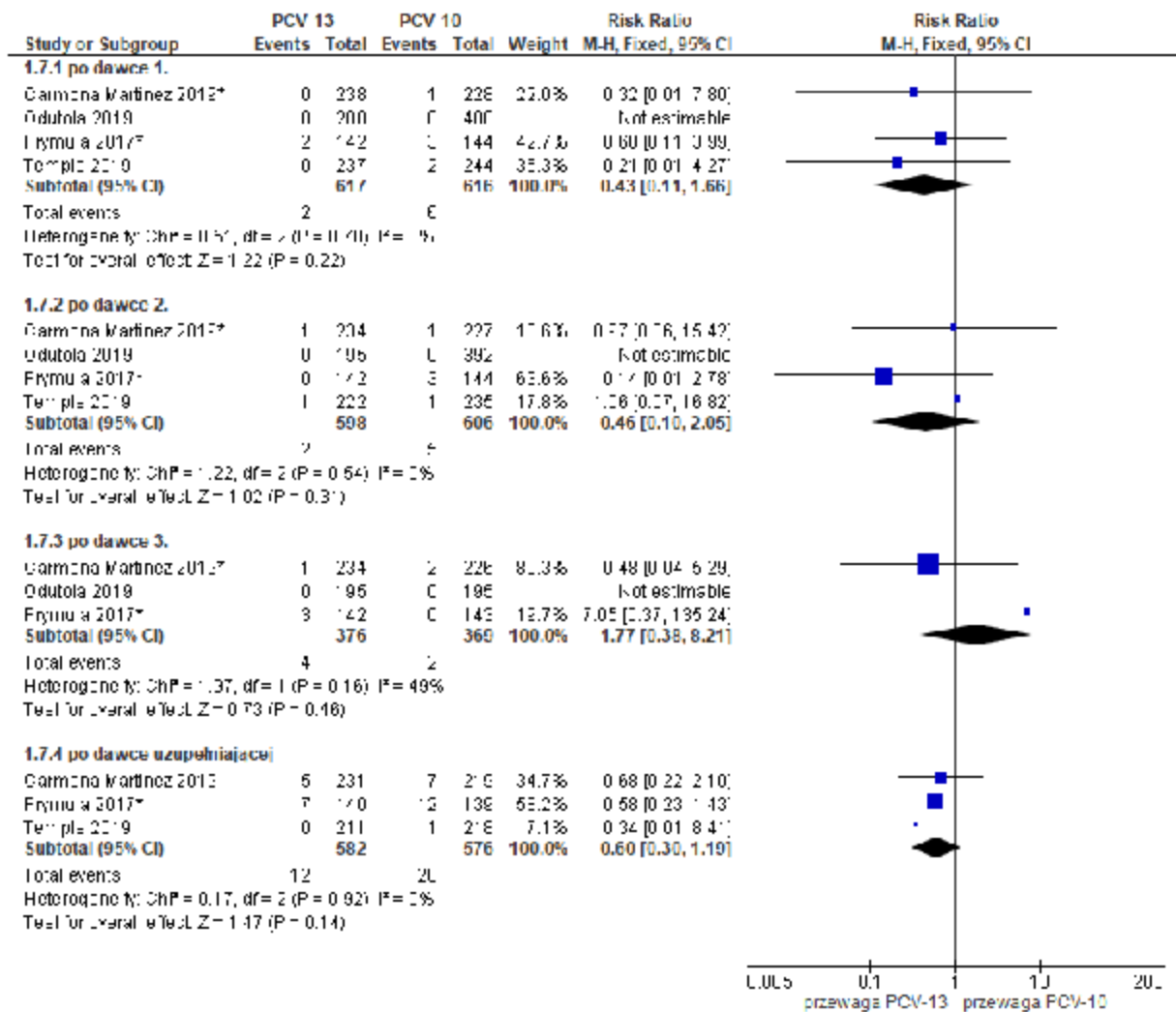
3.2.1. Zaczerwienienie

W **Tab. 8** 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. W badaniu Odutola 2019 nie odnotowano występowania zaczerwienienia w miejscu iniekcji umiarkowanego lub ciężkiego stopnia. 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. 11**, **Ryc. 12**).

Tab. 8. 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).

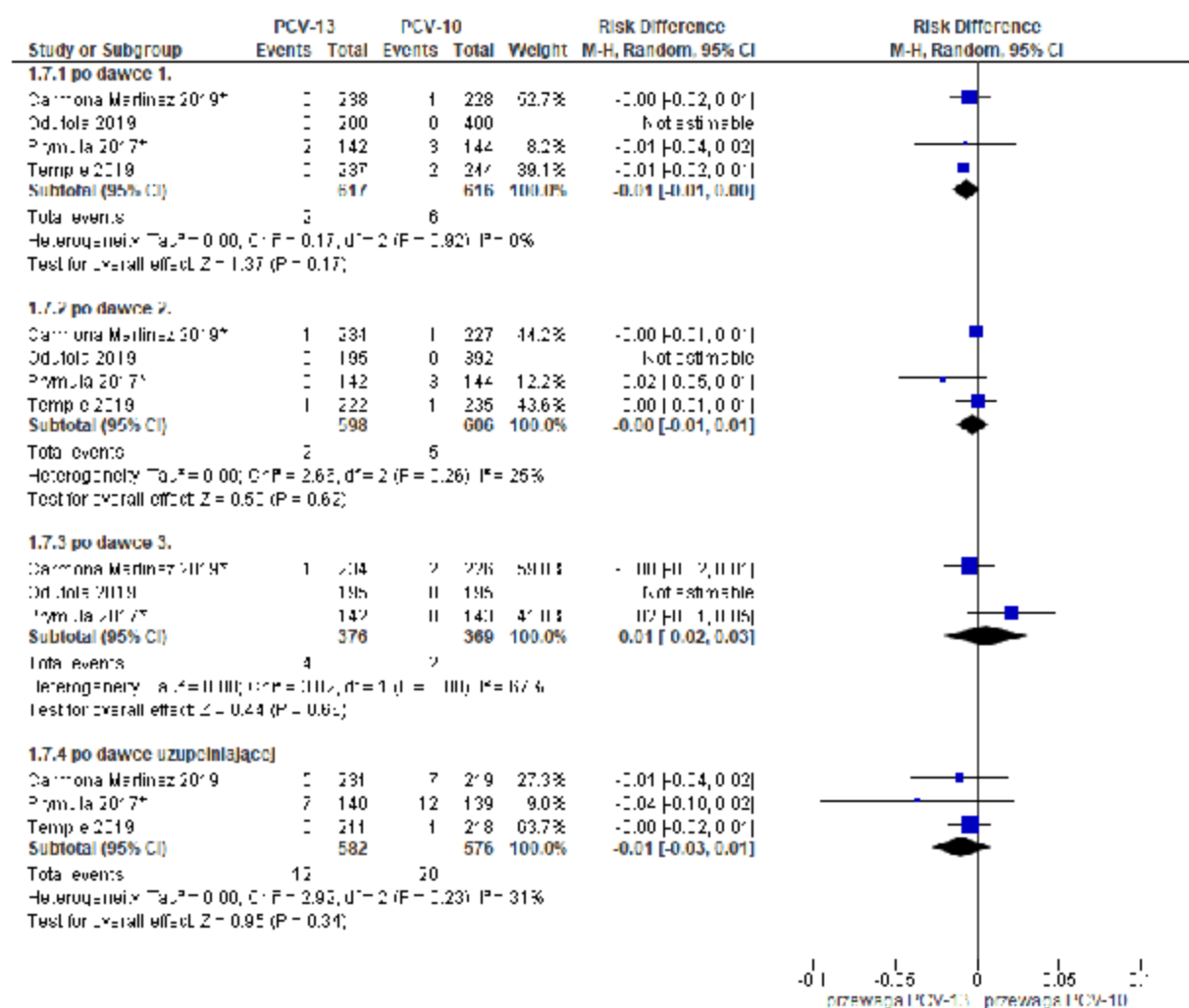
Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
po dawce 1.									
Carmona Martinez 2019*	0	238	0,00	1	228	0,44	0,306	0,32 (0,01; 7,80) p=0,484	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,472
Prymula 2017*	2	142	1,41	3	144	2,08	1,000	0,68 (0,11; 3,99) p=0,665	-0,01 (-0,04; 0,02) 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
Metaanaliza (fixed effect model (RR)/ random effect model (RD))								0,43 (0,11; 1,66); p=0,22	-0,01 (-0,01; 0,00); p=0,17
po dawce 2.									
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
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	1,000	1,06 (0,07; 16,82) p=0,968	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,968
Metaanaliza (fixed effect model (RR)/ random effect model (RD))								0,46 (0,10; 2,05); p=0,31	-0,00 (-0,01; 0,01); p=0,62
po dawce 3.									
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
Metaanaliza (fixed effect model (RR)/ random effect model (RD))								1,77 (0,38; 8,21); p=0,46	0,01 (-0,02; 0,03); p=0,66
po dawce uzupełniającej									
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	1,000	0,34 (0,01; 8,41) p=0,513	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,480
Metaanaliza (fixed effect model (RR)/ random effect model (RD))								0,60 (0,30; 1,19); p=0,14	-0,01 (-0,03; 0,01); p=0,34
*dane z CT.									
** dane dla PCV-10 połączone z dwóch schematów									
***dane dawki uzupełniającej w schemacie 2+1, reszta 3+1									

Ryc. 11. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: zacerwieńnię 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. 12. Metaanaliza występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: zaczerwienienie 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; Prymula 2017 NCT01204658

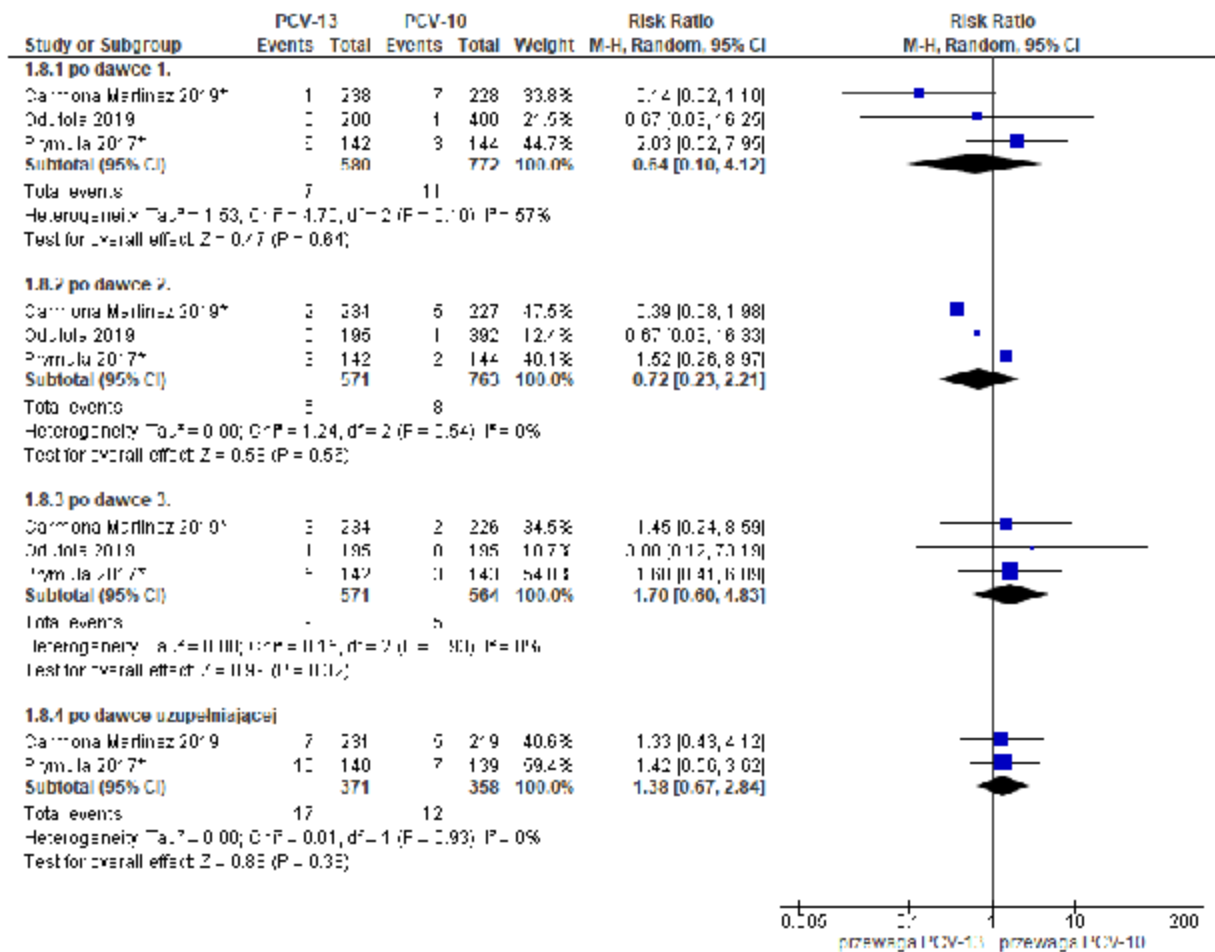
3.2.2. Obrzęk

W **Tab. 9** 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. 13**, **Ryc. 14**).

Tab. 9. 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).

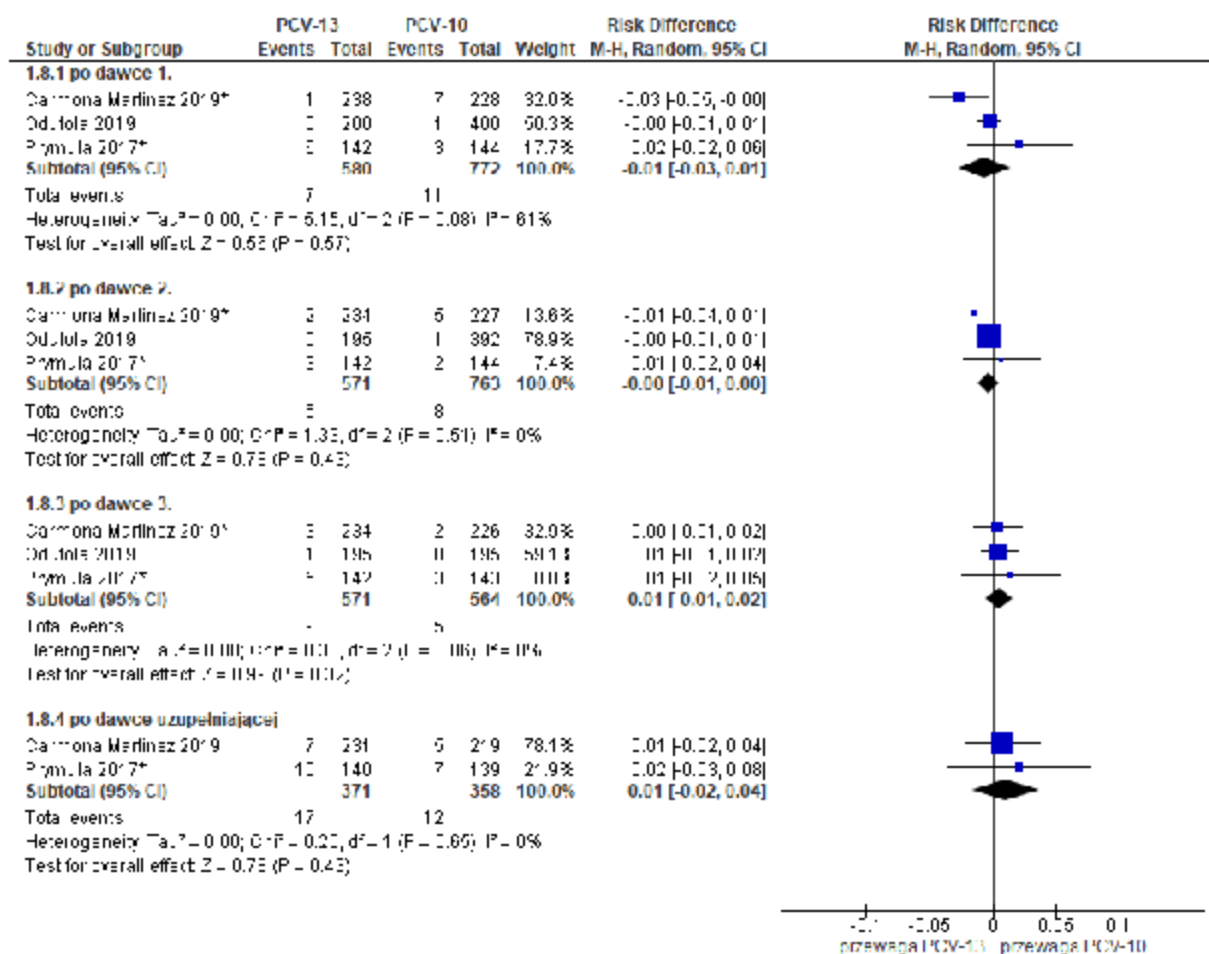
Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
po dawce 1.									
Carmona Martinez 2019*	1	238	0,42	7	228	3,07	0,028	0,14 (0,02; 1,10) p=0,062	-0,03 (-0,05; 0,00) p=0,029
Odutola 2019	0	200	0,00	1**	400**	0,25	1	0,67 (0,03; 16,25) p=0,802	0,00 (-0,01; 0,01) 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
Metaanaliza (random effect model)								0,64 (0,10; 4,12); p=0,64	-0,01 (-0,03; 0,01); p=0,57
po dawce 2.									
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
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
Metaanaliza (random effect model)								0,72 (0,23; 2,21); p=0,56	-0,00 (-0,01; 0,00); p=0,43
po dawce 3.									
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
Metaanaliza (random effect model)								1,70 (0,60; 4,83); p=0,32	0,01 (-0,01; 0,02); p=0,32
po dawce uzupełniającej									
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
Metaanaliza (random effect model)								1,38 (0,67; 2,84); p=0,38	0,01 (-0,02; 0,04); p=0,43
*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. 13. 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. 14. 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

3.2.3. Ból

W **Tab. 10** zestawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których w miejscu iniekcji wystąpił ból stopnia ciężkiego w zależności od przyjętej dawki szczepionki.

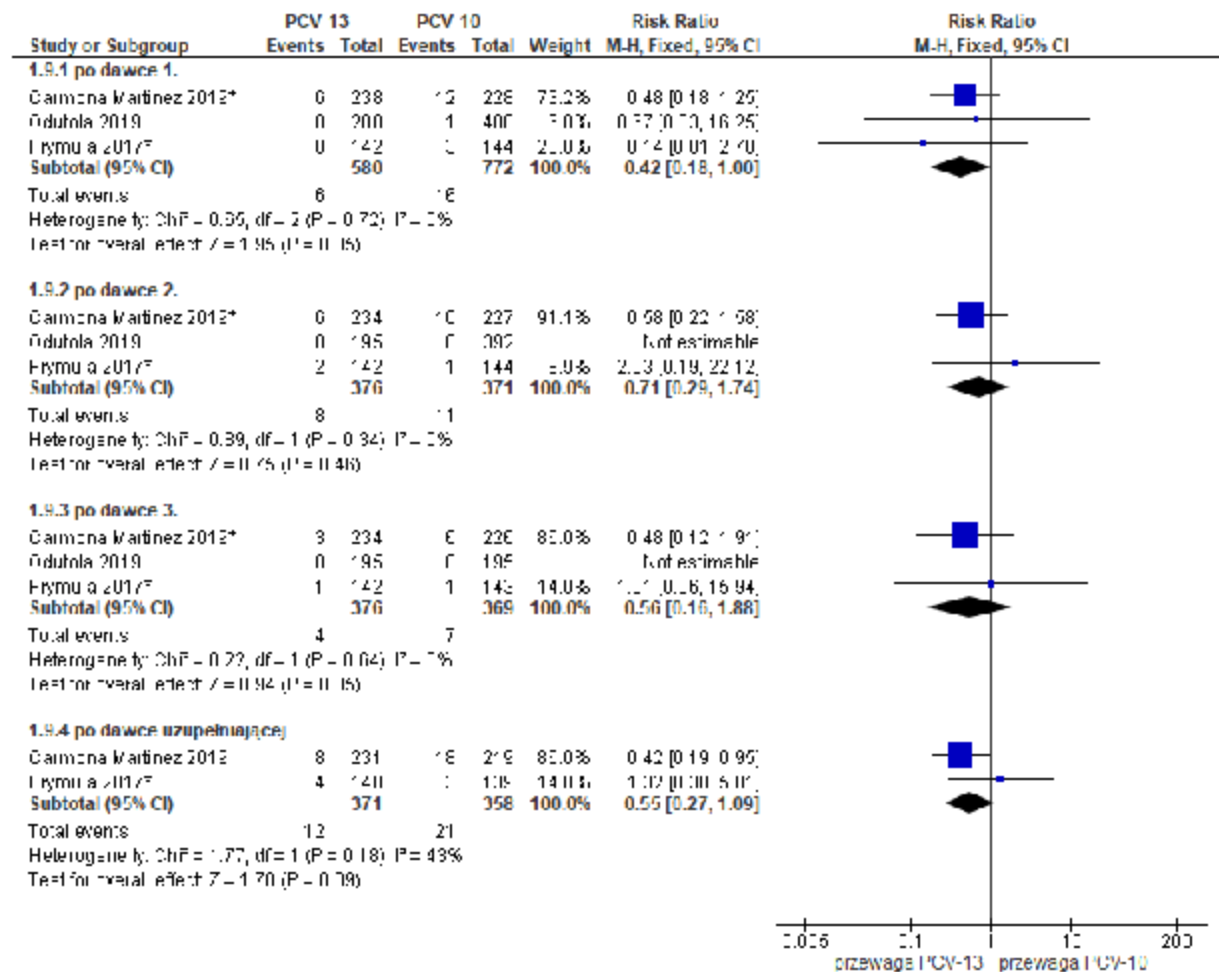
Metaanaliza badań wykazała znamienne większą częstość występowania bólu w miejscu podania w grupie pacjentów szczepionych PCV-10 w porównaniu ze szczepionymi PCV-13 (RR=0,42 (95% CI: 0,18; 1,00); $p=0,05$; **Tab. 10**) po 1. dawce (**Ryc. 15**). Ryzyko bezwzględne nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami (**Ryc. 16**).

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. 15**, **Ryc. 16**).

Tab. 10. 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).

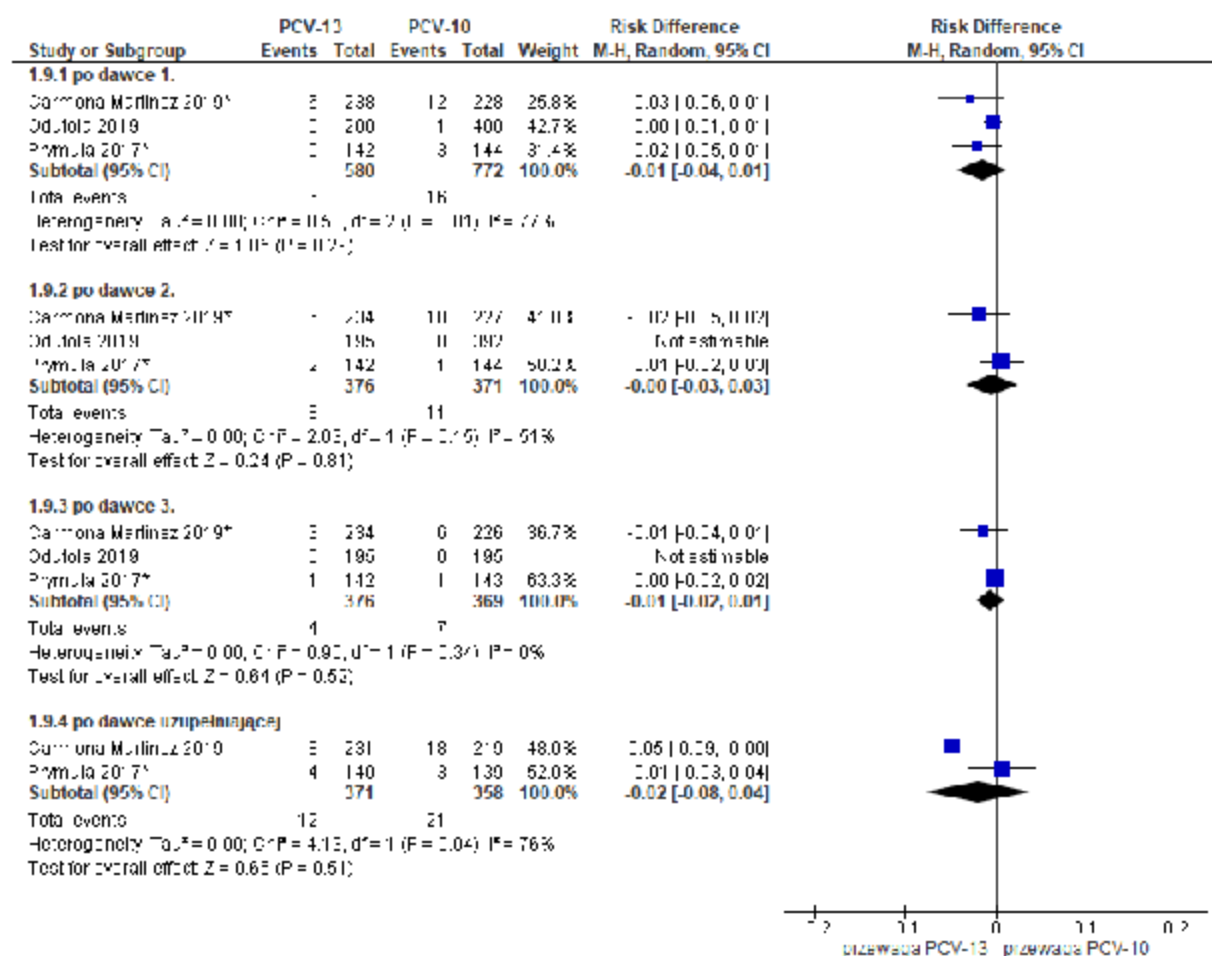
Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
po dawce 1.									
Carmona Martinez 2019*	6	238	2,52	12	228	5,26	0,152	0,48 (0,18; 1,25) p=0,134	-0,03 (-0,06; 0,01) p=0,126
Odutola 2019	0	200	0,00	1**	400**	0,25	1	0,67 (0,03; 16,25) p=0,802	0,00 (-0,01; 0,01) 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
Metaanaliza (fixed (RR)/random (RD) effect model)								0,42 (0,18; 1,00); p=0,05	-0,01 (-0,04; 0,01); p=0,29
po dawce 2.									
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
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
Metaanaliza (fixed (RR)/random (RD) effect model)								0,71 (0,29; 1,74); p=0,46	-0,00 (-0,03; 0,03); p=0,81
po dawce 3.									
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
Metaanaliza (fixed (RR)/random (RD) effect model)								0,56 (0,16; 1,88); p=0,35	-0,01 (-0,02; 0,01); p=0,52
Po dawce uzupełniającej									
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
Metaanaliza (fixed (RR)/random (RD) effect model)								0,55 (0,27; 1,09); p=0,09	-0,02 (-0,08; 0,04); p=0,51
*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. 15. 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; Prymula 2017 NCT01204658

Ryc. 16. Metaanaliza występowania miejscowych 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 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658

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, Odutola 2019, Temple 2019;
- 7 dni (dni 0-6 dni) w badaniu Prymula 2017.

4.1. Uogólnione zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia

4.1.1. Gorączka

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

- $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ temperatura w odbyciu w badaniach Carmona Martinez 2019, Prymula 2017;
- $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ temperatura pod pachą w badaniach, Odutola 2019, Temple 2019.

W **Tab. 11.** zestawiono odsetki pacjentów, u których wystąpiła gorączka w poszczególnych badaniach. Metaanaliza badań wykazała znamienne większą częstość występowania

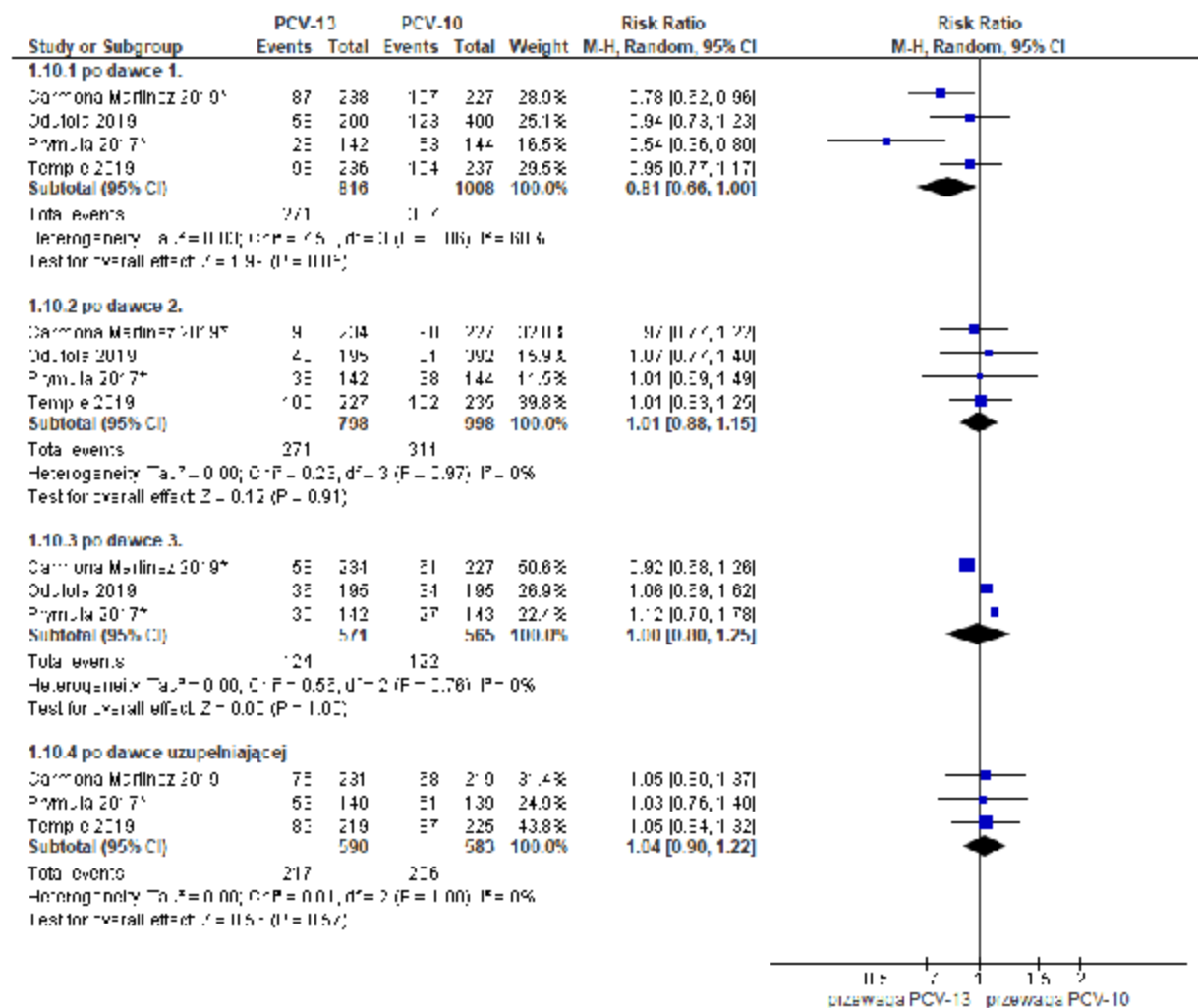
gorączki w grupie pacjentów szczepionych PCV-10 w porównaniu ze szczepionymi PCV-13 (RR=0,81 (95% CI: 0,66; 1,00); p=0,05) po 1. dawce (**Tab. 11, Ryc. 17, Ryc. 18**).

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. 17, Ryc. 18**).

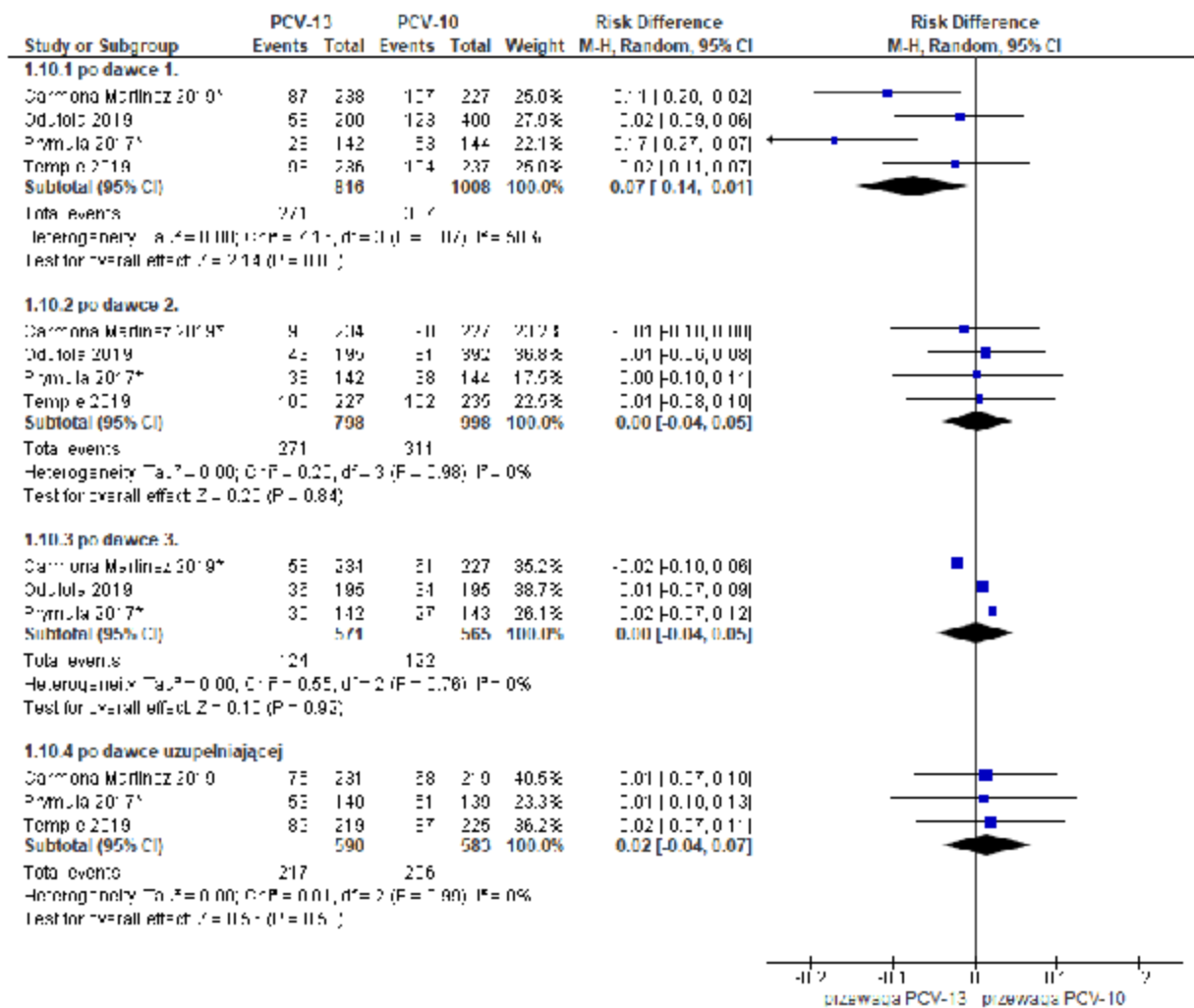
Tab. 11. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: gorączka. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
po dawce 1.									
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
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
Metaanaliza (random effect model)								0,81 (0,66; 1,00); p=0,05	-0,07 (-0,14; -0,01); p=0,03
po dawce 2.									
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
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
Metaanaliza (random effect model)								1,01 (0,88; 1,15); p=0,91	0,00 (-0,04; 0,05); p=0,84
po dawce 3.									
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
Metaanaliza (random effect model)								1,00 (0,80; 1,25); p=1,00	0,00 (-0,04; 0,05); p=0,92
po dawce uzupełniającej									
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
Metaanaliza (random effect model)								1,04 (0,90; 1,22); p=0,57	0,02 (-0,04; 0,07); p=0,58
^ 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 uzupełniającej w schemacie 2+1, reszta 3+1									

Ryc. 17. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: gorączka. 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. 18. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: gorączka. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).

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

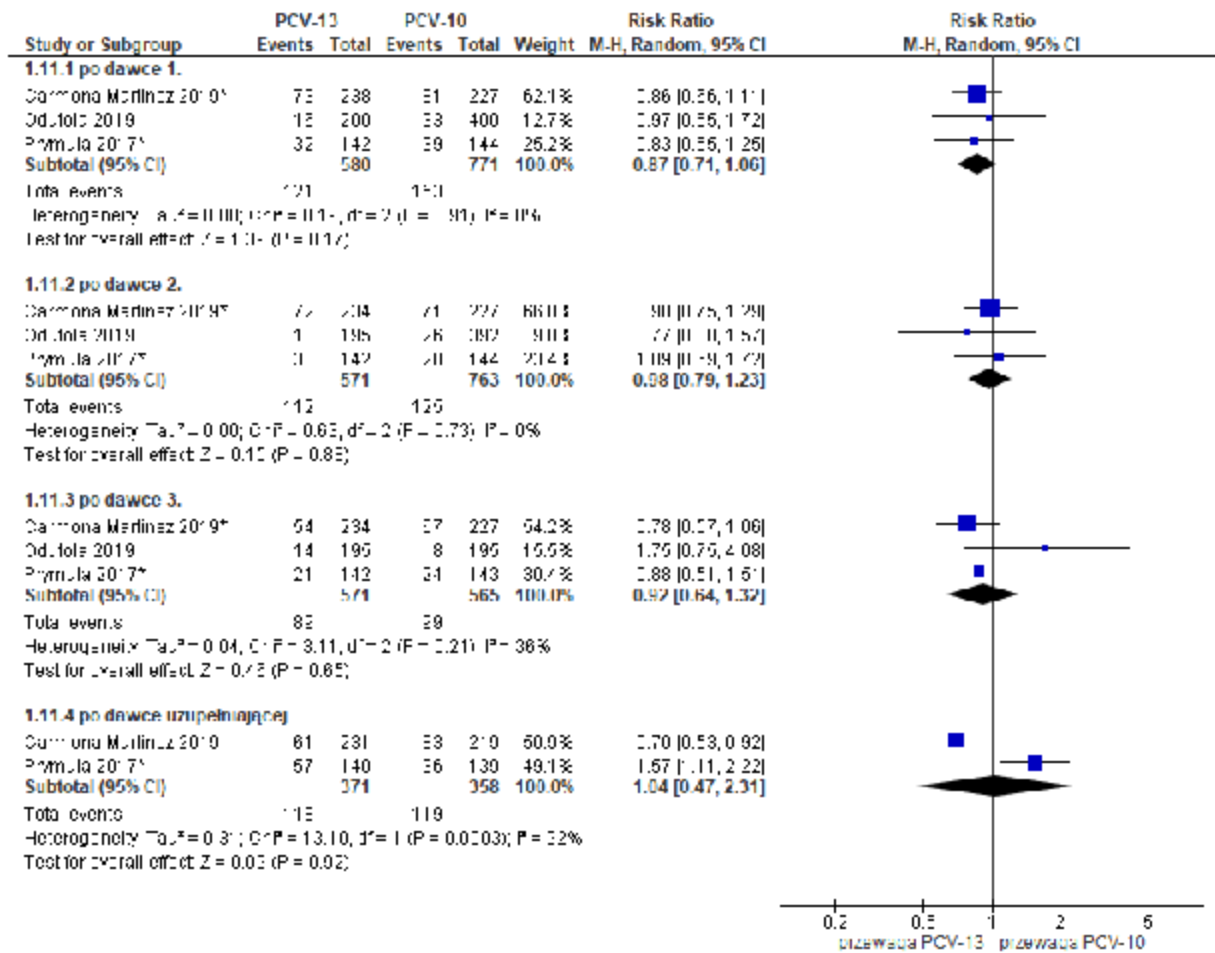
4.1.2. Utrata apetytu

W **Tab. 12.** 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. 19, Ryc. 20**).

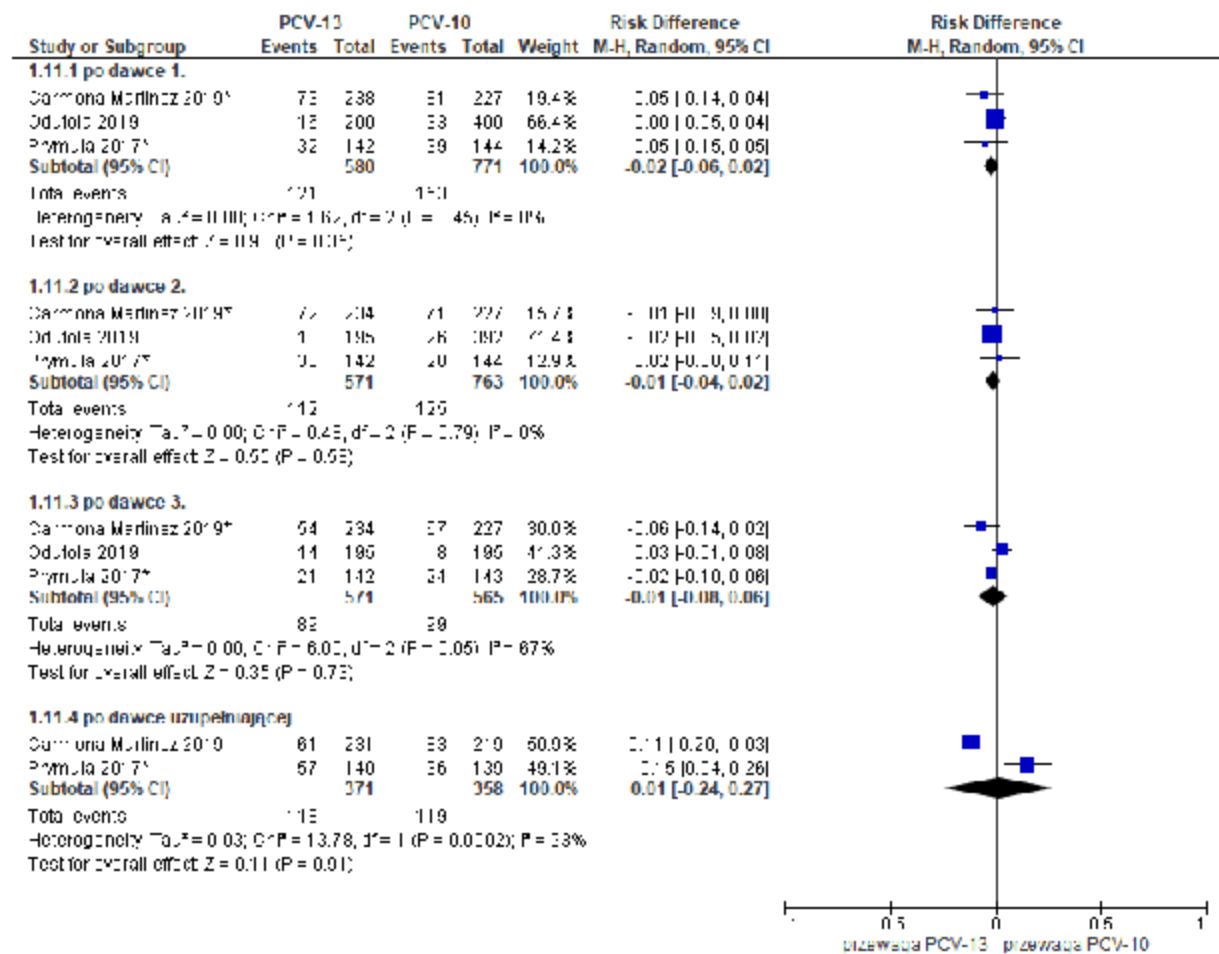
Tab. 12. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: utrata apetytu. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
po dawce 1.									
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
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
Metaanaliza (random effect model)								0,87 (0,71; 1,06); p=0,17	-0,02 (-0,06; 0,02); p=0,35
po dawce 2.									
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
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
Metaanaliza (random effect model)								0,98 (0,79; 1,23); p=0,88	-0,01 (-0,04; 0,02); p=0,58
po dawce 3.									
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
Metaanaliza (random effect model)								0,92 (0,64; 1,32); p=0,65	-0,01 (-0,08; 0,06); p=0,73
po dawce uzupełniającej									
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
Metaanaliza (random effect model)								1,04 (0,47; 2,31); p=0,92	0,01 (-0,24; 0,27); p=0,91
*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. 19. 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. 20. 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 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658

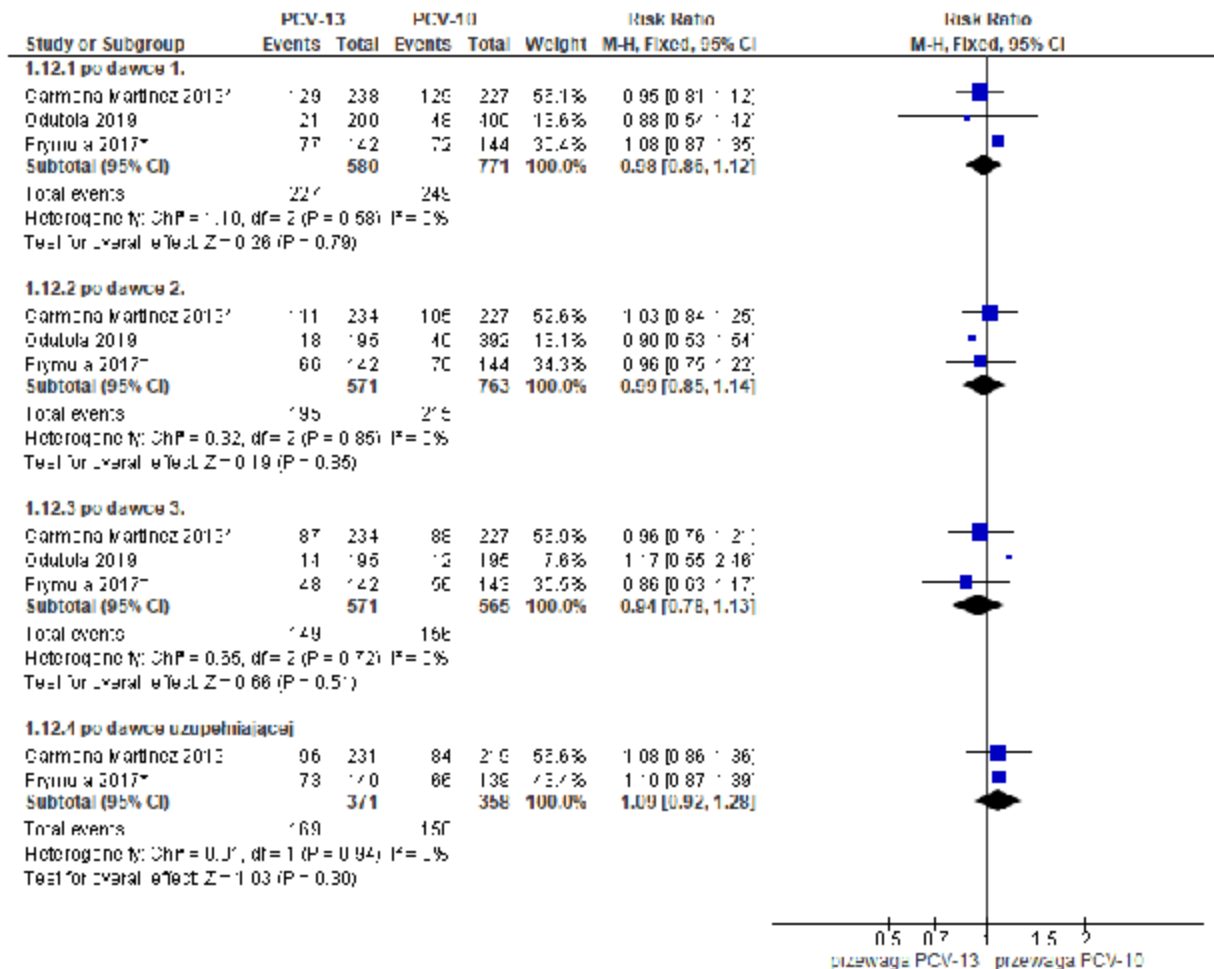
4.1.3. Senność

W **Tab. 13** 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. 21**, **Ryc. 22**).

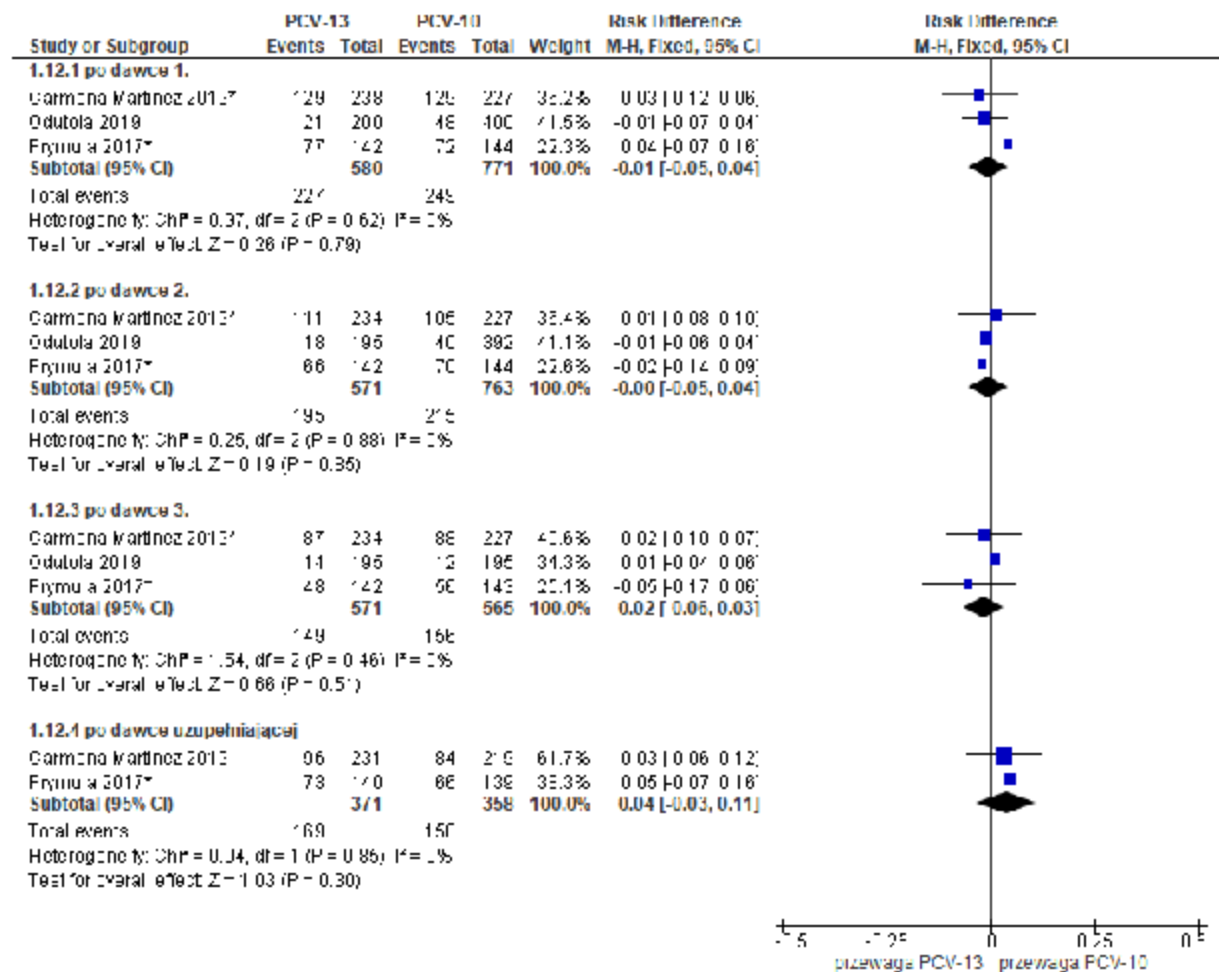
Tab. 13. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: senność. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
po dawce 1.									
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
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
Metaanaliza (fixed effect model)								0,98 (0,86; 1,12); p=0,79	-0,01 (-0,05; 0,04); p=0,79
po dawce 2.									
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
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
Metaanaliza (fixed effect model)								0,99 (0,85; 1,14); p=0,85	-0,00 (-0,05; 0,04); p=0,85
po dawce 3.									
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
Metaanaliza (fixed effect model)								0,94 (0,78; 1,13); p=0,51	-0,02 (-0,06; 0,03); p=0,51
po dawce uzupełniającej									
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
Metaanaliza (fixed effect model)								1,09 (0,92; 1,28); p=0,3	0,04 (-0,03; 0,11); p=0,3
*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. 21. 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. 22. 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

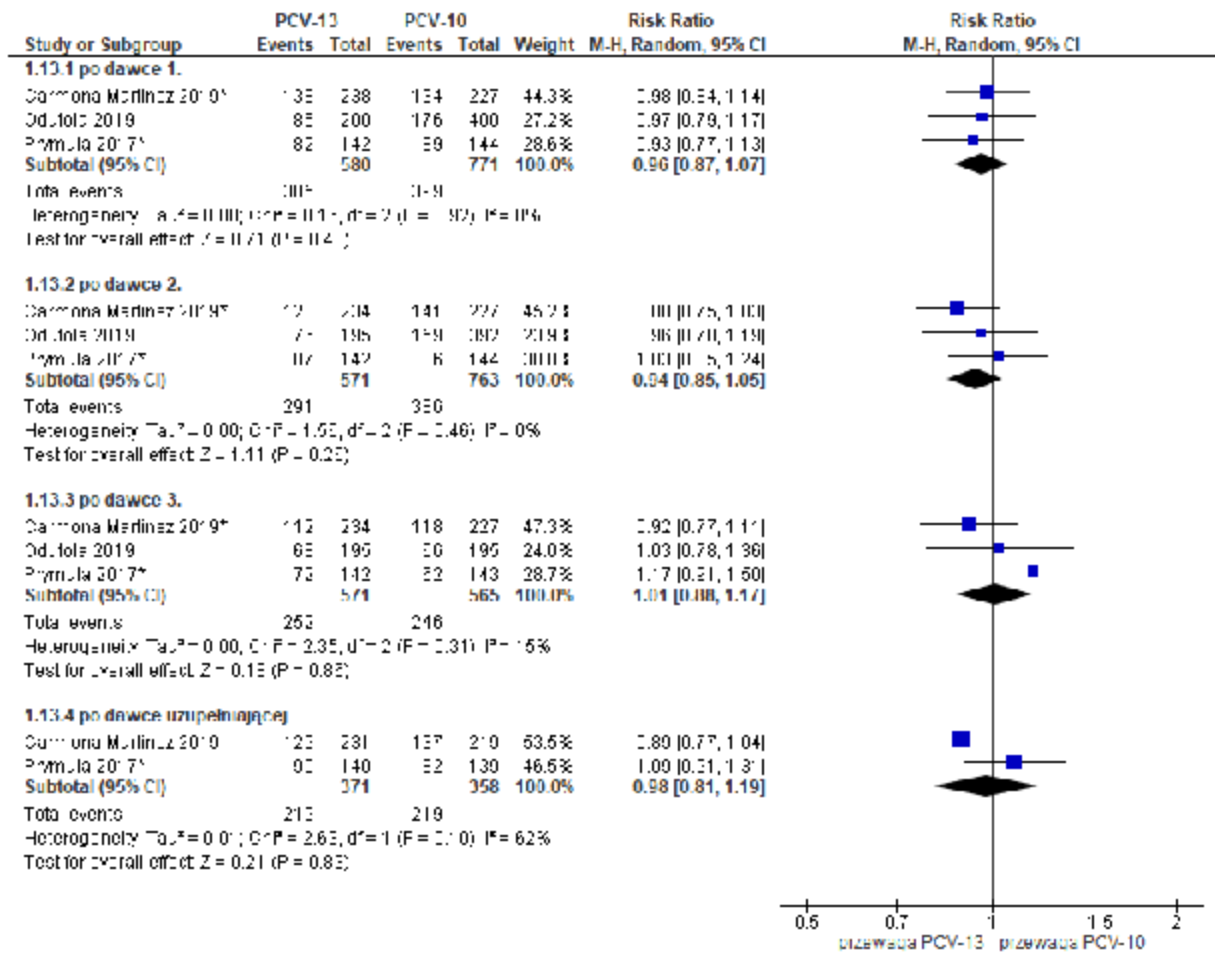
4.1.4. Drażliwość

W **Tab. 14.** 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. 23, Ryc. 24**).

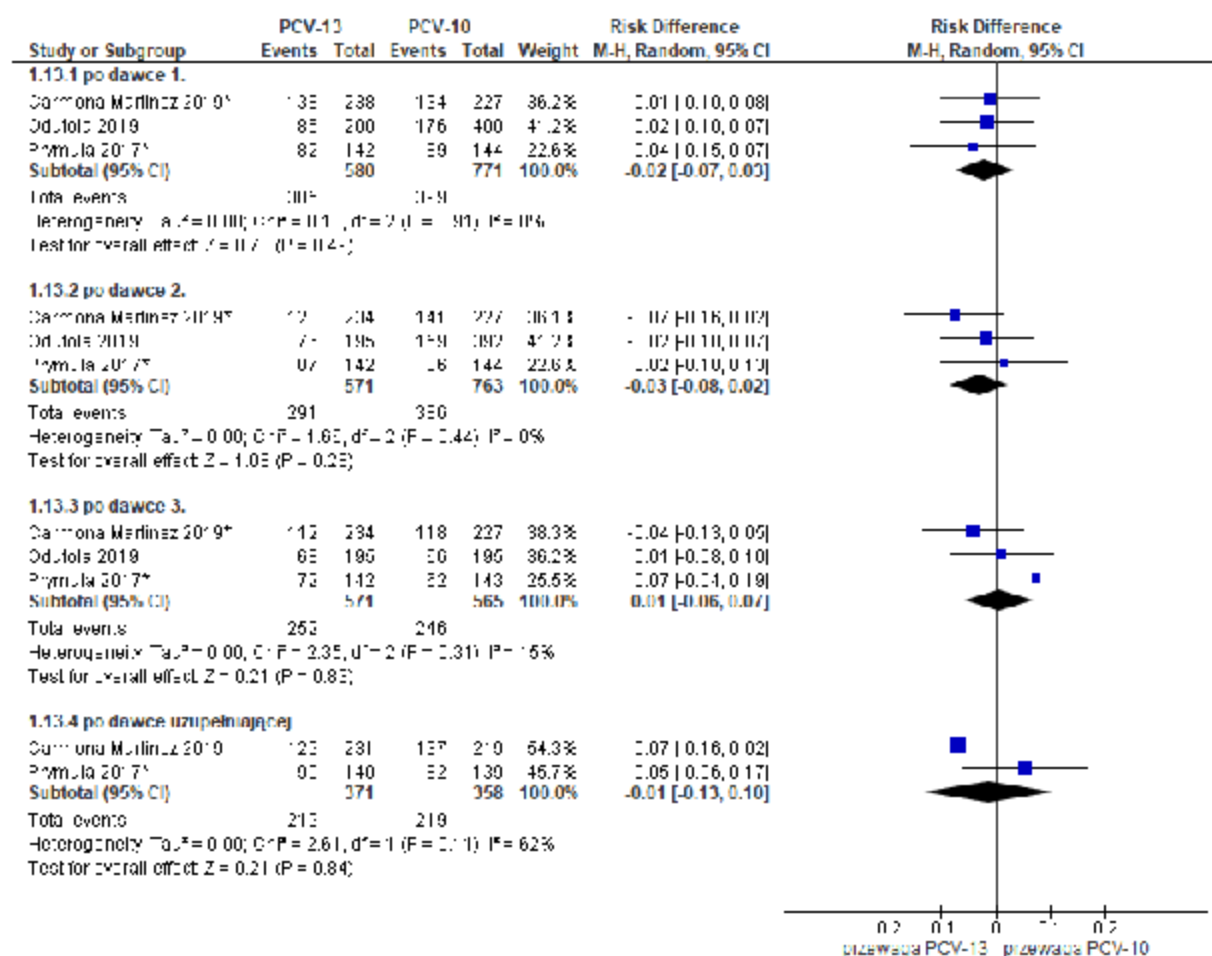
Tab. 14. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: drażliwość. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
po dawce 1.									
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
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
Metaanaliza (random effect model)								0,96 (0,87; 1,07); p=0,48	-0,02 (-0,07; 0,03); p=0,49
po dawce 2.									
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
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
Metaanaliza (random effect model)								0,94 (0,85; 1,05); p=0,26	-0,03 (-0,08; 0,02); p=0,28
po dawce 3.									
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
Metaanaliza (random effect model)								1,01 (0,88; 1,17); p=0,86	0,01 (-0,06; 0,07); p=0,83
po dawce uzupełniającej									
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
Metaanaliza (random effect model)								0,98 (0,81; 1,19); p=0,83	-0,01 (-0,13; 0,10); p=0,84
*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. 23. 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 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658

Ryc. 24. 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 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658

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

4.2.1. Gorączka

W **Tab. 15.** zestawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła gorączka stopnia umiarkowanego lub ciężkiego:

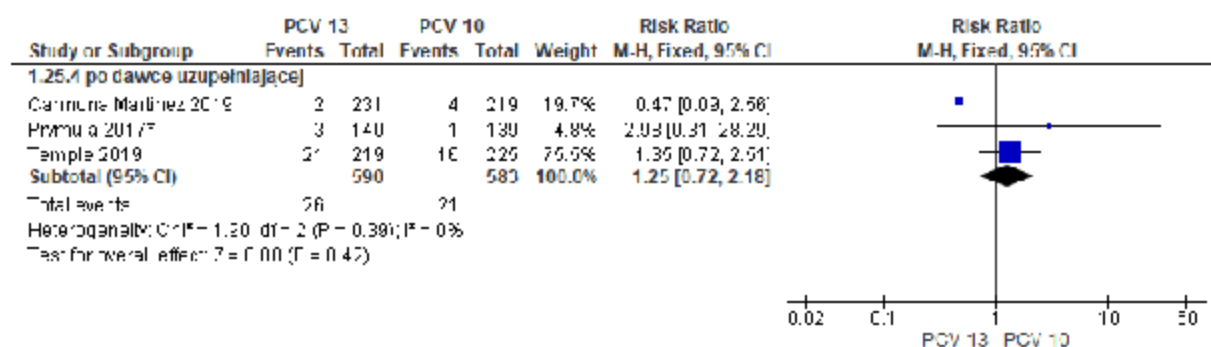
- Carmona Martinez 2019: $>40,0^{\circ}\text{C}$ temperatura w obycie;
- Odutola 2019: $>39,5^{\circ}\text{C}$ temperatura pod pachą;
- Prymula 2017: $>40,0^{\circ}\text{C}$ temperatura w obycie, $>39,5^{\circ}\text{C}$ temperatura pod pachą, w jamie ustnej, uchu;
- Temple 2019: $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ 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. 25, Ryc. 26).

Tab. 15. 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).

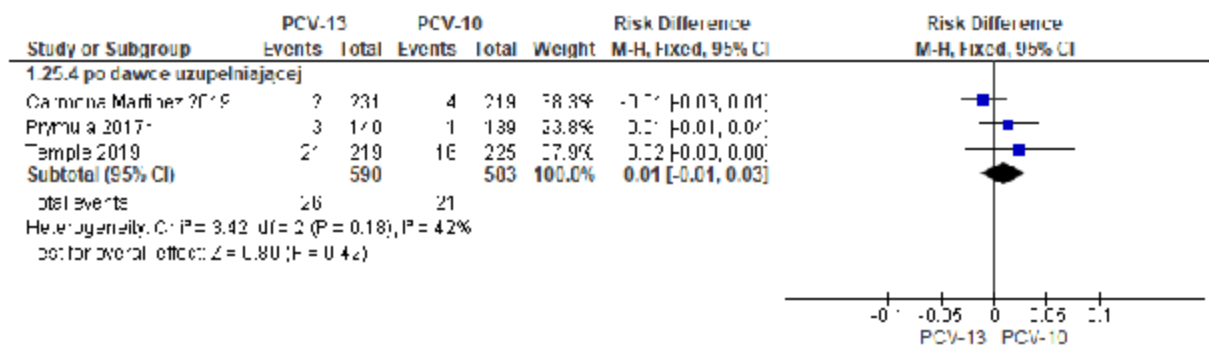
Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
po dawce 1.									
Temple 2019	9	236	3,81	10	237	4,22	1	0,90 (0,37; 2,18) p=0,822	0,00 (-0,04; 0,03) p=0,822
po dawce 2.									
Temple 2019	20	227	8,81	11	235	4,68	0,094	1,88 (0,92; 3,84) p=0,082	0,04 (0,00; 0,09) p=0,077
po dawce uzupełniającej									
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
Metaanaliza (random effect model)								1,25 (0,72; 2,18); p=0,42	0,01 (-0,01; 0,03); p=0,42
*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. 25. 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. 26. 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

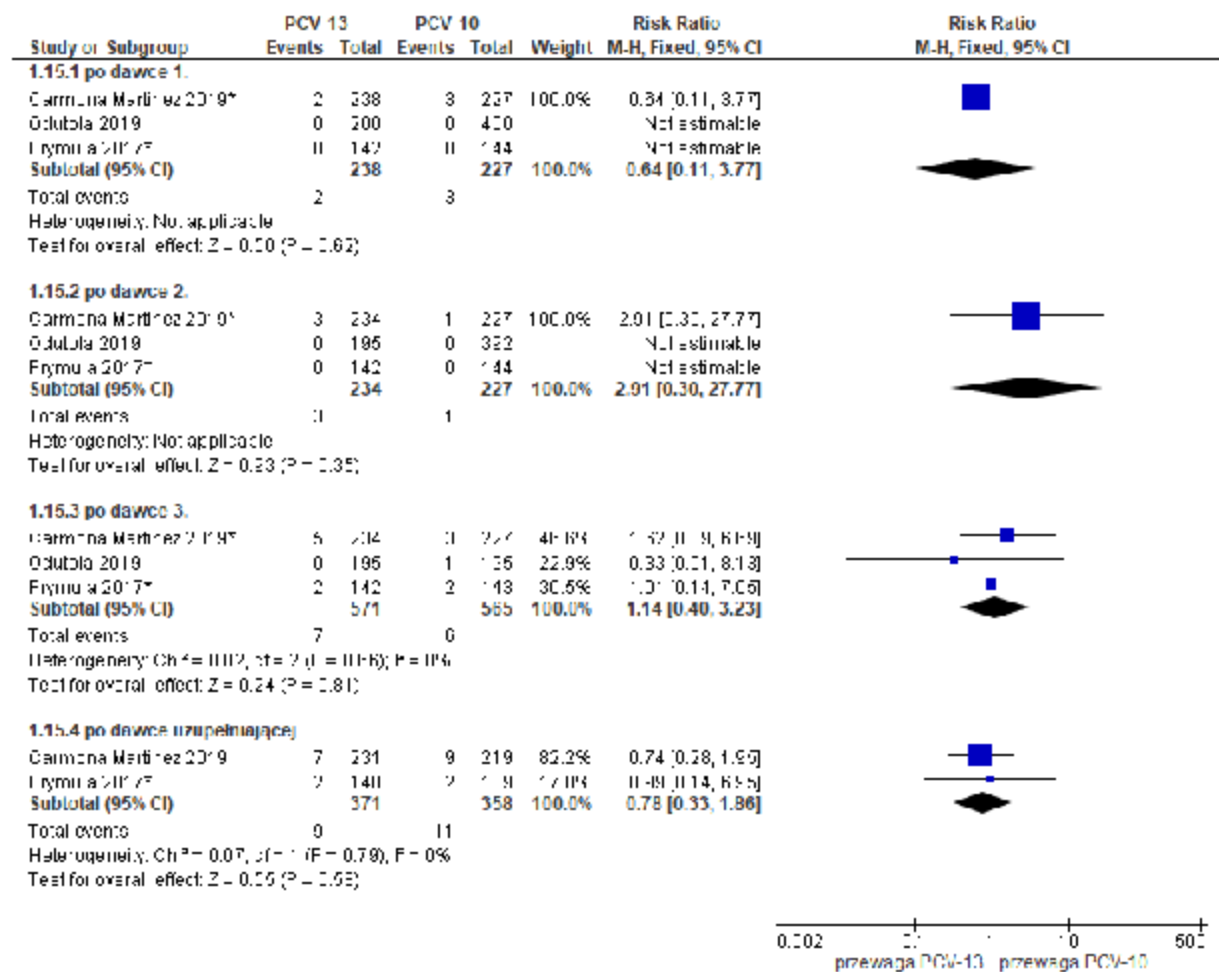
4.2.2. Utrata apetytu

W **Tab. 16.** 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. 27**, **Ryc. 28**).

Tab. 16. 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).

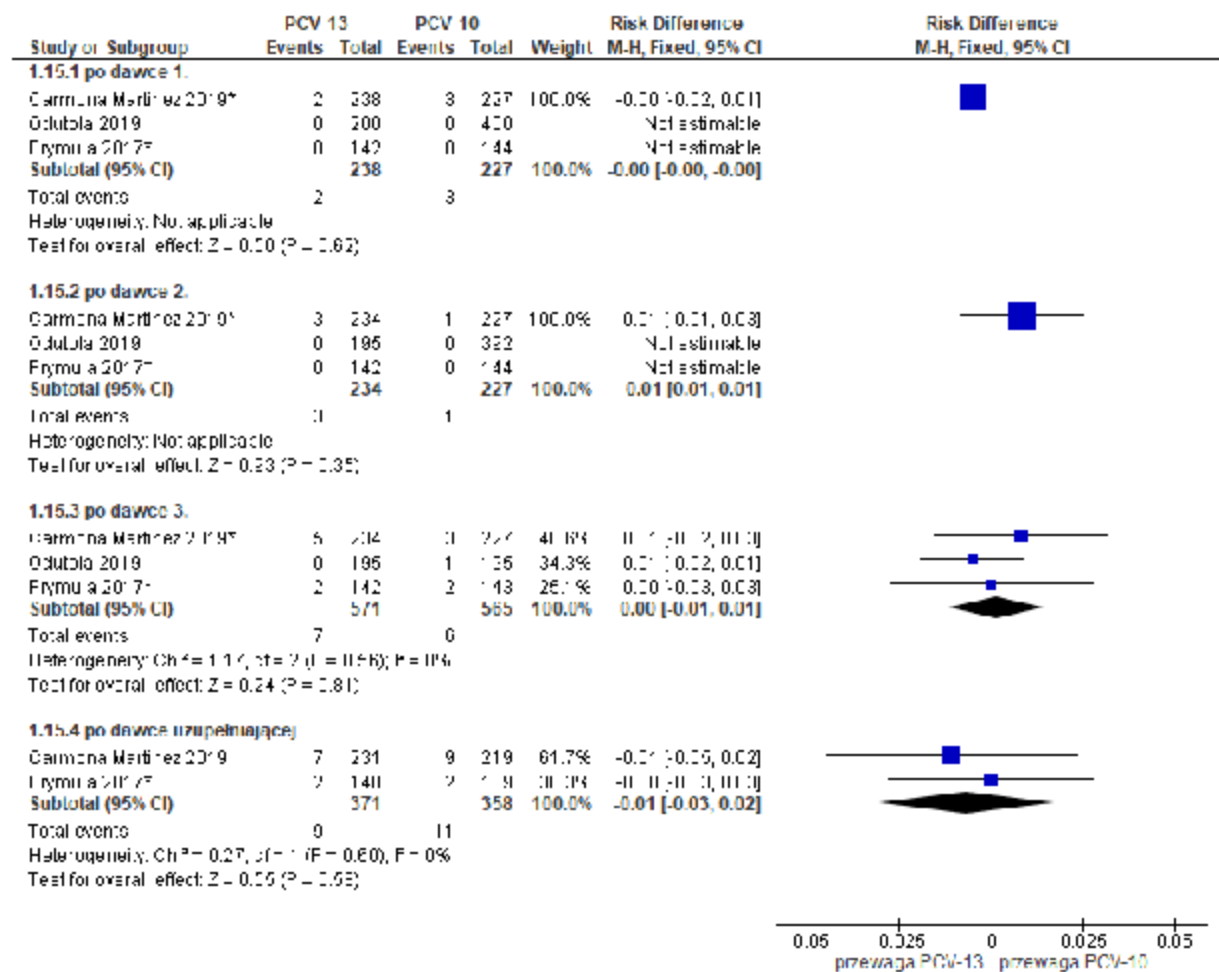
Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
po dawce 1.									
Carmona Martinez 2019*	2	238	0,84	3	227	1,32	0,679	0,64 (0,11; 3,77) p=0,618	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,617
po dawce 2.									
Carmona Martinez 2019*	3	234	1,28	1	227	0,44	0,624	2,91 (0,30; 27,77) p=0,353	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,326
po dawce 3.									
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
Metaanaliza (fixed effect model)								1,14 (0,40; 3,23); p=0,81	0,00 (-0,01; 0,01); p=0,81
Po dawce uzupełniającej									
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
Metaanaliza (fixed effect model)								0,78 (0,33; 1,86); p=0,58	-0,01 (-0,03; 0,02); p=0,58
*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658									

Ryc. 27. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: utratę apetytu 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. 28. 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 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658

4.2.3. Senność

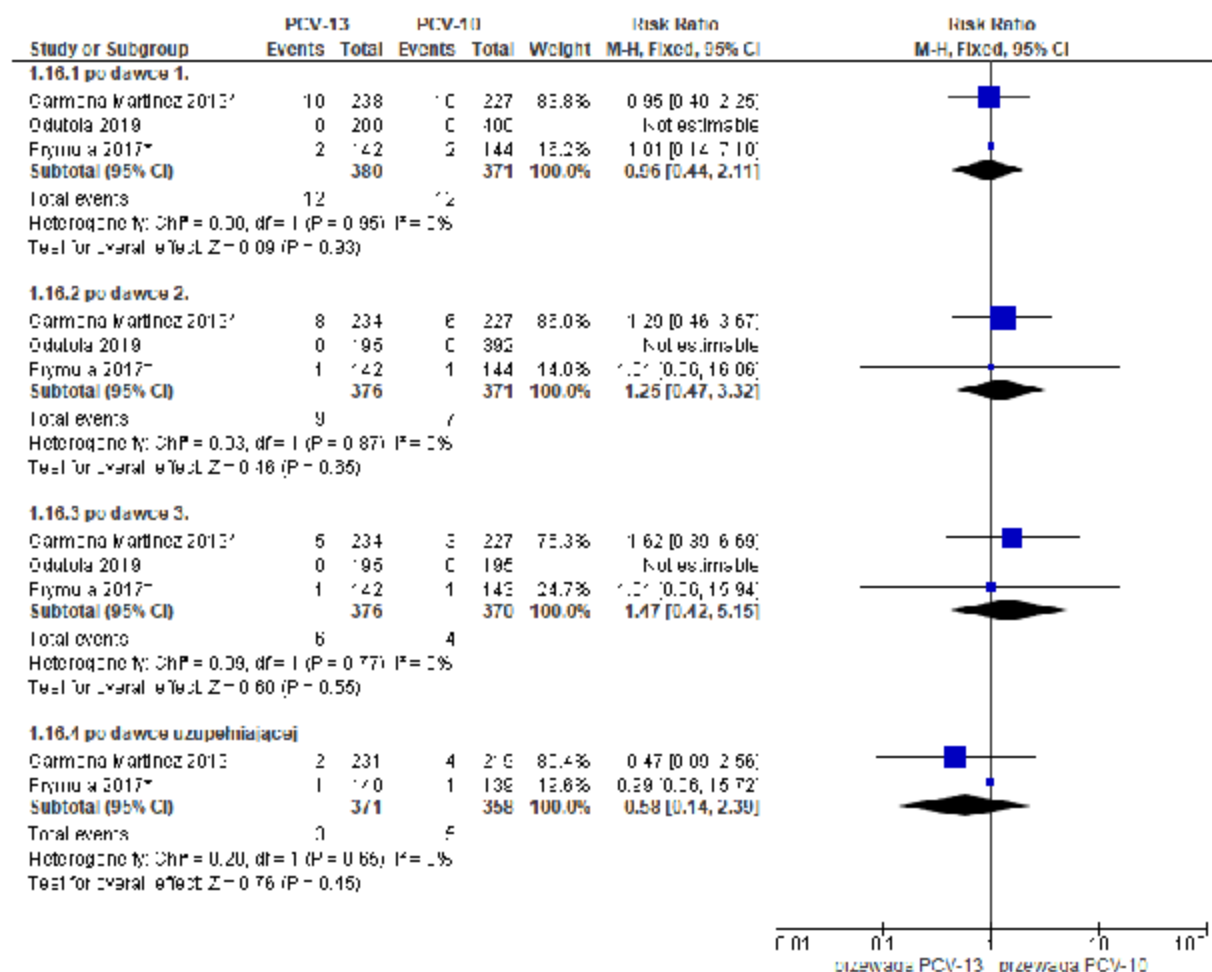
W **Tab. 17** zestawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła senność w zależności od przyjętej dawki szczepionki. Metaanaliza badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pod względem ryzyka wystąpienia senności pomiędzy badanymi grupami po każdej dawce szczepionki (**Ryc. 29, Ryc. 30**).

Tab. 17. 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	%			
po dawce 1.									
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
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
Metaanaliza (fixed effect model)								0,96 (0,44; 2,11); p=0,93	-0,00 (-0,03; 0,02); p=0,93
po dawce 2.									
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
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
Metaanaliza (fixed effect model)								1,25 (0,47; 3,32); p=0,65	0,00 (-0,02; 0,03); p=0,65
po dawce 3.									
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
Metaanaliza (fixed effect model)								1,47 (0,42; 5,15); p=0,55	0,01 (-0,01; 0,02); p=0,55
Po dawce uzupełniającej									
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
Metaanaliza (fixed effect model)								0,58 (0,14; 2,39); p=0,45	-0,01 (-0,02; 0,01); p=0,44

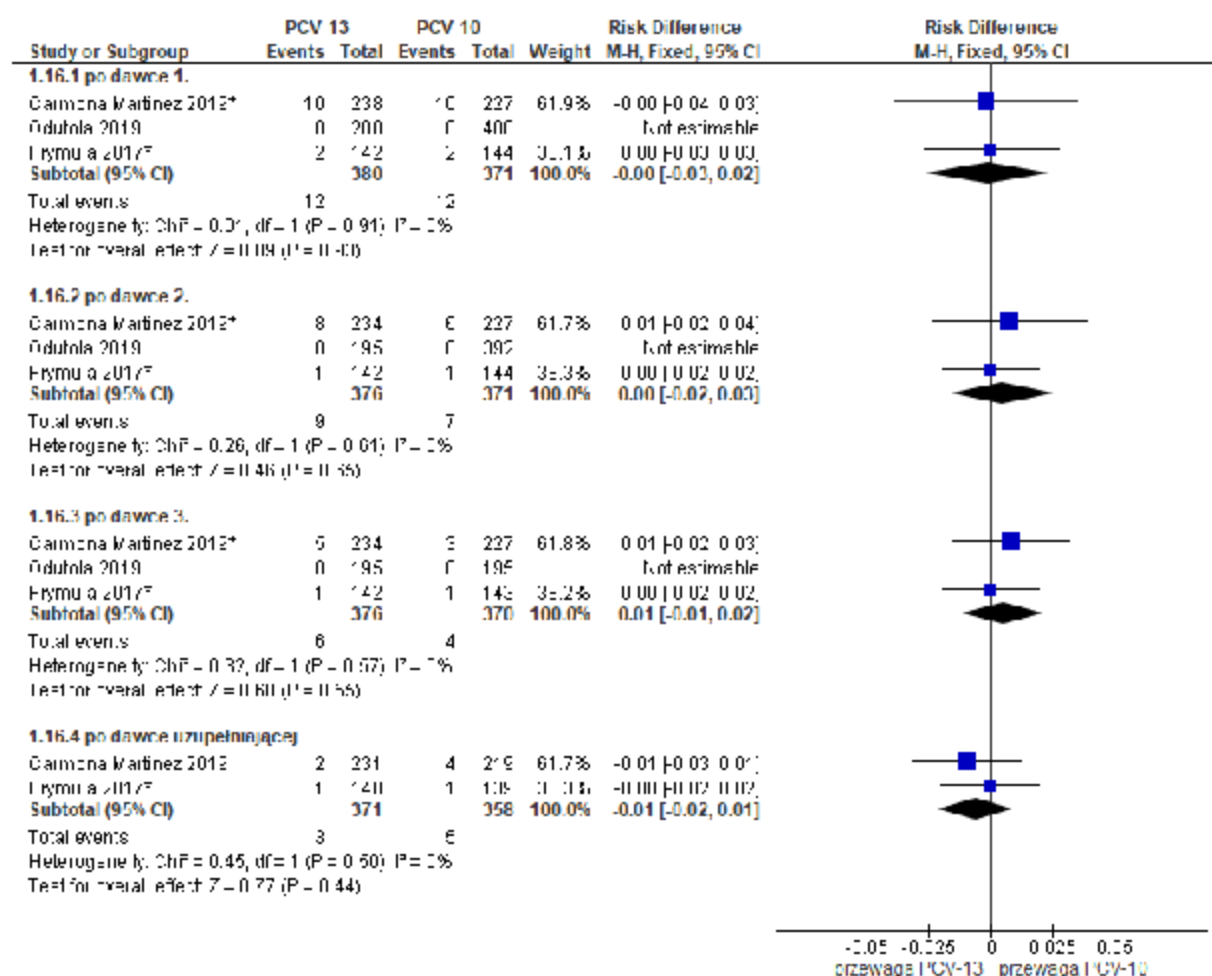
*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658

Ryc. 29. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: senność umiarkowana lub ciężka. 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. 30. 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: Carmona Martínez 2019 NCT01616459; Rymuła 2017 NCT01204658

4.2.4. Drażliwość

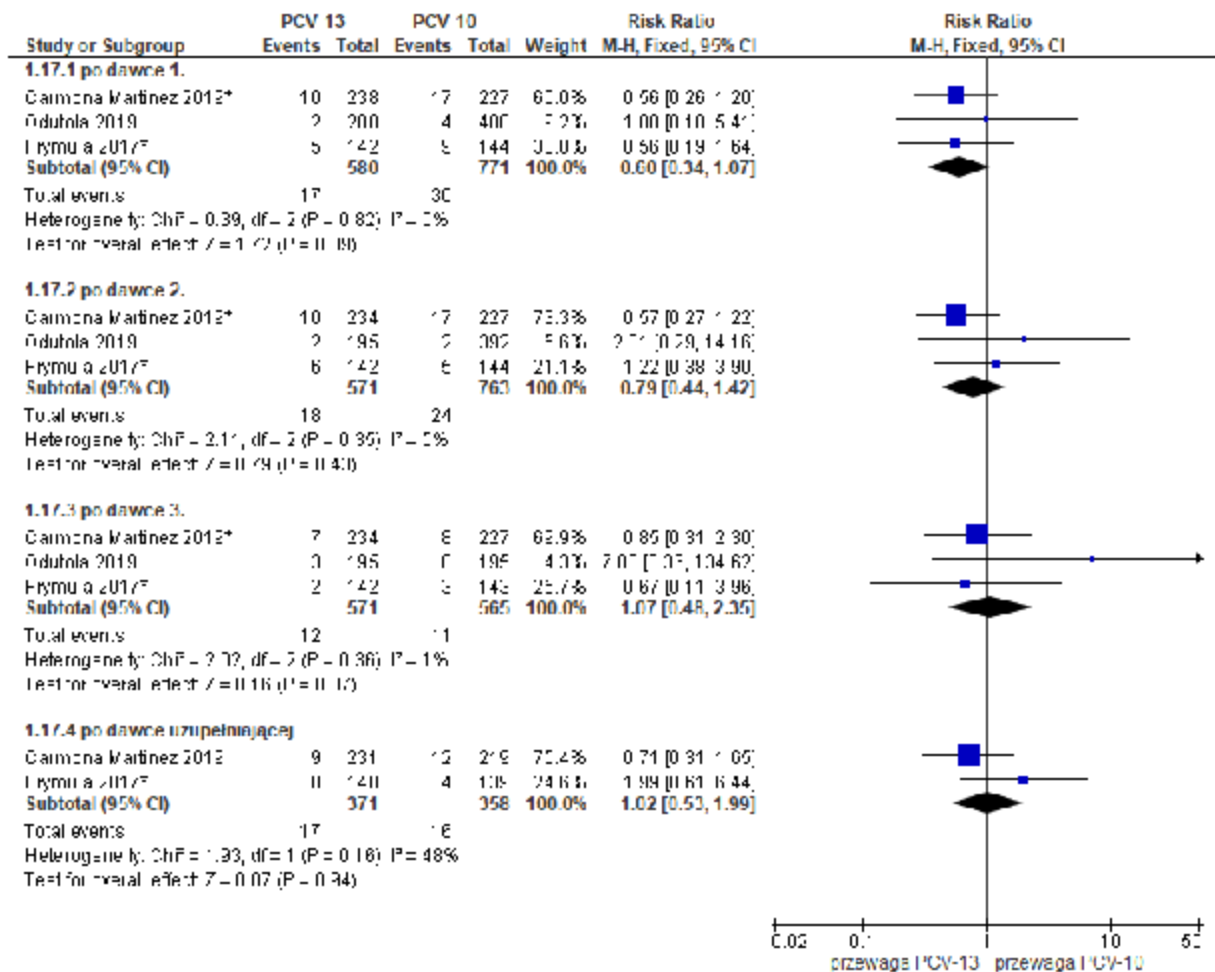
W **Tab. 18.** zestawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła drażliwość w zależności od przyjętej dawki szczepionki.

Metaanaliza badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pod względem ryzyka wystąpienia drażliwości pomiędzy grupą PCV-13 a PCV-10 po każdej dawce szczepionki (**Ryc. 31, Ryc. 32**).

Tab. 18. 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).

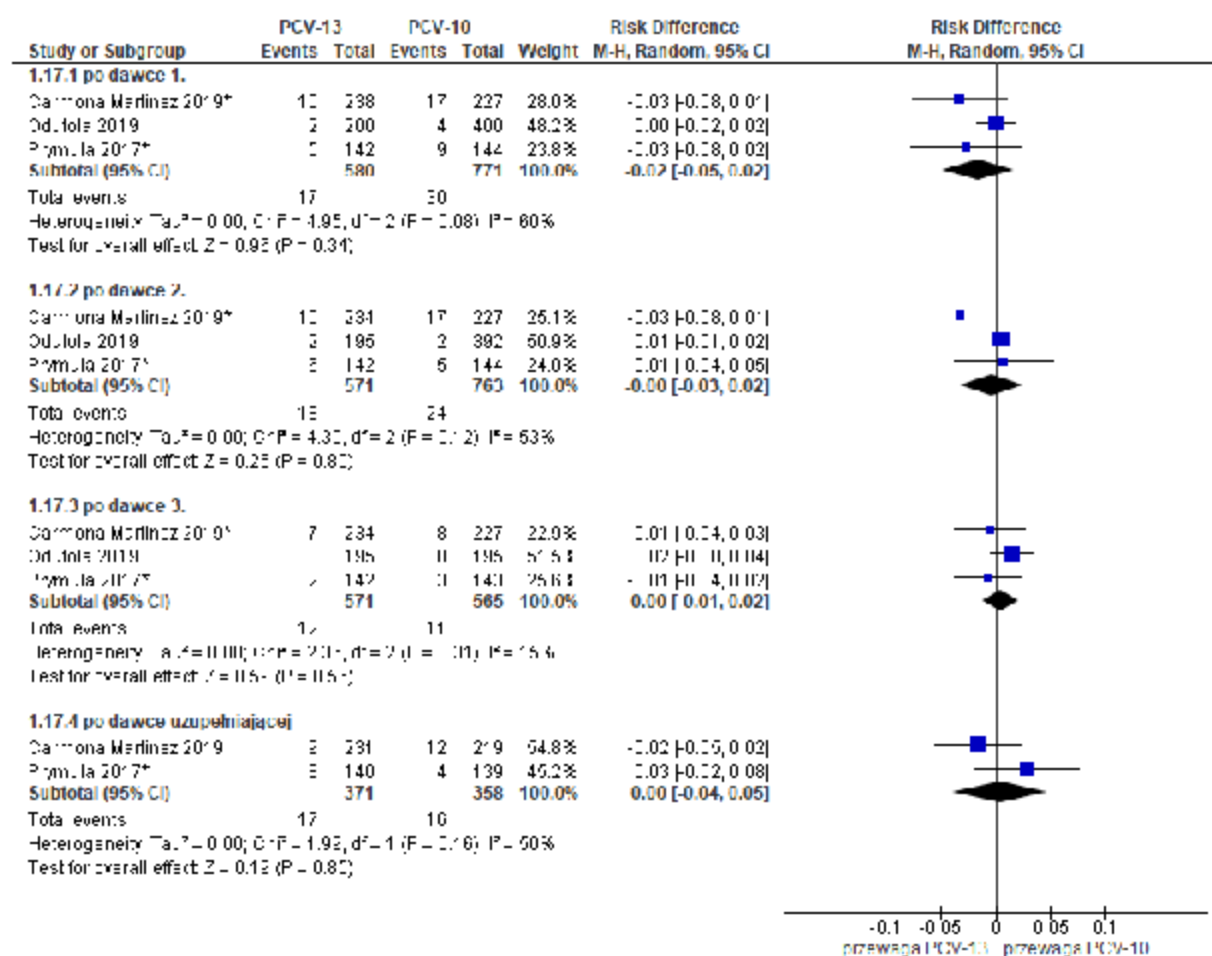
Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
po dawce 1.									
Carmona Martinez 2019*	10	238	4,20	17	227	7,49	0,165	0,56 (0,26; 1,20) p=0,136	-0,03 (-0,08; 0,01) p=0,131
Odutola 2019	2	200	1,00	4**	400**	1,00	1	1,00 (0,18; 5,41) p=1,000	0,00 (-0,02; 0,02) 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
Metaanaliza (fixed (RR)/random (RD) effect model)								0,60 (0,34; 1,07); p=0,09	-0,02 (-0,05; 0,02); p=0,34
po dawce 2.									
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
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
Metaanaliza (fixed (RR)/random (RD) effect model)								0,79 (0,44; 1,42); p=0,43	-0,00 (-0,03; 0,02); p=0,80
po dawce 3.									
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
Metaanaliza (fixed (RR)/random (RD) effect model)								1,07 (0,48; 2,35); p=0,87	0,00 (-0,01; 0,02); p=0,56
po dawce uzupełniającej									
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
Metaanaliza (fixed (RR)/random (RD) effect model)								1,02 (0,53; 1,99); p=0,94	0,00 (-0,04; 0,05); p=0,85
*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. 31. 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. 32. 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 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658

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, Odutola 2019;
- 7 dni (dni 0-6 dni) po podaniu każdej dawki szczepionki w badaniu Prymula 2017.

5.1. Gorączka

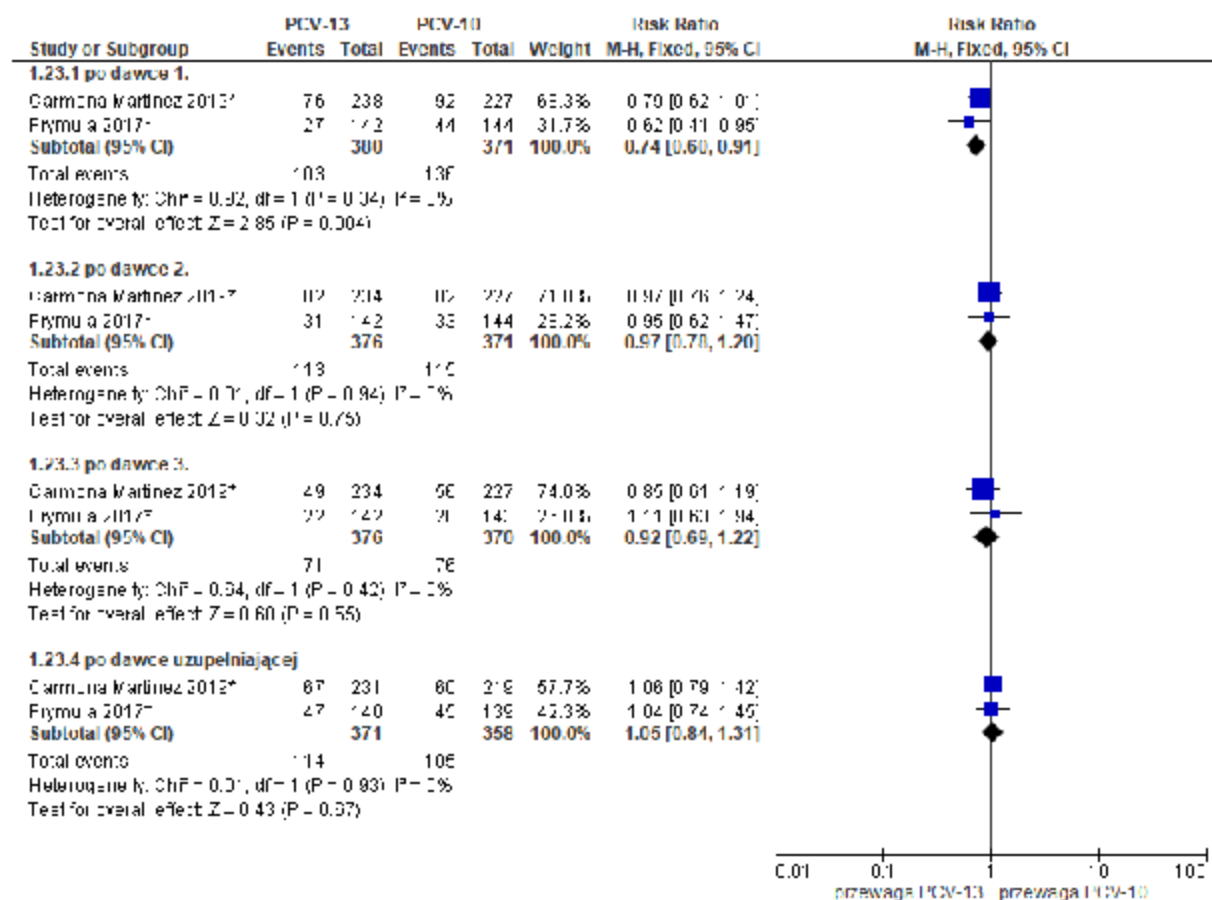
W **Tab. 19** zestawiono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła gorączka związana ze szczepieniem. Metaanaliza badań wykazała znamienne mniejszą częstość występowania gorączki związanej ze szczepieniem w grupie pacjentów stosujących PCV-13 w porównaniu z grupą PCV-10 (RR=0,74 [95% CI: 0,60; 0,91]; $p=0,004$; **Tab. 19**) 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. 33, Ryc. 34**).

Tab. 19. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: gorączka związana ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

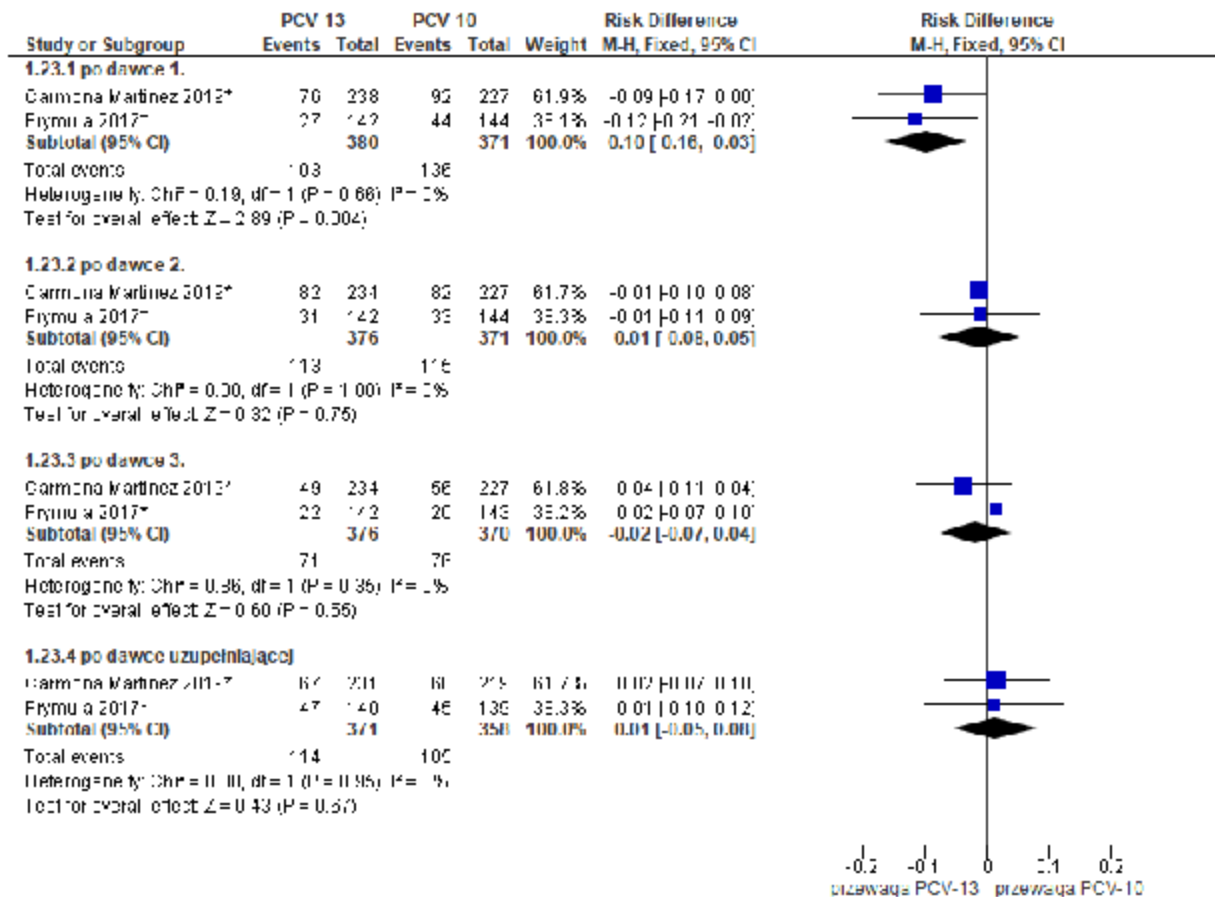
Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
po dawce 1.									
Carmona Martinez 2019*	76	238	31,93	92	227	40,53	0,054	0,79 (0,62; 1,01) p=0,055	-0,09 (-0,17; 0,00) p=0,053
Prymula 2017*	27	142	19,01	44	144	30,56	0,028	0,62 (0,41; 0,95) p=0,027	-0,12 (-0,21; -0,02) p=0,022
Metaanaliza (fixed effect model)								0,74 (0,60; 0,91); p=0,004	-0,10 (-0,16; -0,03); p=0,004
po dawce 2.									
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
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
Metaanaliza (fixed effect model)								0,97 (0,78; 1,20); p=0,75	-0,01 (-0,08; 0,05); p=0,75
po dawce 3.									
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
Metaanaliza (fixed effect model)								0,92 (0,69; 1,22); p=0,55	-0,02 (-0,07; 0,04); p=0,55
Po dawce uzupełniającej									
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
Metaanaliza (fixed effect model)								1,05 (0,84; 1,31); p=0,67	0,01 (-0,05; 0,08); p=0,67
*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658									

Ryc. 33. 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 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658

Ryc. 34. 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; Frymula 2017 NCT01204658

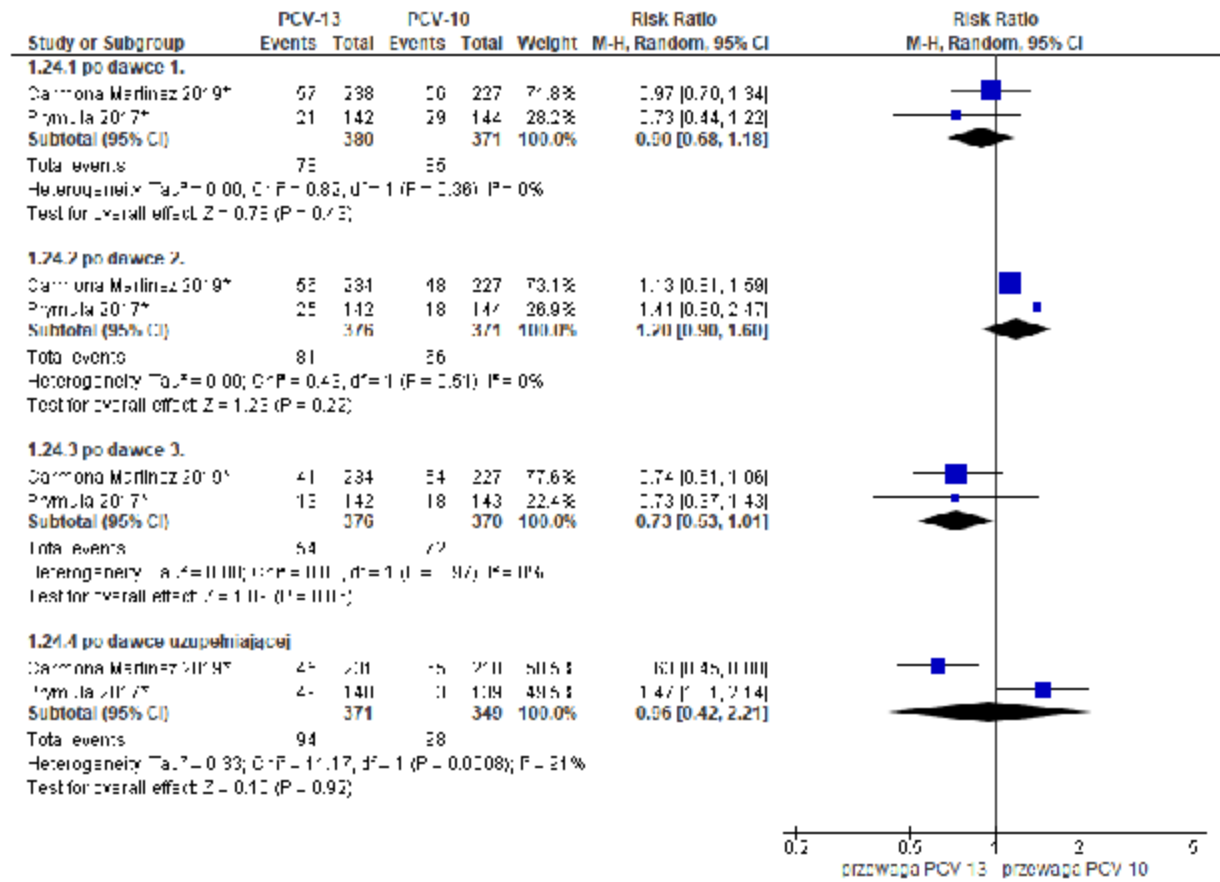
5.2. Utrata apetytu

W **Tab. 20** 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. 35, Ryc. 36**). 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. 20**). Różnica pomiędzy grupami była bliska granicy istotności statystycznej (p=0,06) (**Ryc. 35, Ryc. 36**).

Tab. 20. 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).

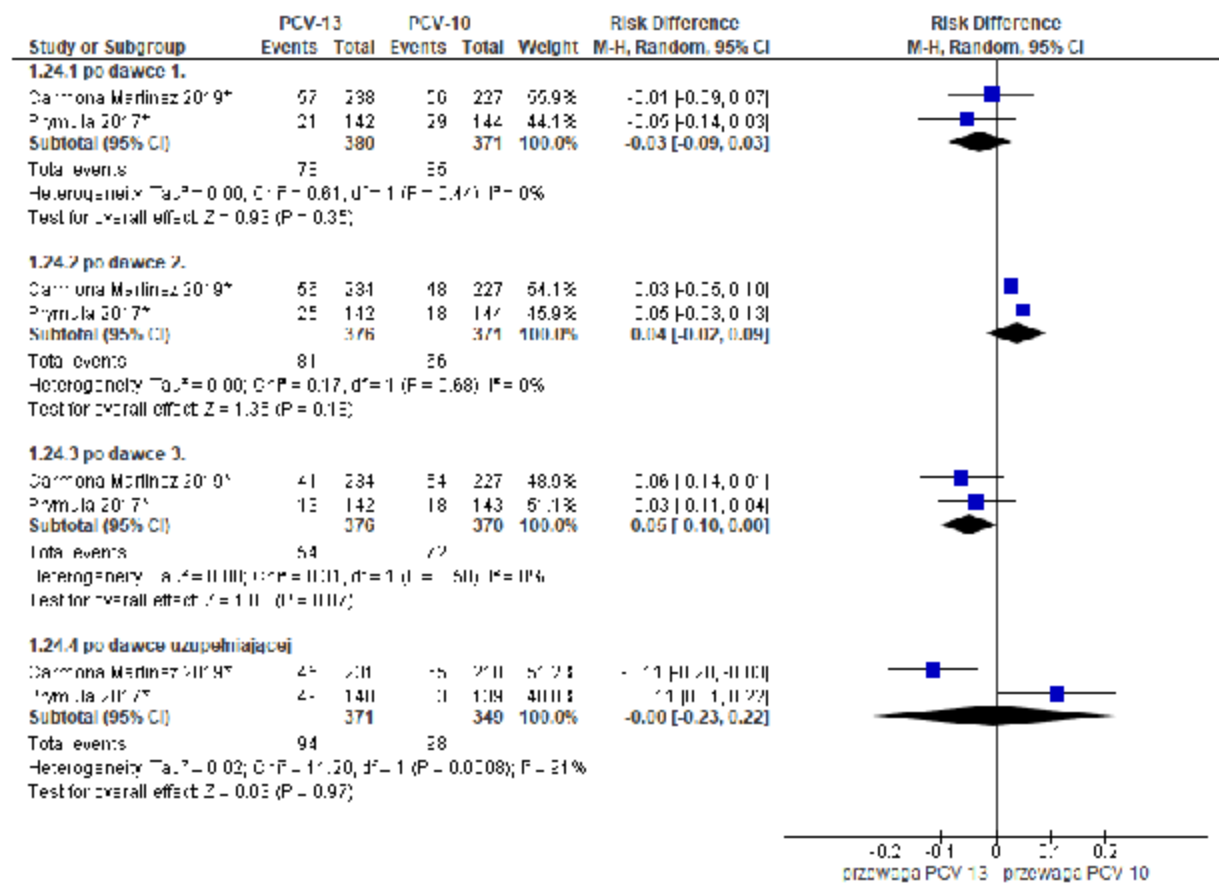
Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
po dawce 1.									
Carmona Martinez 2019*	57	238	23,95	56	227	24,67	0,914	0,97 (0,70; 1,34) p=0,856	-0,01 (-0,09; 0,07) p=0,856
Prymula 2017*	21	142	14,79	29	144	20,14	0,276	0,73 (0,44; 1,22) p=0,237	-0,05 (-0,14; 0,03) p=0,232
Metaanaliza (random effect model)								0,90 (0,68; 1,18); p=0,43	-0,03 (-0,09; 0,03); p=0,35
po dawce 2.									
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
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
Metaanaliza (random effect model)								1,20 (0,90; 1,60); p=0,22	0,04 (-0,02; 0,09); p=0,18
po dawce 3.									
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
Metaanaliza (random effect model)								0,73 (0,53; 1,01); p=0,06	-0,05 (-0,10; 0,00); p=0,07
po dawce uzupełniającej									
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
Metaanaliza (random effect model)								0,96 (0,42; 2,21); p=0,92	-0,00 (-0,23; 0,22); p=0,97
*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658									

Ryc. 35. 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 Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658

Ryc. 36. 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

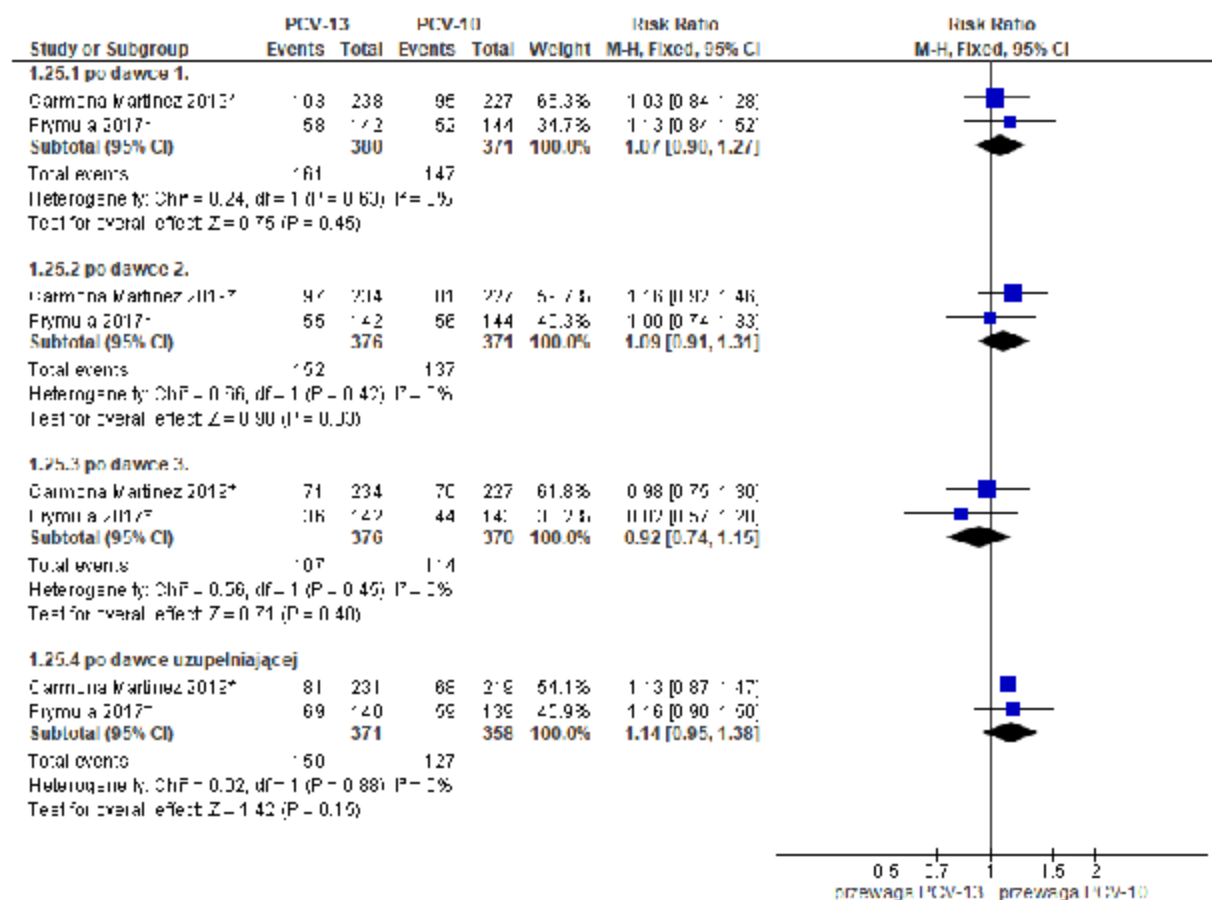
5.3. Senność

W **Tab. 21**, 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. 37**, **Ryc. 38**).

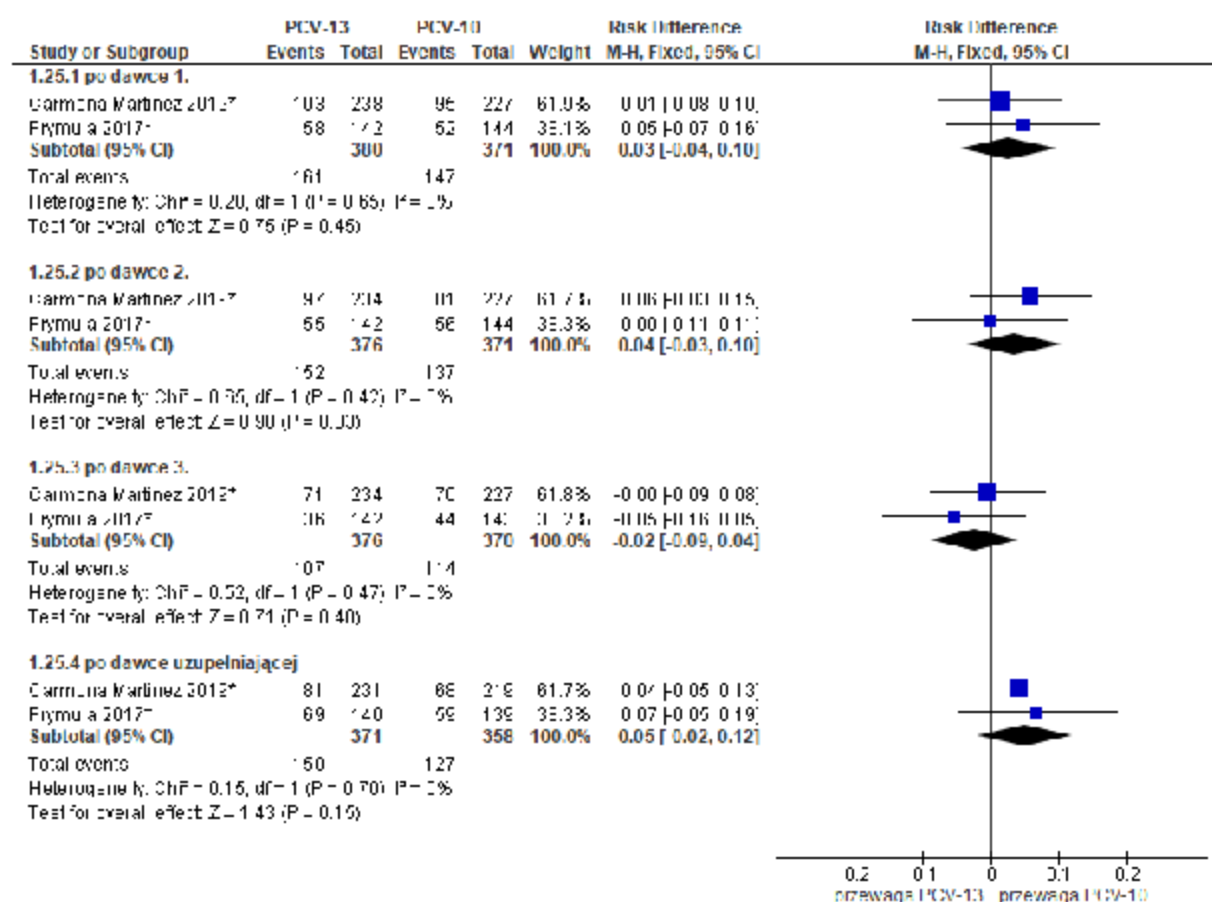
Tab. 21. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: senność związana ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
po dawce 1.									
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
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
Metaanaliza (fixed effect model)								1,07 (0,90; 1,27); p=0,45	0,03 (-0,04; 0,10); p=0,45
po dawce 2.									
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
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
Metaanaliza (fixed effect model)								1,09 (0,91; 1,31); p=0,33	0,04 (-0,03; 0,10); p=0,33
po dawce 3.									
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
Metaanaliza (fixed effect model)								0,92 (0,74; 1,15); p=0,48	-0,02 (-0,09; 0,04); p=0,48
po dawce uzupełniającej									
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
Metaanaliza (fixed effect model)								1,14 (0,95; 1,38); p=0,15	0,05 (-0,02; 0,12); p=0,15
*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: senność 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. 38. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: senność 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

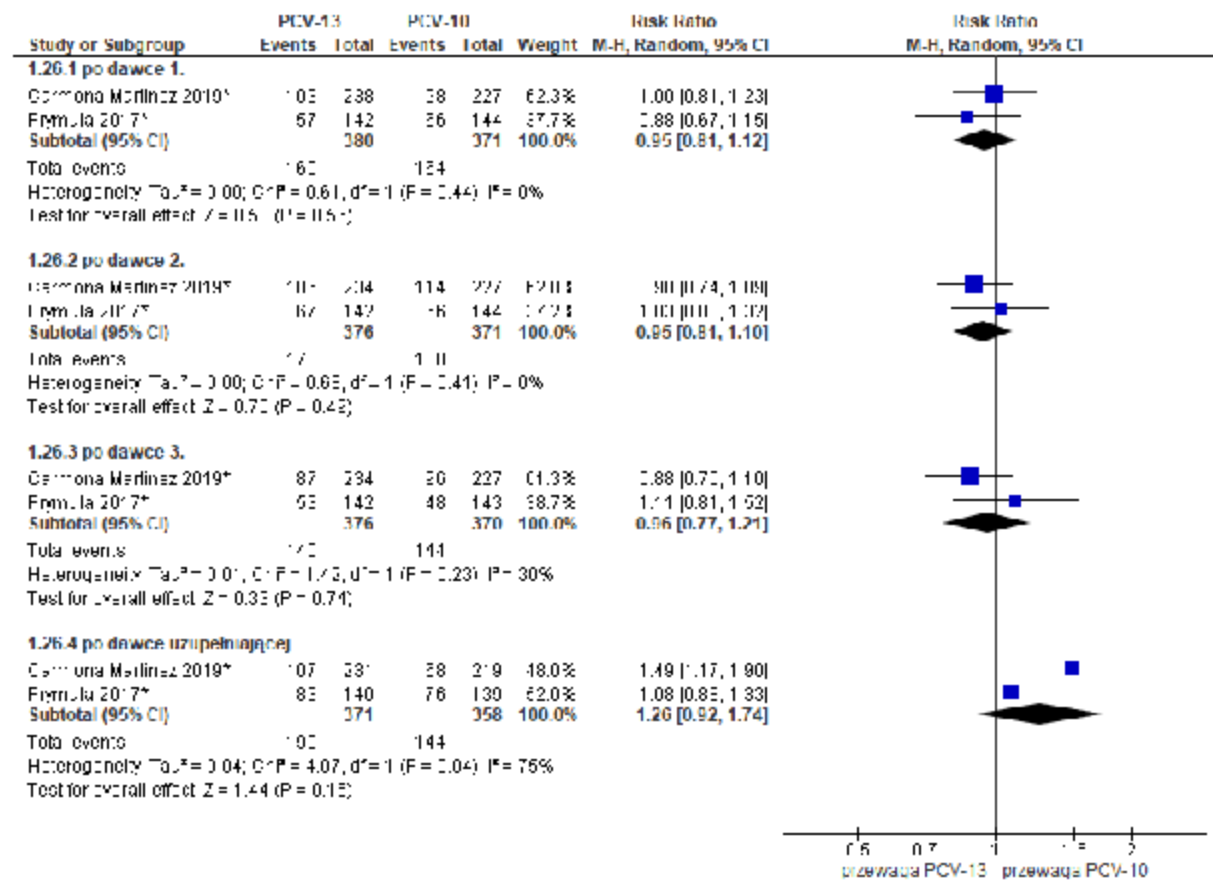
5.4. Drażliwość

W **Tab. 22.** 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. 39**, **Ryc. 40**)

Tab. 22. Uogólnione zdarzenia niepożądane po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: drażliwość związana ze szczepieniem. Miara wyników: ryzyko względne (RR) i różnica ryzyka (RD).

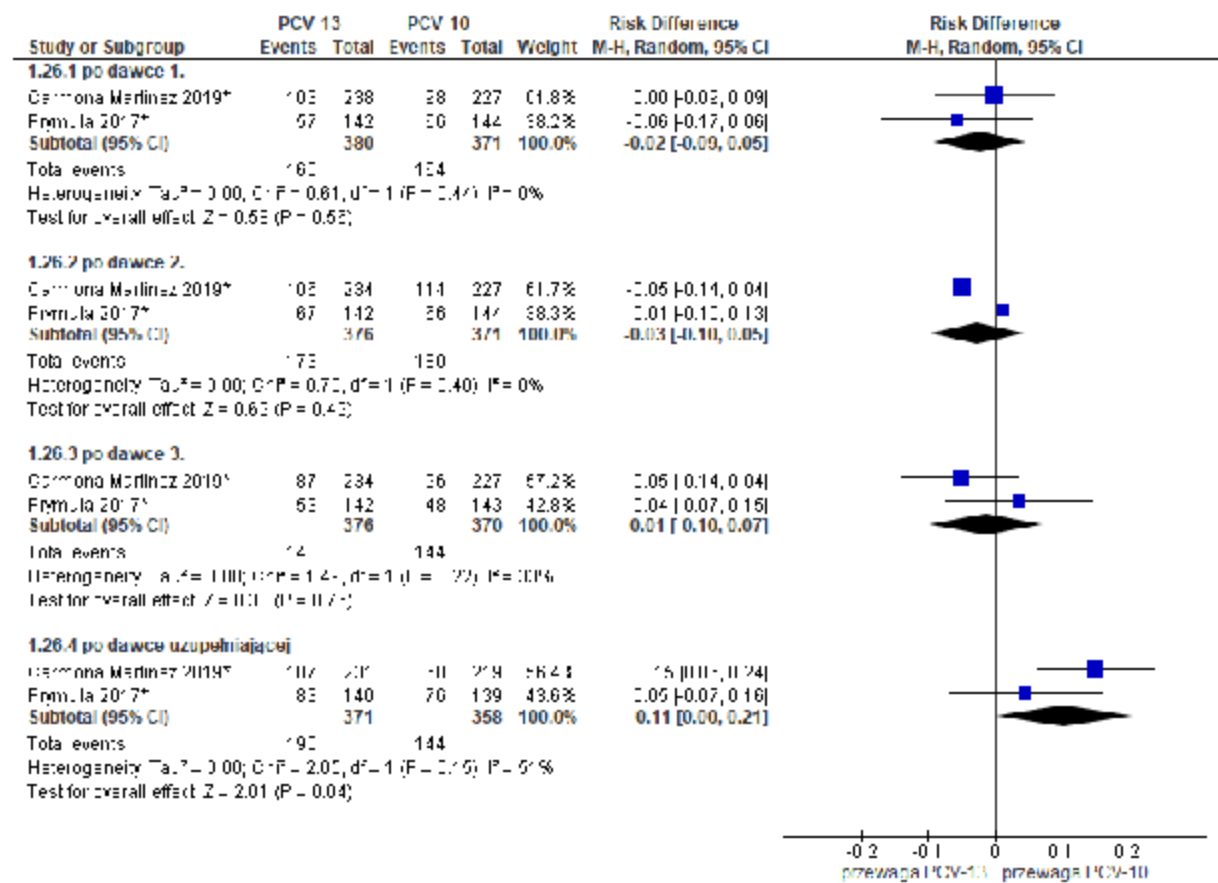
Badanie	PCV-13			PCV-10			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
po dawce 1.									
Carmona Martinez 2019*	103	238	43,28	98	227	43,17	0,982	1,00 (0,81; 1,23) p=0,982	0,00 (-0,09; 0,09) p=0,982
Prymula 2017*	57	142	40,14	66	144	45,83	0,342	0,88 (0,67; 1,15) p=0,332	-0,06 (-0,17; 0,06) p=0,330
Metaanaliza (random effect model)								0,95 (0,81; 1,12); p=0,56	-0,02 (-0,09; 0,05); p=0,56
po dawce 2.									
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
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
Metaanaliza (random effect model)								0,95 (0,81; 1,10); p=0,49	-0,03 (-0,10; 0,05); p=0,49
po dawce 3.									
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
Metaanaliza (random effect model)								0,96 (0,77; 1,21); p=0,74	-0,01 (-0,10; 0,07); p=0,74
Po dawce uzupełniającej									
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
Metaanaliza (random effect model)								1,26 (0,92; 1,74); p=0,15	0,11 (0,00; 0,21); p=0,04
*dane z CT uzupełniono na podstawie wyników opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: Carmona Martinez 2019 NCT01616459; Prymula 2017 NCT01204658									

Ryc. 39. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: drażliwość związana ze szczepieniem. 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. 40. Metaanaliza występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych po podaniu szczepionki PCV-13 vs PCV-10: drażliwość 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

Uwaga AK2

2. uzupełnienia wyników z badania Carmona Martinez 2019 dotyczących miana (GMC) przeciwciał przeciwko serotypowi 3 oraz miana (GMT) przeciwciał przeciwko serotypowi 3, mierzonego w teście OPA, po szczepieniu podstawowym i szczepieniu uzupełniającym, dostępnych na stronie clinicaltrials.gov;

Poniżej przedstawiono wyniki porównania immunogenności dotyczących stężenia (GMC) i miana przeciwciał (GMT) przeciwko serotypowi 3 z uwzględnieniem danych z badania Carmona Martinez 2019, opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov (NCT01616459).

Metaanaliza wyników badań wykazała, że szczepienie PCV-13 w porównaniu z PCV-10 wiązało się z statystycznie istotnie większą wartością GMC miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym oraz miesiąc po szczepieniu uzupełniającym (**Tab. 23, Ryc. 41 i Ryc. 42**). Heterogeniczność metaanaliz dla wartości GMC po szczepieniu podstawowym była znacząca ($I^2=98\%$), jednak w każdym z badań włączonych do metaanalizy wykazano istotną statystycznie przewagę PCV-13 względem PCV-10 (porównaj **Ryc. 41**).

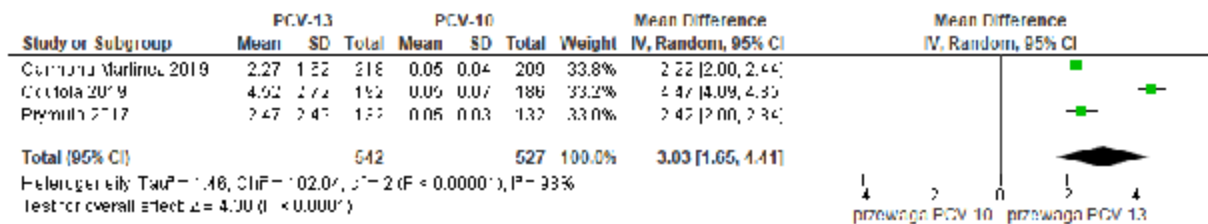
Metaanaliza wyników badań wykazała, że szczepienie PCV-13 w porównaniu z PCV-10 wiązało się z statystycznie istotnie większą wartością GMT przeciwciał, mierzonej testem OPA, zarówno miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym jak i miesiąc po szczepieniu uzupełniającym (**Tab. 24**). Heterogeniczność obu metaanaliz była niska ($I^2=0\%$, **Ryc. 41 i Ryc. 42**).

Zgodnie z uwagą AOTMiT, metaanalizę danych dotyczącą porównania immunogenności PCV-13 z PCV-10 dla schematów 3+1 przeprowadzono wyłącznie na podstawie danych z badań Carmona Martinez 2019 i Prymula 2017, których wyniki opisano w dalszej części niniejszego dokumentu (rozdział „Uwaga AK4”).

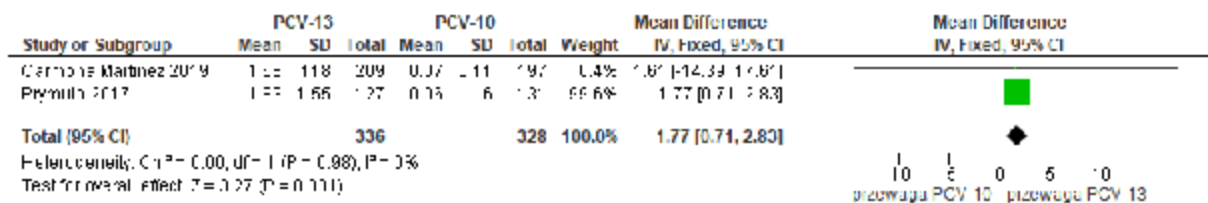
Tab. 23. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypowi 3 *S. pneumoniae* podczas szczepienia w schemacie 3+1.

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		
Miesiąc po szczepieniu podstawowym									
3	Carmona /Martinez 2019	2,27 (2,06; 2,49)	1,62	218	0,05 (0,05; 0,06)	0,04	209	2,22 (2,00; 2,44) p<0,001	3,03 (1,65, 4,41) p<0,001 (random effect model, I²=98%)
	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	
	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	
Miesiąc po dawce uzupełniającej									
3	Carmona /Martinez 2019	1,68 (1,53; 1,85)	1,18	209	0,07 (0,06; 0,09)	0,11	197	1,61 (-14,39; 17,61) p=0,84	1,77 (0,71; 2,83) p=0,001 (fixed effect model, I²<50%)
	Prymula 2017	1,83 (1,58; 2,12)	1,55	127	0,06 (0,05; 0,07)	0,06	131	1,77 (1,50; 2,04) p<0,001	
* oszacowanie własne na podstawie danych z publikacji źródłowych dla poszczególnych badań									

Ryc. 41. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypowi 3 *S. pneumoniae* (średnia różnica, MD).



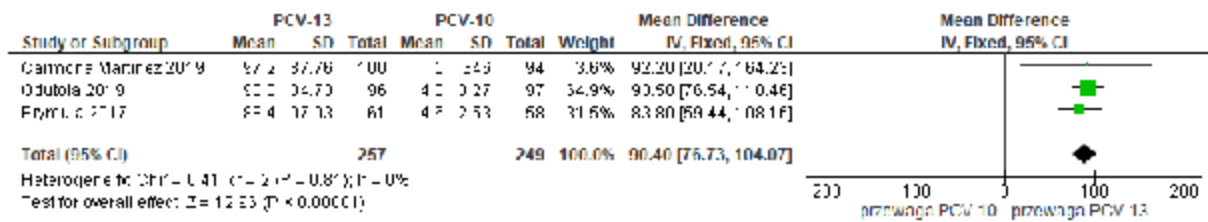
Ryc. 42. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie szczepienia 3+1: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypowi 3 *S. pneumoniae* (średnia różnica, MD).



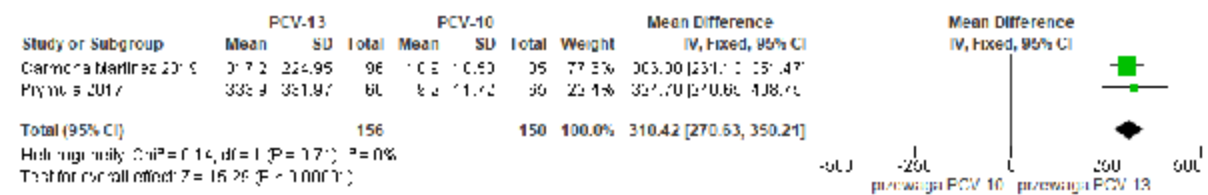
Tab. 24. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10: średnie geometryczne miano (GMT) przeciwciał, mierzonego w teście OPA, przeciwko serotypowi 3 *S. pneumoniae* podczas szczepienia w schemacie 3+1.

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Badanie	PCV-13	SD*	N	PCV-10	SD*	N	MD (95% CI), p-value	Metaanaliza MD (95% CI), p-value
		GMT (95% CI)			GMT (95% CI)				
Miesiąc po szczepieniu podstawowym									
3	Carmona Martinez 2019	97,2 (81,6; 116,0)	87,76	100	5,0 (4,3; 5,7)	3,46	94	92,20 (20,17; 164,23) p=0,01	90,40 (76,73, 104,07) p<0,001 (fixed effect model, I²<50%)
	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	
	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	
Miesiąc po szczepieniu uzupełniającym									
3	Carmona Martinez 2019	317,2 (275,4; 365,4)	224,95	96	10,9 (7,6; 15,5)	18,58	85	306,30 (261,13; 351,47) p<0,001	310,42 (270,63; 350,21) p<0,001 (fixed effect model, I²<50%)
	Prymula 2017	333,9 (260,3; 428,3)	331,97	60	9,2 (6,8; 12,5)	11,72	65	324,70 (240,65; 408,75) p<0,001	
* oszacowanie własne na podstawie danych z publikacji źródłowych dla poszczególnych badań									

Ryc. 43. Metaanaliza immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym: średnie geometryczne miano (GMT) przeciwciał, mierzonego w teście OPA, przeciwko serotypowi 3 *S. pneumoniae* (średnia różnica, MD).



Ryc. 44. 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 serotypowi 3 *S. pneumoniae* (średnia różnica, MD).



Uwaga AK 3

- uzupełniania wartości p-value dla porównań miana (GMT) przeciwciał, mierzonego w teście OPA, względem serotypów szczepionkowych przed szczepieniem uzupełniającym szczepionkami Prevenar13 oraz Synflorix z badania NTR3069, dostępnych w suplemencie do publikacji głównej oraz skorygowania w analizie informacji wskazującej, że wyniki w badaniu NTR3069 dotyczą okresu miesiąc po 3 dawkach szczepienia podstawowego, podczas gdy w publikacji widnieje informacja, że ocena dotyczy okresu przed szczepieniem uzupełniającym (ang. pre-booster);

Uwagę uwzględniono i poniżej zamieszczono stosowne sprostowanie. Opis wyników dotyczących porównania immunogenności PCV-13 względem PCV-10 miesiąc po szczepieniu uzupełniającym pozostaje bez zmian względem złożonej analizy klinicznej.

Immunogenność PCV-13 w porównaniu z PCV-10 w kontrolowanym, nierandomizowanym badaniu klinicznym (dotyczy rozdziału 4.4.1.2 złożonej analizy klinicznej).

W badaniu NTR3069 immunogenność szczepionek przeciwko pneumokokom oceniono w 3 punktach czasowych: przed szczepieniem uzupełniającym (ang. *pre-booster*), tydzień po szczepieniu uzupełniającym oraz miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej. Ocena immunogenności przed szczepieniem uzupełniającym następowała około 7 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia podstawowego.¹ Do analizy włączono wyniki dotyczące immunogenności ocenianej przed szczepieniem uzupełniającym oraz miesiąc po szczepieniu uzupełniającym dla punktów końcowych dotyczących udziału dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał oraz wartości GMC przeciwciał. W odniesieniu do danych dotyczących oceny wartości GMT przeciwciał, w publikacji źródłowej dostępne były wyłącznie dane dotyczące oceny przed szczepieniem uzupełniającym oraz tydzień po szczepieniu uzupełniającym.

W badaniu NTR3069 wykazano, że przed szczepieniem uzupełniającym 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. 25**):

- 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 przed szczepieniem uzupełniającym z udziałem dzieci, u których wystąpiło stężenie ochronne przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym w grupie PCV-13 względem PCV-10 było istotnie mniejsze wobec serotypów:

- 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.

Tab. 25. 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* przed podaniem dawki uzupełniającej (ang. pre-booster).

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	0,73 (0,57; 0,94) p=0,014	-0,25 (-0,43; -0,07) p=0,005
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	0,80 (0,66; 0,98) p=0,028	-0,19 (-0,35; -0,04) p=0,016
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	1,34 (1,06; 1,70) p=0,014	0,22 (0,05; 0,39) p=0,011
23F	17	31	55	47	57	83	0,011	0,67 (0,47; 0,94) p=0,019	-0,28 (-0,48; -0,08) p=0,007
3†	19	31	61	17	57	30	0,006	2,06 (1,26; 3,34) p=0,004	0,31 (0,11; 0,52) p=0,003
6A†	25	31	81	11	57	19	<0,001	4,18 (2,39; 7,30) p<0,001	0,61 (0,44; 0,79) p<0,001
19A†	22	31	71	24	57	42	0,014	1,69 (1,15; 2,46) p=0,007	0,29 (0,08; 0,49) 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

Przed szczepieniem uzupełniającym 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. (Tab. 26):

- 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 przed szczepieniem uzupełniającym.

Tab. 26. 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	
Przed szczepieniem uzupełniającym							
1	0,67 (0,53; 0,86)	0,47	31	1,05 (0,80; 1,36)	1,08	57	-0,38 (-0,70; -0,06) p=0,024
4	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	-0,66 (-0,93; -0,39) p<0,001
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	-0,65 (-0,89; -0,41) p<0,001
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	-0,38 (-0,63; -0,13) p=0,004
19F	1,25 (0,75; 2,11)	1,93	31	0,52 (0,38; 0,71)	0,64	57	0,73 (0,03; 1,43) p=0,044
23F	0,44 (0,26; 0,74)	0,68	31	0,93 (0,66; 1,30)	1,23	57	-0,49 (-0,89; -0,09) p=0,019
3†	0,47 (0,36; 0,60)	0,34	31	0,25 (0,18; 0,33)	0,29	57	0,22 (0,08; 0,36) p=0,003
6A†	0,74 (0,51; 1,08)	0,81	31	0,12 (0,08; 0,18)	0,19	57	0,62 (0,33; 0,91) p<0,001
19A†	0,63 (0,39; 1,01)	0,88	31	0,28 (0,21; 0,37)	0,31	57	0,35 (0,03; 0,67) p=0,035
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
4	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	4,71 (2,16; 7,26) p<0,001
6B	9,98 (8,00; 12,47)	9,26	66	6,97 (5,83; 8,34)	5,20	66	3,01 (0,45; 5,57) p=0,023
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	2,26 (0,02; 4,50) p=0,05

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	
14	13,92 (11,35; 17,07)	11,96	66	7,21 (5,72; 9,10)	7,00	66	6,71 (3,37; 10,05) p<0,001
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	22,28 (15,46; 29,10) p<0,001
23F	12,35 (9,52; 16,03)	13,49	66	7 (5,52; 8,87)	6,94	66	5,35 (1,69; 9,01) p=0,005
3 [‡]	3,86 (3,19; 4,67)	3,07	66	0,44 (0,33; 0,59)	0,54	66	3,42 (2,67; 4,17) p<0,001
6A [‡]	22,36 (18,22; 27,44)	19,15	66	0,75 (0,51; 1,13)	1,28	66	21,61 (16,98; 26,24) p<0,001
19A [‡]	8,9 (6,76; 11,72)	10,28	66	0,79 (0,55; 1,13)	1,20	66	8,11 (5,61; 10,61) p<0,001

* oszacowanie własne na podstawie danych z publikacji źródłowej
[‡] serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13

Średnią geometryczną miana (GMT) opsonofagocytarnego przeciwciał w badaniu NTR3069 oceniano przed szczepieniem uzupełniającym oraz tydzień po szczepieniu uzupełniającym (Tab. 27). W publikacji źródłowej badania NTR3069 nie podano wartości GMT przeciwciał miesiąc po szczepieniu uzupełniającym. **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Ze względu na brak dokładnych danych dotyczących wielkości populacji przed szczepieniem uzupełniającym, 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.

Tab. 27. 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	p-value dla współczynnika GMC (GMC ratio) PCV-13 względem PCV-10 wg publikacji źródłowej
	GMT [$\mu\text{g}/\text{ml}$] (95% CI)	SD*	N	GMT [$\mu\text{g}/\text{ml}$] (95% CI)	SD*	N		
Przed szczepieniem uzupełniającym								
1	4,1 (3,8; 4,5)	na	25-31	4,9 (3,6; 6,8)	na	22-27	na	0,254
4	14 (6,5; 30,0)	na	25-31	27,8 (16,2; 47,7)	na	22-27	na	0,132
5	8 (5,7; 11,4)	na	25-31	8,3 (5,8; 11,9)	na	22-27	na	0,895
6B	18,6 (10,0; 34,8)	na	25-31	112 (54,7; 229,4)	na	22-27	na	<0,001
7F	471,1 (360,1; 616,2)	na	25-31	481,8 (329,2; 705,2)	na	22-27	na	0,920
9V	38 (16,9; 85,6)	na	25-31	22,8 (11,7; 44,5)	na	22-27	na	0,332
14	387,4 (222,6; 674,1)	na	25-31	280,2 (135,1; 581,0)	na	22-27	na	0,464
18C	66,3 (30,6; 143,6)	na	25-31	109,3 (57,3; 208,4)	na	22-27	na	0,323
19F	25,8 (11,8; 56,1)	na	25-31	136,1 (72,7; 254,6)	na	22-27	na	0,001
23F	48,5 (19,1; 123,3)	na	25-31	108,8 (57,6; 205,8)	na	22-27	na	0,157
3*	6,5 (4,8; 8,6)	na	25-31	9,5 (6,2; 14,5)	na	22-27	na	0,117
6A*	175,2 (93,1; 329,7)	na	25-31	61,2 (21,0; 178,2)	na	22-27	na	0,073
19A*	17,8 (8,0; 39,6)	na	25-31	10 (4,9; 20,4)	na	22-27	na	0,280
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	0,408
4	3661 (2465; 5439)	4014,52	28	3427 (2605; 4507)	2521,19	27	234,00 (-1 531,07; 1 999,07) p=0,796	0,780
5	556 (380; 815)	587,19	28	347 (250; 480)	304,88	27	209,00 (-37,03; 455,03) p=0,102	0,060
6B	5173 (3633; 7367)	5040,43	28	4536 (3369; 6107)	3629,35	27	637,00 (-1 678,09; 2 952,09) p=0,592	0,563

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value	p-value dla współczynnika GMC (GMC ratio) PCV-13 względem PCV-10 wg publikacji źródłowej
	GMT [$\mu\text{g}/\text{ml}$] (95% CI)	SD*	N	GMT [$\mu\text{g}/\text{ml}$] (95% CI)	SD*	N		
7F	7850 (5648; 10910)	7103,03	28	5491 (4320; 6979)	3524,64	27	2 359,00 (-588,78; 5 306,78) p=0,123	0,079
9V	6274 (3671; 10725)	9522,00	28	3039 (2062; 4479)	3203,85	27	3 235,00 (-493,23; 6 963,23) p=0,095	0,030
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	0,515
18C	7328 (5349; 10039)	6330,90	28	4839 (3584; 6533)	3909,04	27	2 489,00 (-281,00; 5 259,00) p=0,084	0,056
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	0,300
23F	9002 (6210; 13048)	9230,43	28	4540 (3615; 5701)	2765,10	27	4 462,00 (887,52; 8 036,48) p=0,018	0,002
3 [†]	154 (105; 227)	164,68	28	12 (7; 21)	18,56	27	142,00 (80,60; 203,40) p<0,001	<0,001
6A [‡]	18094 (13293; 24629)	31452,04	28	2888 (1812; 4602)	3698,28	27	15 206,00 (3 472,99; 26 939,01) p=0,014	<0,001
19A [‡]	4516 (3031; 6729)	4991,83	28	285 (139; 585)	591,19	27	4 231,00 (2 368,64; 6 093,36) p<0,001	<0,001

* 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

Podsumowanie wyników końcowych z przeglądu systematycznego (rozdział 6.2.1. złożonej analizy klinicznej)

Immunogenność 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), przed szczepieniem uzupełniającym jak i miesiąc po szczepieniu uzupełniającym. Jednocześnie przed podaniem dawki uzupełniającej w grupie szczepionej PCV-13 względem PCV-10 wystąpiło istotnie mniejszy udział dzieci, u których wystąpiło stężenie ochronne przeciwciał przeciwko serotypom wspólnym 6B, 9V, 23F.

Przed podaniem dawki uzupełniającej 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 przed podaniem dawki uzupełniającej 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 wspólnego dla obu szczepionek tj. 23F i serotypom zawartych wyłącznie w PCV-13 (3, 6A i 19A).

Uwaga AK4

4. oceny możliwości przeprowadzania metaanalizy danych dotyczących immunogenności oraz bezpieczeństwa wyłącznie z badań Carmona Martinez 2019 oraz Prymula 2017,

z uwagi na dużą heterogeniczność części metaanaliz dotyczących zastosowania schematu szczepienia 3+1 z uwzględnieniem badania Oduola 2019, oraz wykonanie stosowanych obliczeń, w przypadku uznania go za zasadne bądź przedstawienie stosowanej argumentacji przeciwko takiemu podejściu;

Badania Carmona Martinez 2019 i Prymula 2017 przeprowadzono w populacji dzieci europejskiej podczas gdy badanie Oduola 2019 dotyczyło dzieci pochodzących z Afryki (Gambia) co mogło być główną przyczyną dużej heterogeniczności części metaanaliz, zwłaszcza punktów końcowych dotyczących średniej geometrycznej stężenia (GMC) oraz miana (GMT) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym. Tym samym zasadne jest przeprowadzenie metaanaliz wyłącznie na podstawie badań Carmona Martinez 2019 i Prymula 2017, których wyniki zaprezentowano poniżej.

W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa większość metaanaliz uwzględniających wyniki z badania Oduola 2019 charakteryzowała się niską lub umiarkowaną różnorodnością, wobec czego dane analizowano łącznie dla wszystkich badań.

Na podstawie wyników metaanaliz przeprowadzonych wyłącznie na danych z badań Carmona Martinez 2019 i Prymula 2017 wykazano, że miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym w grupie PCV-13 w porównaniu z PCV-10:

- wartość GMC przeciwciał była istotnie większa względem dziesięciu serotypów (w tym serotypów 3, 6A i 19A) oraz istotnie mniejsza wobec jednego serotypu (**Tab. 28**);
- wartość GMT przeciwciał, mierzonego testem OPA, była statystycznie istotnie większa wobec siedmiu serotypów (w tym serotypów 3, 6A i 19A) oraz istotnie statystycznie mniejsza względem jednego serotypu (**Tab. 29**);
- odsetek dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ($\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) był statystycznie istotnie większy wobec pięciu serotypów (w tym serotypów 3, 6A i 19A; **Tab. 30**);
- odsetek dzieci z mianem przeciwciał $\geq 1:8$, mierzonego w teście OPA, był statystycznie istotnie większy wobec trzech serotypów (w tym serotypów 3 i 6A; **Tab. 31**).

Heterogeniczność metaanaliz dla większości porównań była niska lub umiarkowana. Ponadto nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy immunogennością PCV-13 a PCV-10 miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym.

Wyniki metaanaliz dotyczących porównania immunogenności PCV-13 względem PCV-10 miesiąc po dawce uzupełniającej w schemacie 3+1 po wykluczeniu badania Oduola 2019 pozostają bez zmian względem złożonej analizy klinicznej. W badaniu Oduola 2019 nie stosowano bowiem dawki uzupełniającej.

Wyniki badania Odutola 2019 były zgodne z wynikami badań przeprowadzonych w populacji europejskiej i wskazywały, że miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym w grupie PCV-13 w porównaniu z PCV-10:

- wartość GMC przeciwciał była istotnie większa względem dziewięciu serotypów (w tym serotypów 3, 6A i 19A) oraz istotnie mniejsza wobec jednego serotypu (Tab. 32);
- wartość GMT przeciwciał, mierzonego testem OPA, była statystycznie istotnie większa wobec siedmiu serotypów (w tym serotypów 3, 6A i 19A) oraz istotnie statystycznie mniejsza względem dwóch serotypów (Tab. 33);
- odsetek dzieci z ochronnym stężeniem przeciwciał ($\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) był statystycznie istotnie większy wobec sześciu serotypów (w tym serotypów 3, 6A i 19A; Tab. 34)
- odsetek dzieci z mianem przeciwciał $\geq 1:8$, mierzonego w teście OPA, był statystycznie istotnie większy wobec trzech serotypów (serotypów 3, 6A i 19A, **Tab. 35**).

Ponadto nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy immunogennością PCV-13 a PCV-10 miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym.

Tab. 28. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym na podstawie badań Carmona Martinez 2019 i Prymula 2017.

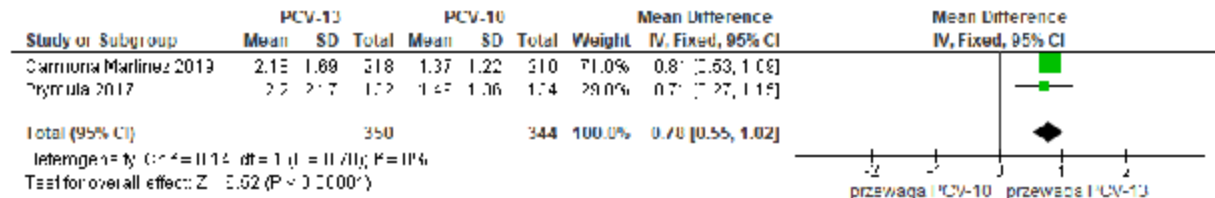
Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Badanie	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value	Metaanaliza MD (95% CI), p-value
		GMC [$\mu\text{g}/\text{ml}$] (95% CI)	SD*	N	GMC [$\mu\text{g}/\text{ml}$] (95% CI)	SD*	N		
1	Carmona Martinez 2019	2,18 (1,97; 2,42)	1,69	218	1,37 (1,21; 1,54)	1,22	210	0,81 (0,53; 1,09) p<0,001	0,78 (0,55; 1,02) p<0,001 (<i>fixed effect model</i> , I ² <50%)
	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†	Carmona Martinez 2019**	2,27 (2,06; 2,49)	1,62	218	0,05 (0,05; 0,06)	0,04	209	2,22 (2,00; 2,44) p<0,001	2,26 (2,07; 2,45) p<0,001 (<i>fixed effect model</i> , I ² <50%)
	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	1,77 (0,45; 3,09) p=0,008 (<i>random effect model</i> , I ² =89%)
	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	1,03 (-0,01; 2,07) p=0,05 (<i>random effect model</i> , I ² =68%)
	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	1,93 (1,72; 2,15) p<0,001 (<i>fixed effect model</i> , I ² <50%)
	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	
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	0,03 (-0,06; 0,12) p=0,50 (<i>fixed effect model</i> , I ² <50%)
	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	0,89 (0,59; 1,20) p<0,001 (<i>fixed effect model</i> , I ² <50%)
	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	

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	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	0,64 (0,14; 1,13) p=0,01 (<i>random effect model</i> , I ² =68%)
	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	0,09 (-0,52; 0,70) p=0,77 (<i>fixed effect model</i> , I ² <50%)
	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	0,42 (0,02; 0,82) p=0,04 (<i>fixed effect model</i> , I ² <50%)
	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	2,53 (2,27; 2,78) p<0,001 (<i>fixed effect model</i> , I ² <50%)
	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	0,72 (-1,26; -0,19) p=0,008 (<i>fixed effect model</i> , I ² <50%)
	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	0,85 (0,64; 1,07) p<0,001 (<i>fixed effect model</i> , I ² <50%)
	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	

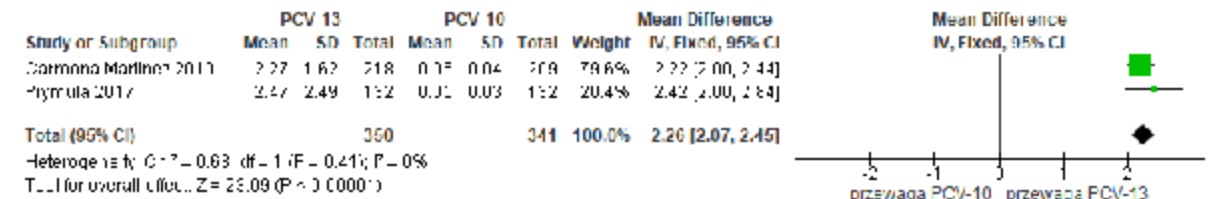
* oszacowanie własne na podstawie danych z publikacji źródłowych dla poszczególnych badań
** uzupełniono na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov, dotyczących wyników badania Carmona Martinez 2019 (NCT01616459)
† serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13

Ryc. 45. 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).

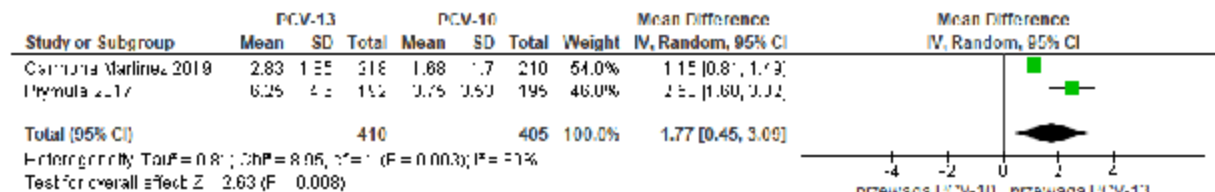
Serotyp 1



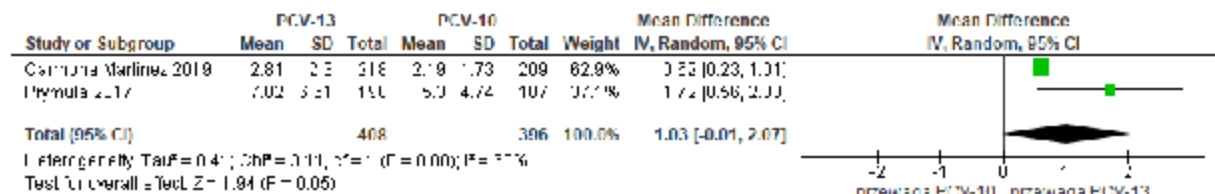
Serotyp 3



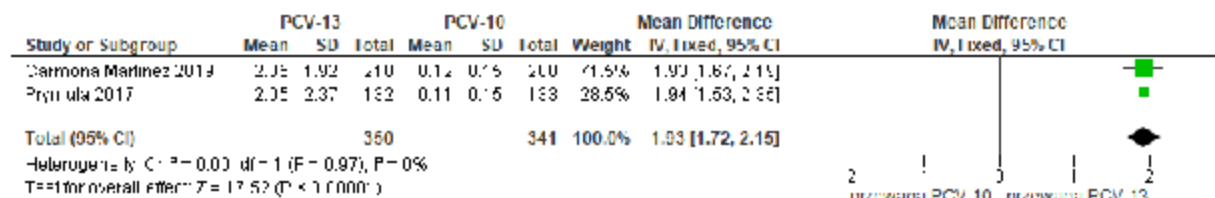
Serotyp 4



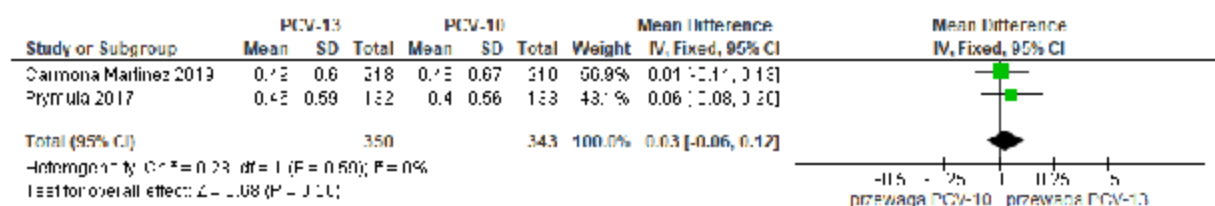
Serotyp 5



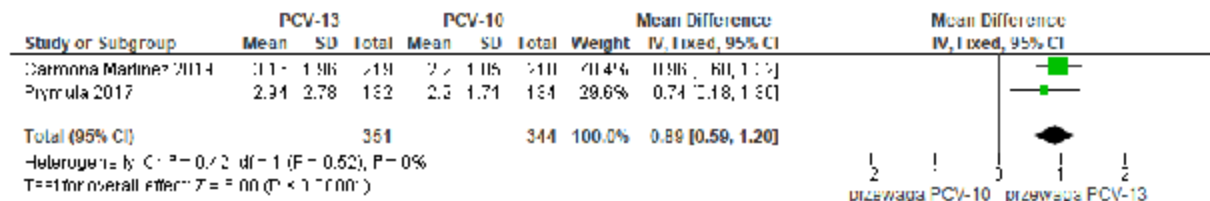
Serotyp 6A



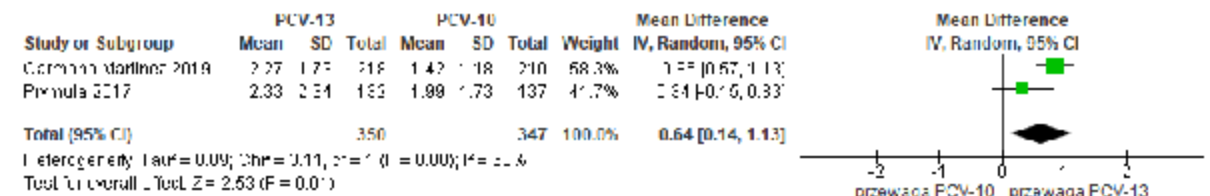
Serotyp 6B



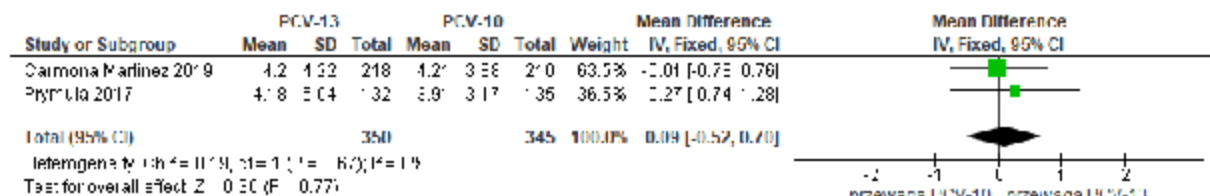
Serotyp 7F



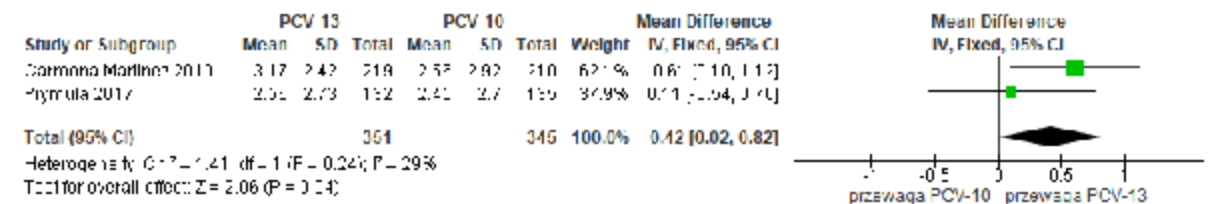
Serotyp 9V



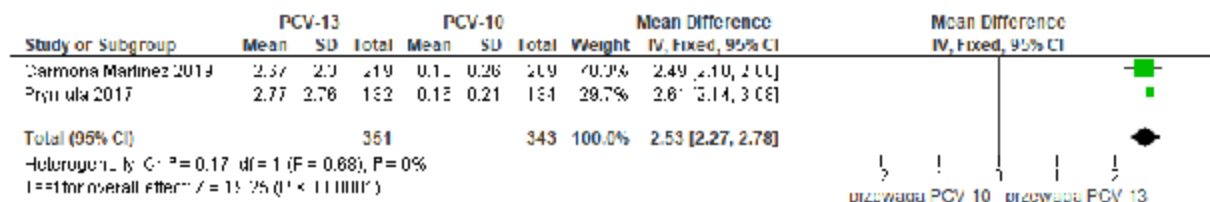
Serotyp 14C



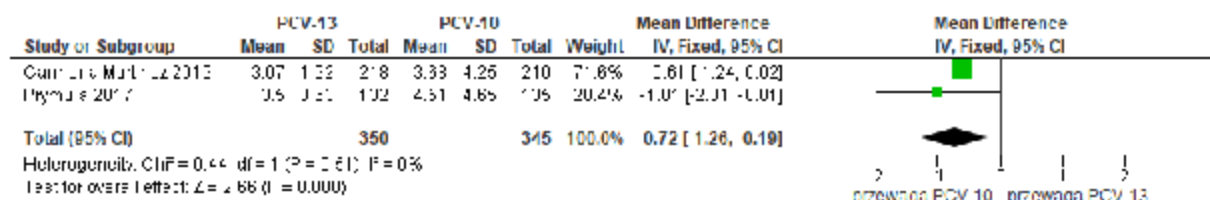
Serotyp 18C



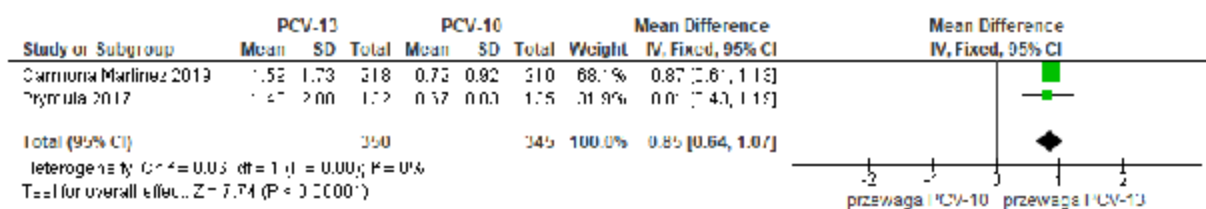
Serotyp 19A



Serotyp 19F



Serotyp 23F



Tab. 29. 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 na podstawie badań Carmona Martinez 2019 i Prymula 2017.

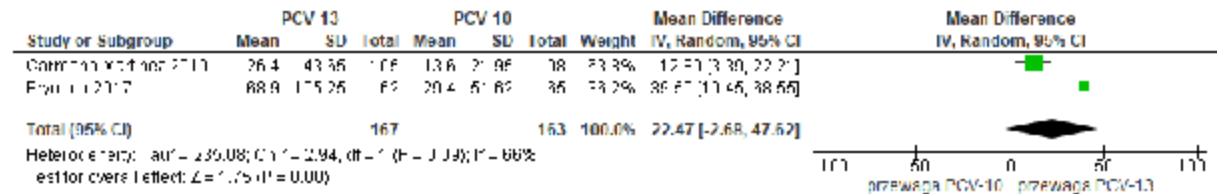
Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	Badanie	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value	Metaanaliza MD (95% CI), p-value
		GMT (95% CI)	SD*	N	GMT (95% CI)	SD*	N		
1	Carmona Martinez 2019	26,4 (19,3; 36)	43,65	105	13,6 (9,9; 18,6)	21,95	98	12,80 (3,39; 22,21) p=0,008	22,47 (-2,68; 47,62) p=0,08 (random effect model, I²=66%)
	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†	Carmona Martinez 2019**	97,2 (81,6; 116,0)	87,76	100	5,0 (4,3; 5,7)	3,46	94	92,20 (20,17; 164,23) p=0,01	84,66 (61,59; 107,74) p<0,001 (fixed effect model, I²<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	-75,60 (-224,57; 73,37) p=0,32 (fixed effect model, I²<50%)
	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	18,45 (2,54; 34,36) p=0,02 (fixed effect model, I²<50%)
	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	2251,36 (1159,76; 3342,96) p<0,001 (fixed effect model, I²=77%)
	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	241,84 (-24,26; 507,95) p=0,07 (fixed effect model, I²<50%)
	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	5392,55 (3139,84; 7645,26)

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	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	p<0,001 (fixed effect model, I²<50%)
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	163,59 (-289,99; 617,16) p=0,48 (fixed effect model, I²<50%)
	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	672,60 (33,62; 1311,58) p=0,04 (fixed effect model, I²<50%)
	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	77,07 (23,63; 130,50) p=0,005 (fixed effect model, I²<50%)
	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	
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	-164,25 (- 239,31; -89,19) p<0,001 (fixed effect model, I²<50%)
	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	3541,27 (2257,28; 4825,25) p<0,001 (fixed effect model, I²<50%)
	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	

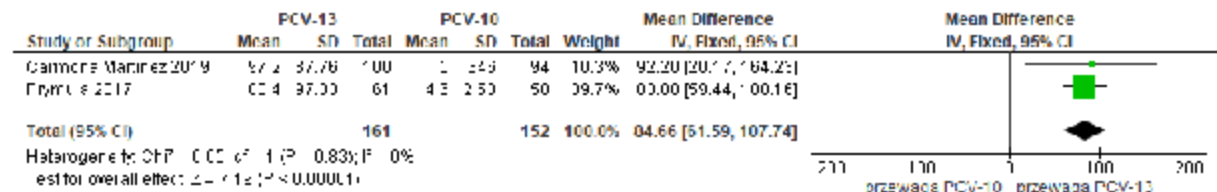
* oszacowanie własne na podstawie danych z publikacji źródłowych dla poszczególnych badań
** uzupełniono na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov, dotyczących wyników badania Carmona Martinez 2019 (NCT01616459)
† serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13
Nd - nie dotyczy

Ryc. 46. 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).

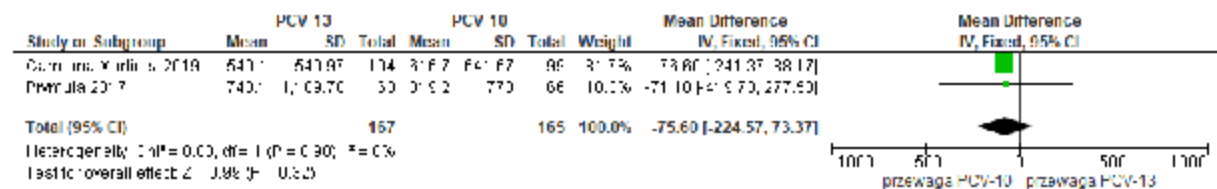
Serotyp 1



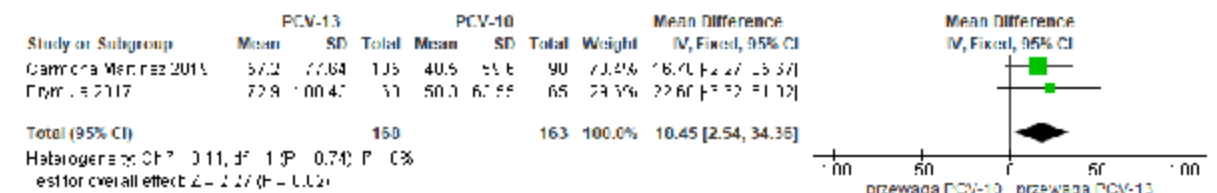
Serotyp 3



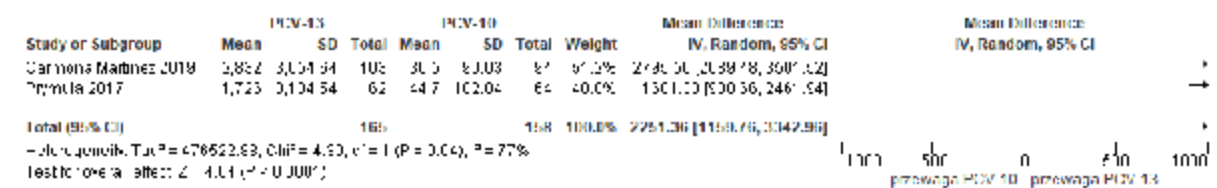
Serotyp 4



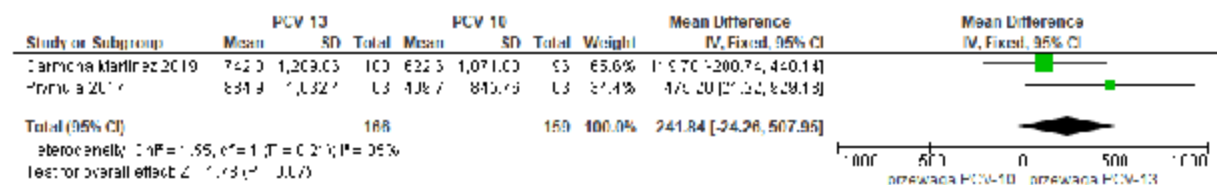
Serotyp 5



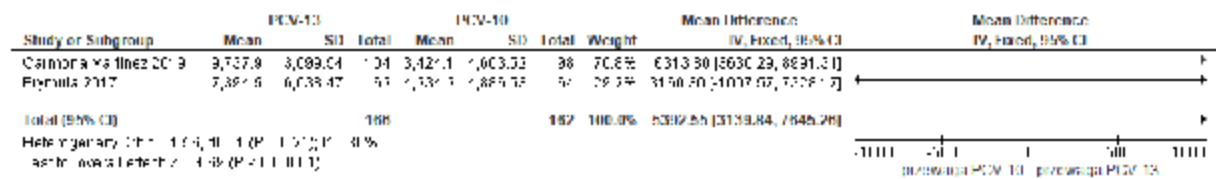
Serotyp 6A



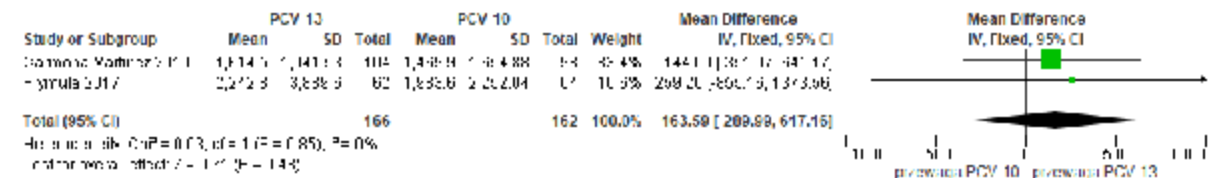
Serotyp 6B



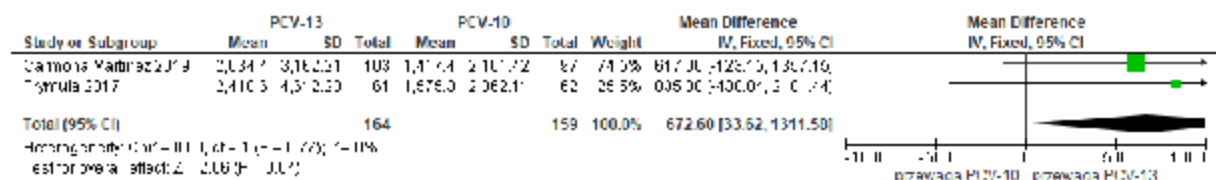
Serotyp 7F



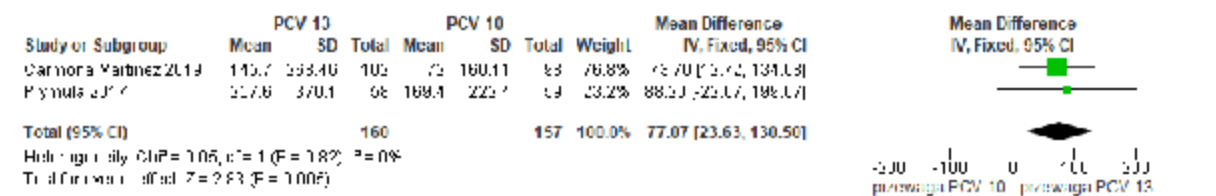
Serotyp 9V



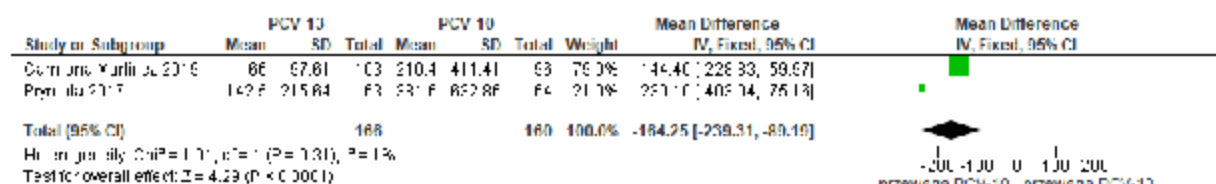
Serotyp 14



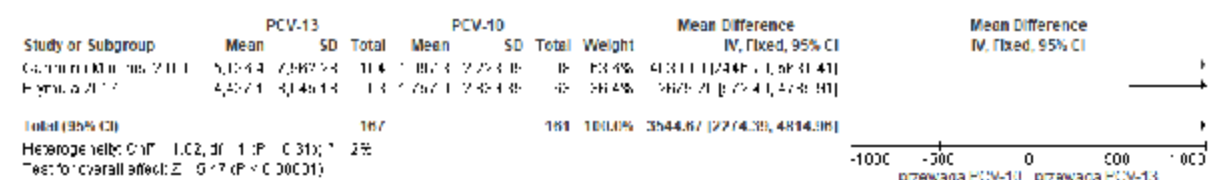
Serotyp 18C



Serotyp 19F



Serotyp 23F



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 na podstawie badań Carmona Martinez 2019 i Prymula 2017.

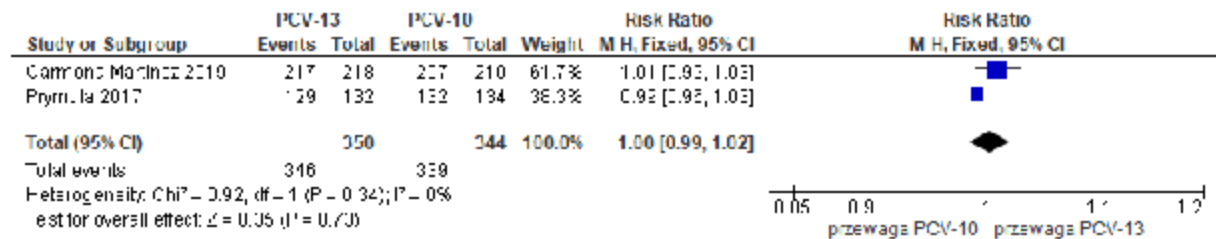
Serotyp	Badanie	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		Schemat szczepienia	n	N	%	Schemat szczepienia	n	N	%			
1	Carmona Martinez 2019	3+1	217	218	99,5	3+1	207	210	98,6	0,393	1,01 (0,99; 1,03) p=0,302	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,301
	Prymula 2017	3+1	129	132	97,7	3+1	132	134	98,5	0,694	0,99 (0,96; 1,03) p=0,640	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,640
	Metaanaliza (fixed effect model, I²<50%)										1,00 (0,99; 1,02) p=0,73	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,73
3 [†]	Prymula 2017	3+1	129	132	97,7	3+1	18	132	13,6	<0,001	7,17 (4,66; 11,02) p<0,001	0,84 (0,78; 0,90) p<0,001
	Metaanaliza (fixed effect model, I²<50%)										Nd	Nd
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
	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
	Metaanaliza (random effect model, I²=67%)										1,02 (0,97; 1,06) p=0,46	0,02 (-0,03; 0,06) p=0,46
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
	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
	Metaanaliza (random effect model, I²=57%)										0,99 (0,96; 1,02) p=0,35	-0,01 (-0,04; 0,01) p=0,35
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
	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
	Metaanaliza (fixed effect model, I²<50%)										3,10 (2,65; 3,63) p<0,001	0,67 (0,61; 0,72) p<0,001

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	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
	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
	Metaanaliza (fixed effect model, I²<50%)										1,04 (0,96; 1,13) p=0,35	0,03 (-0,03; 0,09) p=0,35
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
	Metaanaliza (fixed effect model, I²<50%)										1,01 (1,00; 1,02) p=0,17	0,01 (-0,00; 0,02) p=0,18
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
	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
	Metaanaliza (fixed effect model, I²<50%)										1,00 (0,98; 1,02) p=0,77	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,77
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
	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
	Metaanaliza (random effect model, I²=69%)										0,99 (0,96; 1,02) p=0,36	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,35
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
	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
	Metaanaliza (random effect model, I²=53%)										1,01 (0,98; 1,04) p=0,47	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,47

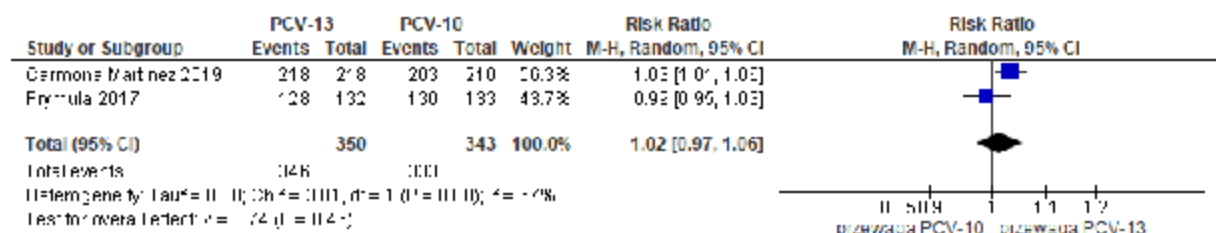
Serotyp	Badanie	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		Schemat szczepienia	n	N	%	Schemat szczepienia	n	N	%			
19A [‡]	Carmona Martinez 2019	3+1	218	219	99,5	3+1	99	209	47,4	<0,001	2,10 (1,82; 2,42) p<0,001	0,52 (0,45; 0,59) p<0,001
	Prymula 2017	3+1	129	132	97,7	3+1	62	134	46,3	<0,001	2,11 (1,76; 2,54) p<0,001	0,51 (0,43; 0,60) p<0,001
	Metaanaliza (fixed effect model, I²<50%)										2,11 (1,88; 2,36) p<0,001	0,52 (0,47; 0,57) p<0,001
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
	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
	Metaanaliza (random effect model, I²=86%)										1,00 (0,95; 1,05) p=0,94	-0,00 (-0,06; 0,05) p=0,94
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
	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
	Metaanaliza (fixed effect model, I²<50%)										1,12 (1,06; 1,18) p<0,001	0,10 (0,05; 0,15) p<0,001
[‡] serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13 Nd - nie dotyczy												

Ryc. 47. 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).

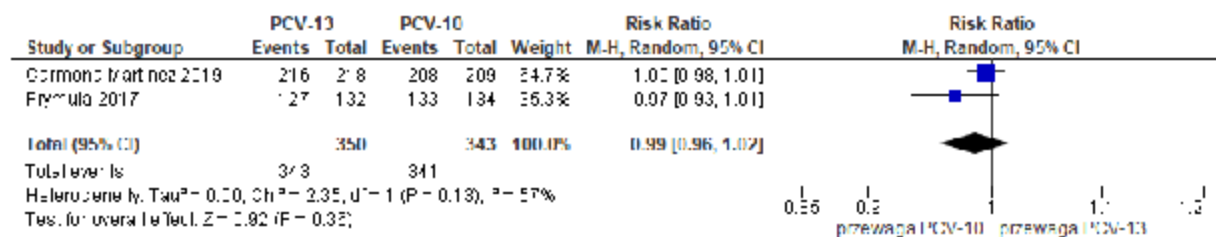
Serotyp 1



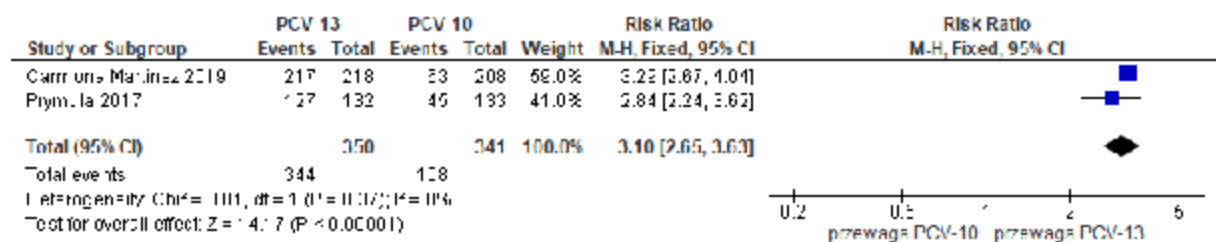
Serotyp 4



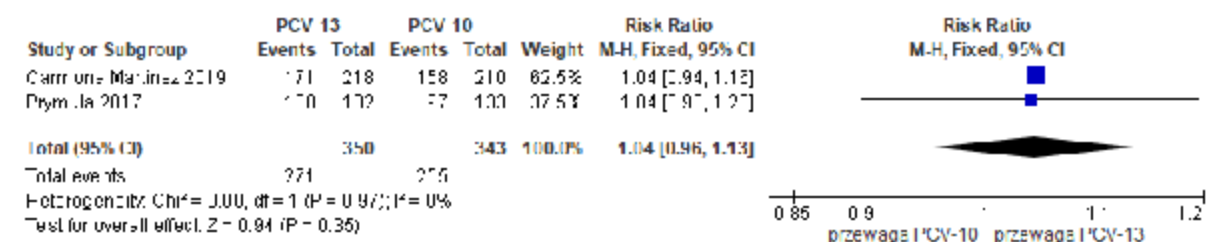
Serotyp 5



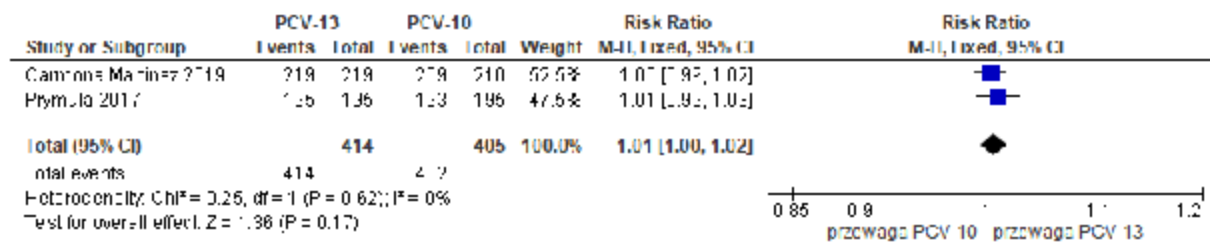
Serotyp 6A



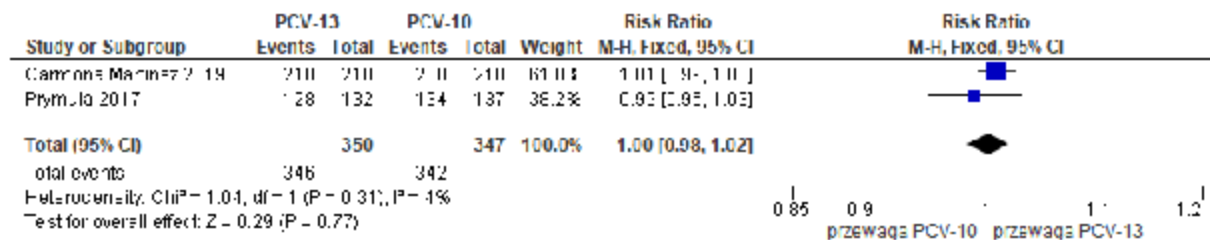
Serotyp 6B



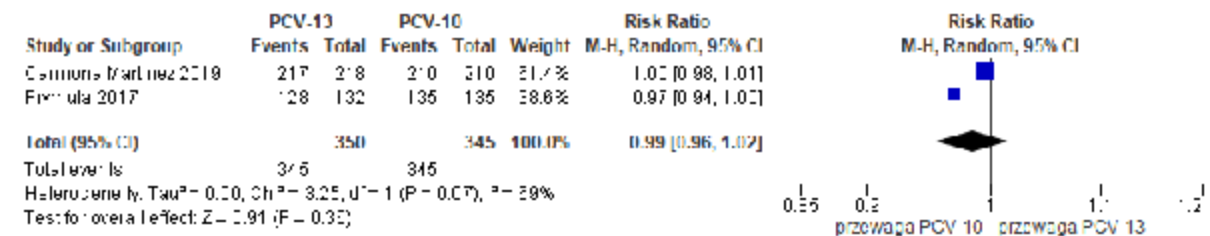
Serotyp 7F



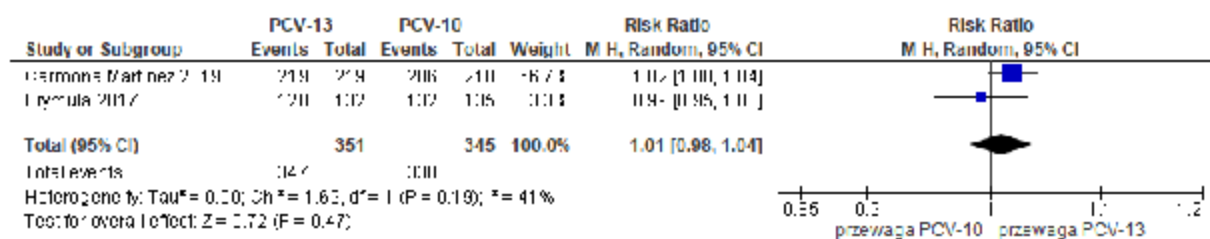
Serotyp 9V



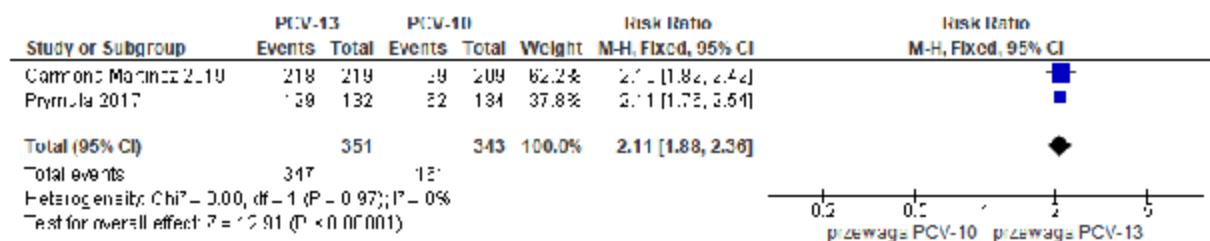
Serotyp 14



Serotyp 18C

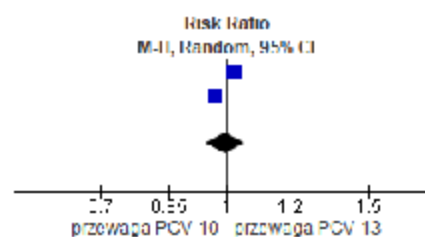


Serotyp 19A



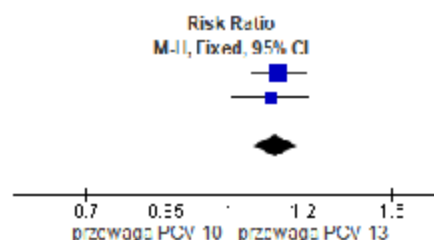
Serotyp 19F

Study or Subgroup	PCV-13		PCV-10		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Camargo-Martinez 2019	218	218	205	210	52.5%	1.02 [1.00, 1.05]
Frymulla 2017	128	132	135	135	47.5%	0.97 [0.94, 1.01]
Total (95% CI)		350		345	100.0%	1.00 [0.95, 1.05]
Total events	340		340			
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 7.15, df = 1 (P = 0.007); I ² = 86%						
Test for overall effect: Z = 2.07 (P = 0.04)						



Serotyp 23F

Study or Subgroup	PCV-13		PCV-10		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Camargo-Martinez 2019	210	218	176	210	61.8%	1.13 [1.00, 1.21]
Frymulla 2017	121	132	112	135	38.2%	1.11 [1.01, 1.21]
Total (95% CI)		350		345	100.0%	1.12 [1.06, 1.18]
Total events	327		270			
Heterogeneity: Chi ² = 0.12, df = 1 (P = 0.73); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 4.03 (P < 0.0001)						



Tab. 31. 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 na podstawie badań Carmona Martinez 2019 i Prymula 2017.

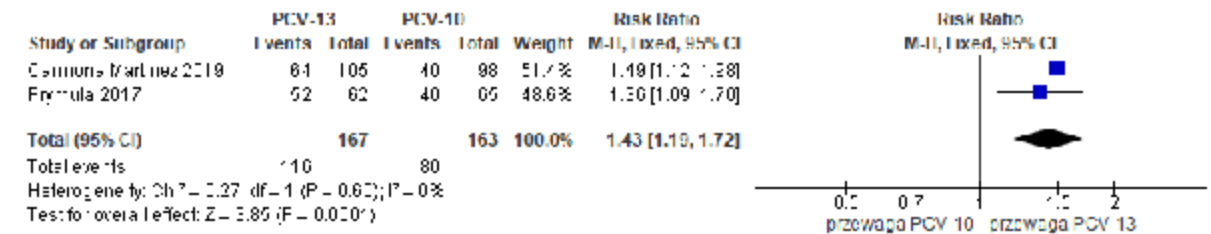
Serotyp	Badanie	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		Schemat szczepie nia	n	N	%	Schemat szczepie nia	n	N	%			
1	Carmona Martinez 2019	3+1	64	105	61,0	3+1	40	98	40,8	0,005	1,49 (1,12; 1,98) p=0,006	0,20 (0,07; 0,34) p=0,003
	Prymula 2017	3+1	52	62	83,9	3+1	40	65	61,5	0,006	1,36 (1,09; 1,70) p=0,006	0,22 (0,07; 0,37) p=0,003
	Metaanaliza (fixed effect model, I²<50%)										1,43 (1,19; 1,72) p<0,001	0,21 (0,11; 0,31) p<0,001
3†	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
	Metaanaliza (fixed effect model, I²<50%)										Nd	Nd
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
	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
	Metaanaliza (random effect model, I²=74%)										0,99 (0,92; 1,02) p=0,68	-0,01 (-0,08; 0,05) p=0,67
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
	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
	Metaanaliza (fixed effect model, I²<50%)										1,04 (0,96; 1,13) p=0,35	0,04 (-0,04; 0,11) p=0,35
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
	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
	Metaanaliza (fixed effect model, I²<50%)										1,78 (1,45; 2,20) p<0,001	0,43 (0,30; 0,56) p<0,001

Serotyp	Badanie	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		Schemat szczepie nia	n	N	%	Schemat szczepien ia	n	N	%			
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
	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
	Metaanaliza (fixed effect model, I²<50%)										1,04 (0,98; 1,10) p=0,23	0,03 (-0,02; 0,09) p=0,23
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
	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
	Metaanaliza (random effect model, I²=78%)										0,98 (0,91; 1,05) p=0,57	-0,02 (-0,09; 0,05) p=0,56
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
	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
	Metaanaliza (random effect model, I²=56%)										0,99 (0,95; 1,04) p=0,81	-0,01 (-0,05; 0,04) p=0,80
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
	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
	Metaanaliza (fixed effect model, I²<50%)										0,99 (0,96; 1,02) p=0,38	-0,01 (-0,04; 0,01) p=0,38
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
	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
	Metaanaliza (random effect model, I²=74%)										1,07 (0,94; 1,22) p=0,29	0,06 (-0,04; 0,17) p=0,25

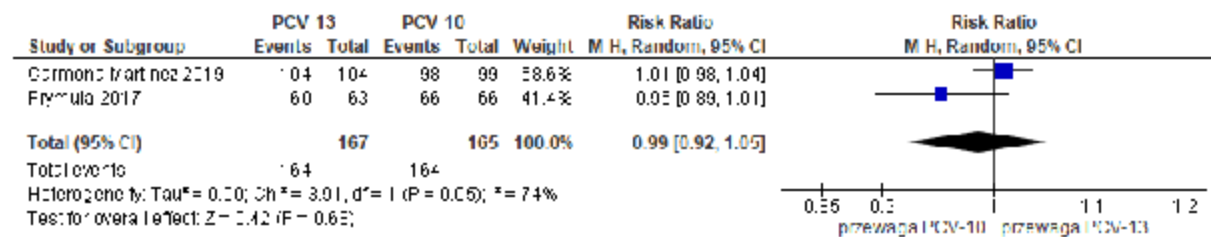
Serotyp	Badanie	PCV-13				PCV-10				p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		Schemat szczepie nia	n	N	%	Schemat szczepien ia	n	N	%			
19F	Carmona Martinez 2019	3+1	92	103	89,3	3+1	87	96	90,6	0,817	0,99 (0,90; 1,08) p=0,759	-0,01 (-0,10; 0,07) p=0,759
	Prymula 2017	3+1	58	63	92,1	3+1	61	64	95,3	0,492	0,97 (0,88; 1,06) p=0,453	-0,03 (-0,12; 0,05) p=0,451
	Metaanaliza (fixed effect model, I²<50%)										0,98 (0,91, 1,04) p=0,51	-0,02 (-0,08; 0,04) p=0,50
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
	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
	Metaanaliza (fixed effect model, I²<50%)										1,03 (0,99, 1,08) p=0,12	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,11
† serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13 Nd - nie dotyczy												

Ryc. 48. 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).

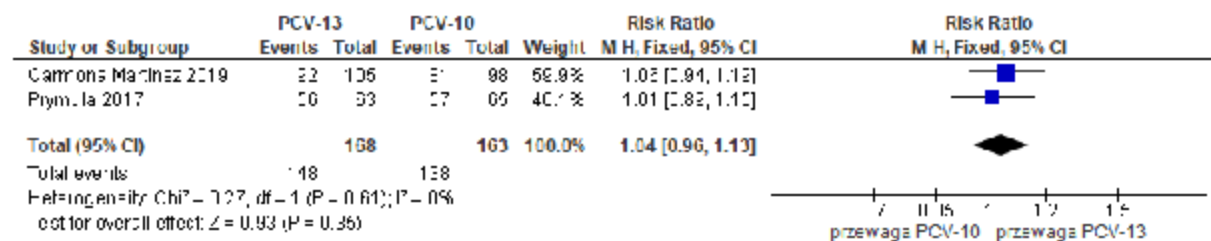
Serotyp 1



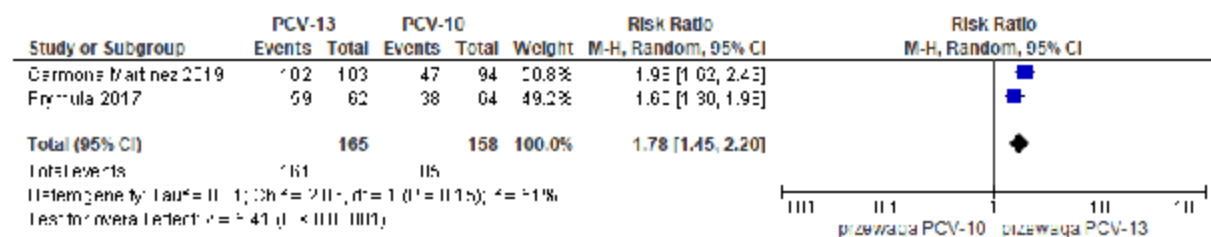
Serotyp 4



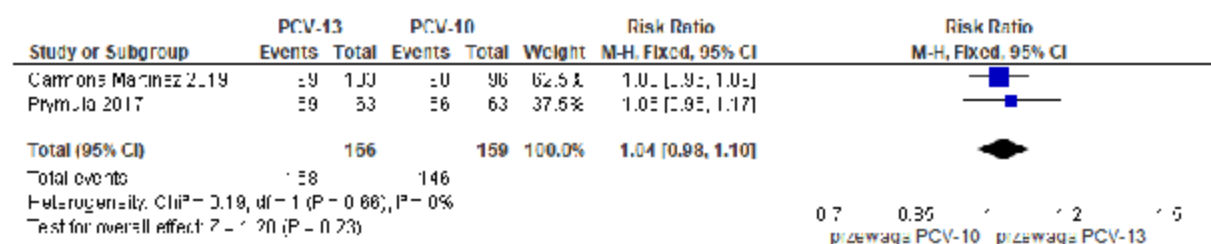
Serotyp 5



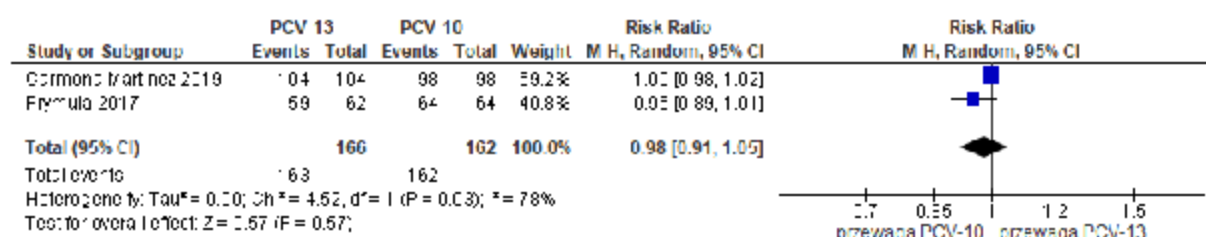
Serotyp 6A



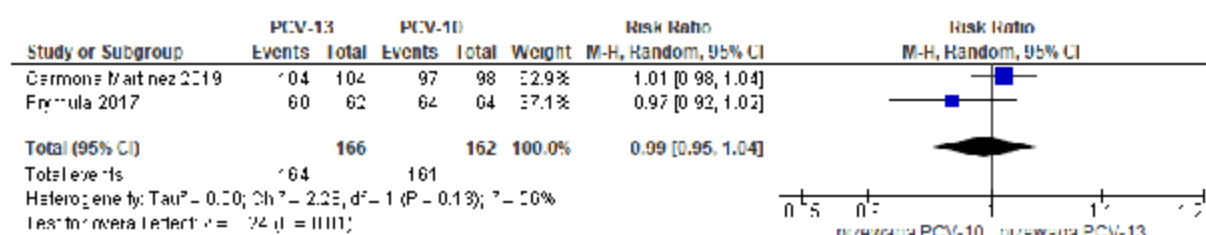
Serotyp 6B



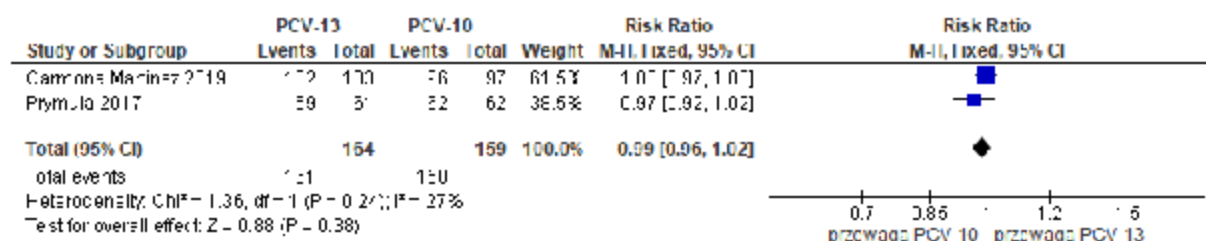
Serotyp 7F



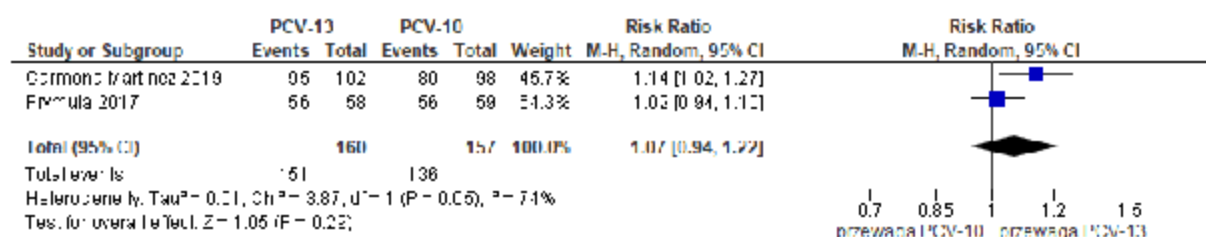
Serotyp 9V



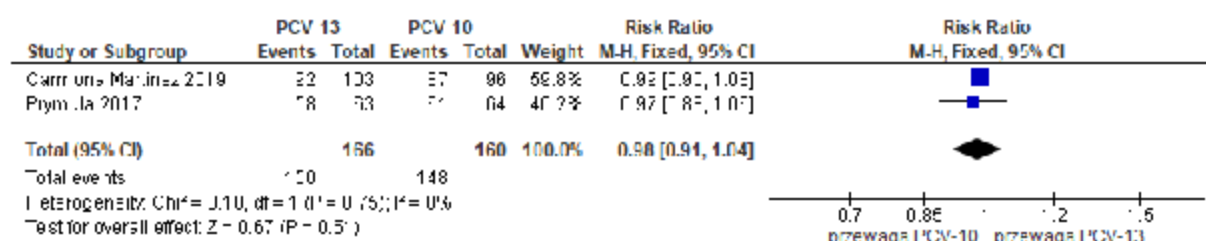
Serotyp 14



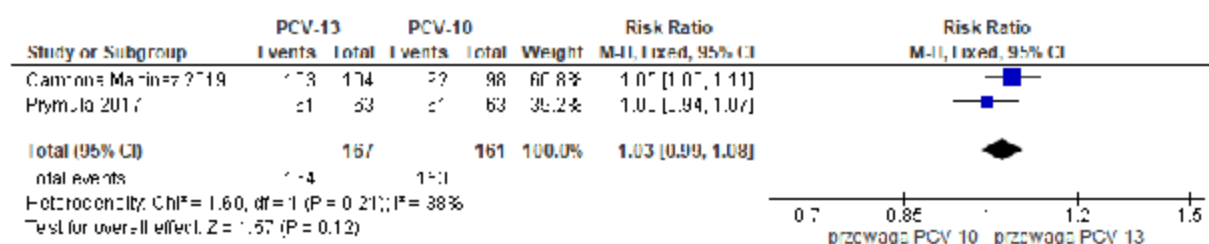
Serotyp 18C



Serotyp 19F



Serotyp 23F



Tab. 32. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10: średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym w badaniu Odotola 2019.

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	3,38 (2,98; 3,83)	3,01	193	2,13 (1,37; 2,89) p<0,001
3†	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
4	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
5	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
6A†	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
6B	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
7F	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
9V	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
14	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
18C	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
19A†	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
19F	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
23F	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

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

Tab. 33. Porównanie immunogenności PCV-13 z PCV-10: średnie geometryczne miano (GMT) przeciwciał, mierzonych w teście OPA, przeciwko serotypom szczepionkowym *S. pneumoniae* miesiąc po trzydawkowym szczepieniu podstawowym w badaniu Odutoła 2019.

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	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
3 [†]	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
4	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
5	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
6A [†]	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
6B	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
7F	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
9V	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
14	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
18C	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
19A [†]	2652,8 (2277,5; 3089,9)	1955,14	89	369,8 (257,5; 531,0)	587,9	71	2 283,00 (1 854,41; 2 711,59) p<0,001
19F	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

Serotyp <i>S. pneumoniae</i>	PCV-13			PCV-10			MD (95% CI), p-value
	GMT (95% CI)	SD*	N	GMT (95% CI)	SD*	N	
23F	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
* oszacowanie własne na podstawie danych z publikacji źródłowych dla poszczególnych badań ‡ serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13							

Tab. 34. 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 trzyletnim szczepieniu podstawowym w badaniu Odutola 2019.

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	193	193	100	193	193	100	1,000	1,00 (0,99; 1,01) p=1,000	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,000
3 [‡]	192	192	100	19	186	10,2	<0,001	9,56 (6,28; 14,56) p<0,001	0,90 (0,85; 0,94) p<0,001
4	192	192	100	194	195	99,5	1,000	1,01 (0,99; 1,02) p=0,484	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,478
5	190	190	100	186	187	99,5	1,000	1,01 (0,99; 1,02) p=0,473	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,474
6A [‡]	189	190	99,5	54	187	28,9	<0,001	3,44 (2,75; 4,31) p<0,001	0,71 (0,64; 0,77) p<0,001
6B	177	191	92,7	158	192	82,3	0,003	10,38 (3,83; 16,92) p=0,002	0,10 (0,04; 0,17) p=0,002
7F	195	195	100	193	195	99,0	0,711	1,01 (0,99; 1,03) p=0,247	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,243
9V	191	194	98,5	192	196	98	1,000	1,01 (0,98; 1,03) p=0,713	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,713
14	194	194	100	191	192	99,5	1,000	1,01 (0,99; 1,02) p=0,475	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,475
18C	190	193	98,4	188	189	99,5	0,652	0,99 (0,97; 1,01) p=0,323	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,322
19A [‡]	188	191	98,4	98	182	53,8	<0,001	1,83 (1,60; 2,09) p<0,001	0,45 (0,37; 0,52) p<0,001
19F	193	193	100	188	193	97,4	0,072	1,03 (1,00; 1,05) p=0,041	0,03 (0,00; 0,05) p=0,038
23F	187	192	97,4	164	189	86,8	<0,001	1,12 (1,06; 1,19) p<0,001	0,11 (0,05; 0,16) p<0,001

[‡] serotypy zawarte wyłącznie w szczepionce PCV-13

Tab. 35. 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 <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	86	96	89,6	87	98	88,8	1,000	1,01 (0,91; 1,11) p=0,856	0,01 (-0,08; 0,10) p=0,856
3*	95	96	99,0	7	97	7,2	<0,001	13,71 (6,72; 28,00) p<0,001	0,92 (0,86; 0,97) p=0,000
4	94	94	100	98	98	100	1,000	1,00 (0,98; 1,02) p=1,000	0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000
5	89	96	92,7	91	97	93,8	0,783	0,99 (0,92; 1,07) p=0,759	-0,01 (-0,08; 0,06) p=0,759
6A*	95	96	99,0	25	96	26,0	<0,001	3,80 (2,71; 5,33) p<0,001	0,73 (0,64; 0,82) p=0,000
6B	91	96	94,8	92	96	95,8	1,000	0,99 (0,93; 1,05) p=0,733	-0,01 (-0,07; 0,05) p=0,733
7F	96	96	100	97	98	99,0	1,000	1,01 (0,98; 1,04) p=0,485	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,475
9V	91	94	96,8	95	98	96,9	1,000	1,00 (0,95; 1,05) p=0,959	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,959
14	90	93	96,8	93	97	95,9	1,000	1,01 (0,95; 1,07) p=0,742	0,01 (-0,04; 0,06) p=0,742
18C	92	94	97,9	96	98	98,0	1,000	1,00 (0,96; 1,04) p=0,966	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,966
19A*	89	89	100	42	71	59,2	<0,001	1,68 (1,39; 2,04) p<0,001	0,41 (0,29; 0,52) p=0,000
19F	89	94	94,7	95	98	96,9	0,492	0,98 (0,92; 1,04) p=0,437	-0,02 (-0,08; 0,03) p=0,436
23F	91	96	94,8	91	98	92,9	0,767	1,02 (0,95; 1,10) p=0,576	0,02 (-0,05; 0,09) p=0,575

* serotypy zawarte wyłącznie w PCV-13

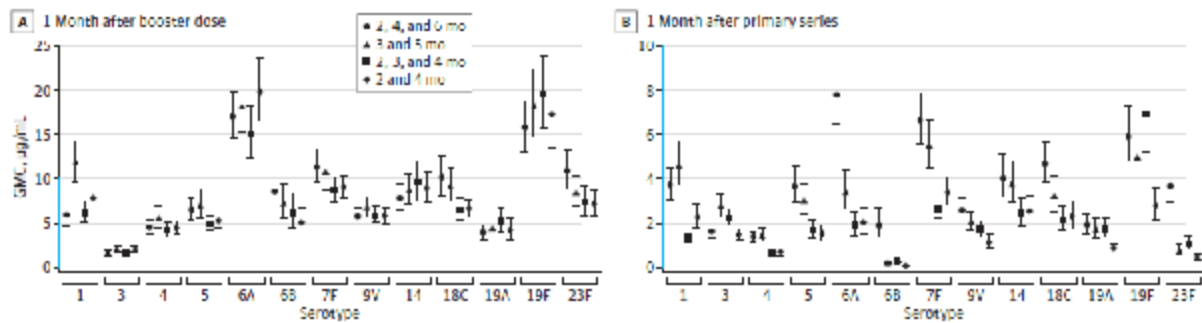
Uwaga AK5

5. wskazania czy istnieją dowody naukowe dotyczące porównania immunogenności i/lub skuteczności klinicznej zastosowania szczepionki Prevenar13 w schemacie 3+1 ze schematem 2+1;

Odnaleziono jedno randomizowane, otwarte badanie kliniczne dotyczące porównania immunogenności PCV-13 stosowanej w trzydawkowym szczepieniu podstawowym 3+1 ze schematem 2+1 (Spijkerman 2013)². Badanie przeprowadzono na terenie Holandii w jednym ośrodku, do którego kwalifikowano zdrowe niemowlęta urodzone w terminie, kwalifikujące się do rutynowych szczepień. Szczepionkę PCV-13 podawano w trzydawkowym schemacie podstawowym w 2., 4. i 6. m.ż. (N=100) lub w 2., 3. i 4 m.ż. (N=100) lub dwudawkowym szczepieniu podstawowym w 3. i 5. m.ż. (N=100) lub 2. i 4. m.ż. (N=100). W każdej z grup stosowano dawkę przypominającą w 11,5 m.ż.

Poniżej omówiono najważniejsze wyniki badania Spijkerman 2013, dotyczące porównania schematu 3+1 z 2+1, realizowanych w odpowiednio w 2., 4., 6. i 11,5. m.ż. oraz w 2., 4., i 11,5., które najbardziej odpowiadają zaleceniom PSO.³ Miesiąc po szczepieniu uzupełniającym odnotowano istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższe wartości GMC (pierwszorzędowy punkt końcowy) w porównaniu schematu 3+1 (2., 4., 6. i 11,5. m.ż.) względem 2+1 (2., 4. i 11,5 m.ż.) wobec serotypów 6B i 18C. Miesiąc po szczepieniu uzupełniającym (drugorzędowy punkt końcowy) istotnie statystycznie wyższe ($p < 0,05$) wartości GMC odnotowano po trzydawkowym szczepieniu podstawowym (w 2., 4., 6. m.ż.) wobec jedenastu serotypów względem dwudawkowego szczepienia podstawowego odpowiednio w 2., 4. m.ż. Różnice w stężeniu przeciwciał utrzymywały się do 8 m.ż., czyli okresu przed otrzymaniem dawki uzupełniającej. Wartości średniej geometrycznej miana (GMT) przeciwciał, mierzonego w teście OPA, miesiąc po szczepieniu podstawowym pomiędzy trzydawkowym szczepieniem podstawowym w 2., 4., 6. m.ż. a dwudawkowym w 2. i 4. m.ż. odnotowano dla podobnej liczby serotypów co obserwowane dla wartości GMC przeciwciał. W analizie ekstrapolacyjnej wykazano, że odsetek dzieci, u których wystąpiło co najmniej ochronne stężenie przeciwciał ($0,35 \geq \mu\text{g/ml}$) po szczepieniu uzupełniającym był wysoki w obu schematach i wyniósł od 71% (wobec serotypu 3) do 100% (wobec sześciu serotypów) w schemacie 3+1 oraz od 95% (wobec serotypu 19A) do 100% (wobec siedmiu serotypów) w schemacie 2+1. Każdy ze schematów zapewnia więc ochronę przed inwazyjną chorobą pneumokokową. Według autorów badania wybór schematu szczepienia PCV-13 zdrowych dzieci, urodzonych w terminie, powinien być podyktowany wyborem między potrzebą wczesnej ochrony a utrzymaniem ochrony między serią podstawową a uzupełniającą. Porównywane schematy nie różnią się istotnie w zakresie indukowania odpowiedzi immunologicznej po podaniu dawki uzupełniającej.²

Ryc. 49. Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał miesiąc po szczepieniu uzupełniającym (A) oraz miesiąc po szczepieniu podstawowym (B) w zależności od schematu szczepienia PCV-13 w populacji zdrowych dzieci, urodzonych w terminie (za Spijkerman 2013²).



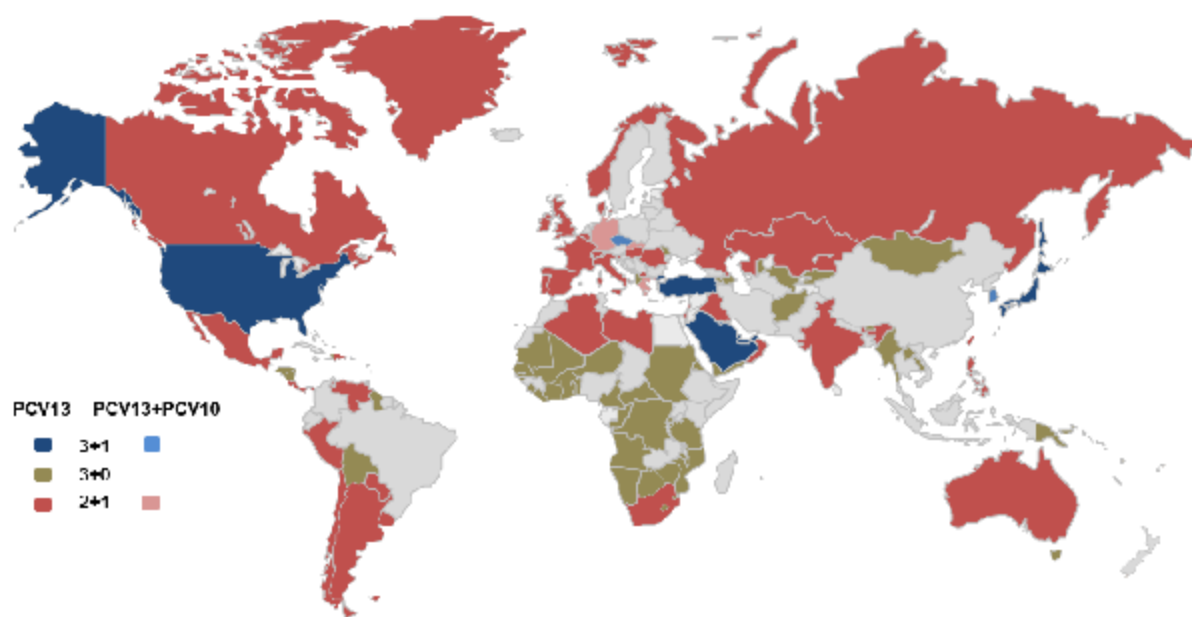
Na podstawie stanowiska Zarządu Polskiego Towarzystwa Wakcynologii z dnia 10 marca 2017 roku w sprawie uproszczonego schematu szczepienia podstawowego przeciwko pneumokokom w przypadku gdy opiekunowie dziecka zdecydują się na podanie szczepionki PCV-13, wskazane jest zastosowanie schematu uproszczonego 2+1 zgodnie z zaleceniami PSO do szczepienia populacji zdrowych niemowląt, urodzonych w fizjologicznym terminie. Według Zarządu Polskiego Towarzystwa Wakcynologii dowody naukowe dotyczące populacji dzieci zdrowych, urodzonych w terminie, wskazują na zbliżoną skuteczność schematu 2+1 i 3+1, w tym potwierdzoną w badaniach epidemiologicznych, a różnice w immunogenności obu schematów po podaniu dawki uzupełniającej są niewielkie.⁴

Według aktualnych rekomendacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) do szczepień populacyjnych zdrowych dzieci przeciwko pneumokokom zalecane jest stosowanie uproszczonego schematu 2+1 lub 3+0. Schemat 2+1 jest bardziej korzystny nad 3+0 z uwagi na indukcję wyższego poziomu przeciwciał w drugim roku życia co jest istotne do utrzymania odporności zbiorowiskowej i ochrony przed chorobami nieinwazyjnymi. Wybór schematu powinien być oparty o cechy programowe w tym terminowość szczepienia i oczekiwane pokrycie szczepionkowe.⁵

Według ChPL Prevenar13® zalecanym schematem do szczepienia jest 3+1 a jeżeli Prevenar13® podawany jest w ramach obowiązującego programu szczepień niemowląt można stosować schemat 2+1. Jednocześnie w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie Prevenar13® stosowany jest wg schematu czterodawkowego 3+1.⁶

W populacyjnych szczepieniach przeciwko pneumokokom, realizowanych za pomocą PCV-13, stosowany jest głównie schemat 2+1 (większość państw europejskich) oraz 3+0 (większość państw afrykańskich) a w nielicznych krajach takich jak Stany Zjednoczone stosuje się schemat 3+1.⁷

Ryc. 50. Schematy szczepienia za pomocą PCV-13 realizowane w ramach narodowych programów szczepień dzieci w poszczególnych państwach (stan na sierpień 2019).⁷



Uwaga AK6

- aktualizacji dowodów przedstawionych w analizie klinicznej w przypadku publikacji po dacie wyszukiwania nowych dowodów spełniających kryteria włączenia;

W toku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, opublikowanych po dacie wyszukiwania w ramach złożonej analizy klinicznej tj. po 16.09.2019.

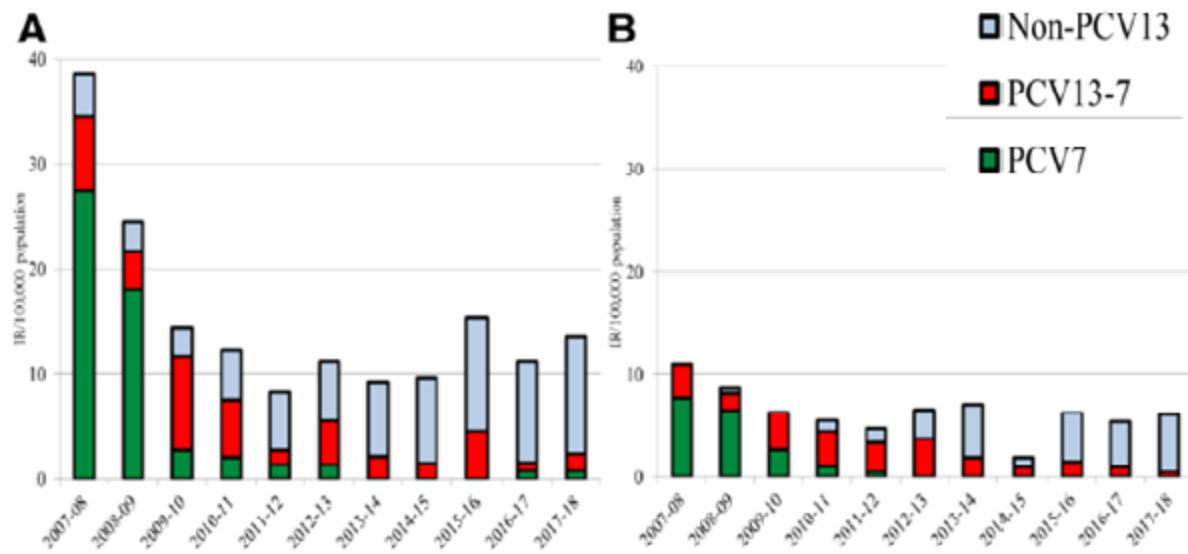
Odnaleziono jedną publikację, która spełniała kryteria włączenia do analizy efektywności praktycznej PCV-13. Odnaleziona publikacja dotyczyła wpływu szczepienia PCV-13 na zapadalność na IChP na terenie Irlandii (Corcoran 2019⁸) w populacji dzieci po wprowadzeniu PCV-7 a następnie PCV-13 do powszechnego programu immunizacji. Charakterystykę odnalezionego badania przedstawiono w **Tab. 36**.

W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym na terenie Irlandii w latach 2007-2018 zidentyfikowano 465 przypadków IChP potwierdzonej laboratoryjnie w populacji dzieci w wieku < 16 z czego blisko połowa przypadków dotyczyła populacji w wieku < 2 lata. W sezonie 2017/2018 w populacji dzieci w wieku < 2 lata odnotowano istotną statystycznie ($p < 0,05$) 97% i 78%-ową redukcję zapadalności na IChP odpowiednio spowodowaną przez serotypy zawarte w PCV-7 i przez serotypy zawarte w PCV-13 a niezawarte w PCV-7, względem sezonu 2007/2008 gdy nie obowiązywały powszechne szczepienia przeciwko pneumokokom. Podobnie w populacji dzieci w wieku 2-5 lat redukcja zapadalności wyniosła 100% i 83% odpowiednio dla IChP spowodowanej przez serotypy zawarte PCV-7 i przez serotypy zawarte w PCV-13 a niezawarte w PCV-7 (**Ryc. 51**). W obu grupach wiekowych odnotowano wzrost zapadalności na IChP spowodowaną przez serotypy nieszczepionkowe. Niemniej jednak zapadalność na IChP bez względu na serotyp chorobotwórczy była mniejsza względem okresu gdy nie obowiązywały powszechne szczepienia przeciwko pneumokokom zarówno w populacji dzieci w wieku < 2 lata ($p = 65\%$, $p = 0,0002$) jak i w wieku 2-5 lat ($p = 40\%$, $p = 0,1057$).⁸

Tab. 36. 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 wprowadzenia szczepienia PCV-13	Rok wprowadzenia PCV-13 do powszechnych szczepień	Metoda badania (wg AOTMiT)*
Badania przeprowadzone na terenie Europy								
Corcoran 2019 ⁸	Irlandia	Cały kraj	465 przypadków IChP potwierdzonych laboratoryjnie w populacji dzieci w wieku < 16 lat	2+1	11 lat (VII 2007 do VI 2018)	7,5 roku (XII 2010 - VI 2018)	XII 2010	Analiza wyników programu narodowego nadzoru nad IChP. (IVC)

Ryc. 51. Częstość występowania IChP potwierdzonej laboratoryjnie w populacji dzieci w wieku (A) < 2 lata i (B) 2-5 lat w zależności od serotypu chorobotwórczego w latach 2007-2018 (za Corcoran 2019³).



Tabelaryczne podsumowanie wyników analizy klinicznej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne podsumowanie wyników porównania immunogenności PCV-13 w porównaniu z PCV-10 z uwzględnieniem uwagi 1, 3 i 4 AOTMiT do analizy klinicznej wnioskodawcy, które uwzględniają:

- Wykluczenie badania NCT01641133;
- Uzupelnienie danych dotyczących wartości GMC i GMT przeciwciał wobec serotypów szczepionkowych miesiąc po szczepieniu podstawowym i uzupełniającym w schemacie 3+1 z badania Carmona Martinez 2019, opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov;
- Przeprowadzenie metaanaliz danych dla schematu szczepienia 3+1 wyłącznie na podstawie badań Carmona Martinez 2019 i Prymula 2017 (badania przeprowadzone na terenie Europy).

Tab. 37. 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)
Serotypy zawarte zarówno w PCV-13 jak i PCV-10				
1	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
4	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
5	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
6B	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-10 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
7F	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
9V	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
14	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
18C	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-10 (2 RCT)	Przewaga PCV-10 (1 RCT)
19F	Przewaga PCV-10 (2 RCT)	Przewaga PCV-10 (1 RCT)	Przewaga PCV-10 (2 RCT)	Przewaga PCV-10 (1 RCT)
23F	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
Serotypy zawarte wyłącznie w PCV-13				
3	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
6A	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
19A	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)

Tab. 38. 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)
Serotypy zawarte zarówno w PCV-13 jak i PCV-10				
1	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
4	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
5	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
6B	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-10 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
7F	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
9V	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-10 (1 RCT)
14	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
18C	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
19F	Przewaga PCV-10 (2 RCT)	Przewaga PCV-10 (1 RCT)	Przewaga PCV-10 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
23F	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
Serotypy zawarte wyłącznie w PCV-13				
3	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
6A	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
19A	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Nd	Przewaga PCV-13 (1 RCT)

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

Tab. 39. 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. 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)
Serotypy zawarte zarówno w PCV-13 jak i PCV-10				
1	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
4	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
5	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
6B	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-10 (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
7F	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
9V	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
14	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
18C	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
19F	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
23F	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
Serotypy zawarte wyłącznie w PCV-13				
3	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
6A	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
19A	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)

Tab. 40. 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)
Serotypy zawarte zarówno w PCV-13 jak i PCV-10				
1	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
4	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
5	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
6B	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
7F	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
9V	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
14	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
18C	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
19F	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Brak różnicy (1 RCT)
23F	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
Serotypy zawarte wyłącznie w PCV-13				
3	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
6A	Przewaga PCV-13 (2 RCT)	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	Brak różnicy (2 RCT) [†]	Przewaga PCV-13 (1 RCT)
19A	nd	Przewaga PCV-13 (1 RCT)	nd	Przewaga PCV-13 (1 RCT)

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

* 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.**

Uwagi AE1a AE2

II. w ramach analizy ekonomicznej:

1. przedstawienia wariantu podstawowego analizy, obejmującego następujące założenia:

- a) średnie ceny szczepionek Synflorix i Prevenar13, określone na podstawie przeprowadzanych przetargów w ramach zamówień publicznych prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia z okresu 2016-2019 r.;

2. przedstawiania 2 wariantów cenowych oszacowań wariantu podstawowego analizy uwzględniających:

- a) najniższe ceny szczepionek Synflorix i Prevenar13;
- b) najwyższe ceny szczepionek Synflorix i Prevenar13;

określone na podstawie przeprowadzanych przetargów w ramach zamówień publicznych prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia z okresu za lata 2016-2019;

W latach 2016-2019 Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia zorganizował w sumie 10 przetargów na szczepionki pneumokokowe. Przetargi można podzielić na trzy rodzaje:

1. Przetargi na szczepionkę PCV-10 lub kompatybilną z PCV-10 (do kontynuacji szczepień rozpoczętych szczepionką Synflorix; patrz Tab. 41)
2. Przetargi na szczepionkę PCV -13 lub kompatybilną z PCV-13 na potrzeby programu szczepień w grupach ryzyka (Tab. 42)
3. Przetargi na szczepionkę skoniugowaną przeciwko pneumokokom dla dzieci na potrzeby Programu Szczepień Ochronnych - bez pierwotnego wskazania walentności szczepionki (Tab. 43).

W przetargach typu 1) i 2) brak było konkurencji - warunki zapytania spełniał tylko jeden produkt, odpowiednio Synflorix i Prevenar 13.

W przetargach typu 3) warunki zapytania spełniały dwa produkty - zarówno Synflorix, jak i Prevenar 13.

W przetargach na szczepionkę kompatybilną z PCV-13 na potrzeby programu szczepień w grupach ryzyka zadeklarowana cena produktu Prevenar 13 pozostawała na poziomie ok. ■■■■ zł netto (w czterech - ■■■■ zł netto; w jednym - ■■■■ netto; Tab. 41).

W przetargach na szczepionkę PCV-10 lub kompatybilną z PCV-10 na potrzeby kontynuacji szczepień zadeklarowana cena produktu Synflorix wyniosła ■■■■ zł netto (i była wyższa od zadeklarowanej wcześniej na potrzeby PSO - ■■■■ zł netto; Tab. 42).

W latach 2016-2019 zorganizowano łącznie trzy przetargi na potrzeby PSO, w których szczepionki Synflorix i Prevenar 13 konkurowały ze sobą (Tab. 43). Ceny deklarowane przez oferentów, w kolejnych przetargach, albo pozostawały na tym samym poziomie, albo spadały:

- Synflorix - ██████████ zł netto, w kolejnych przetargach,
- Prevenar 13 - ██████████ zł netto, w kolejnych przetargach.

Oczywiście ceny, które zostaną zadeklarowane w przyszłości w kolejnym przetargu na PSO pozostają nieznane. Niemniej należy założyć, że prawdopodobnie nie będą wyższe. .

Kierując się tą logiką w raporcie HTA założono ceny na poziomie cen z ostatniego przetargu na PSO - tj. ██████████ zł netto, odpowiednio dla Prevenar 13 i Synflorix. Wybór ten odpowiada postulatowi z punktu 2a) - „najniższe ceny szczepionek”.

Warianty analizy ekonomicznej oparte na „średnich” lub „najwyższych” cenach szczepionek z lat 2016-2019 nie mają znaczenia praktycznego ponieważ wymagałaby zmieszania cen z trzech rodzajów przetargów.

Tab. 41 Przetargi na szczepionkę PCV-10 (lub kompatybilną z PCV-10) do kontynuacji szczepień, przeprowadzane przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia w okresie 2016-2019 r.

Data ogłoszenia przetargu	Nr postępowania	Opis zamówienia	PCV 10 - liczba dawek	Data rozstrzygnięcia przetargu	Cena (PLN)
2018	ZZP-202/18 z dnia 20.12.2018	Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci PCV 10 - do kontynuacji szczepień	b.d.	b.d.	████████
2019	ZZP-11/ z dnia 23.08.2019	Szczepionka skoniugowana przeciwko Pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV 10 - do kontynuacji rozpoczętych cykli szczepień w I i II kwartale 2020 r.	140 000	2019-09-26	████████ ████████ ████████ ████████

Tab. 42 Przetargi na szczepionkę PCV-13 (lub kompatybilną z PCV-13) na potrzeby programu szczepień w grupach ryzyka, przeprowadzane przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia w okresie 2016-2019 r.

Data ogłoszenia przetargu	Nr postępowania	Opis zamówienia	PCV 13 - liczba dawek	Data rozstrzygnięcia przetargu	Cena (PLN)
2016	ZZP-14/17 z dnia 30.1.2016	Szczepionka skoniugowana p/pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV13 - do kontynuacji szczepień	16 884	2017-02-09	████████ ████████

Data ogłoszenia przetargu	Nr postępowania	Opis zamówienia	PCV 13 - liczba dawek	Data rozstrzygnięcia przetargu	Cena (PLN)
2017	ZZP-133/17 z dnia 07.06.2017	Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV13 - do kontynuacji szczepień	52 500	2017-06-08	██████████ ██████████
2017	ZZP-04/18. z dnia 16.07.2018	Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV 13 - do kontynuacji szczepień	50 000	2017-12-28	██████████ ██████████
2018	ZZP-143/18 z dnia 16.07.2018	Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV 13 - do kontynuacji szczepień;	67 920	2018-08-10	██████████ ██████████
2019	ZZP-12/20	Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci kompatybilna ze szczepionką PCV 13 - do szczepienia dzieci z grup ryzyka do 5 r. życia.	30 000	2019-09-19	██████████ ██████████

Tab. 43 Przetargi na szczepionkę skoniugowaną przeciwko pneumokokom (bez wskazania walentności szczepionki) na potrzeby Programu Szczepień Ochronnych, przeprowadzane przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia w okresie 2016-2019 r.

Data ogłoszenia przetargu	Nr postępowania	Opis zamówienia	Liczba dawek	Data rozstrzygnięcia przetargu	Cena (PLN)
2016	ZZP-277/16 z dnia 31-10-2016	Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci	1 200 000	b.d.	██████████ ██████████ ██████████
2017	ZZP-231/17	Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci	900 000	b.d.	██████████ ██████████ ██████████

Data ogłoszenia przetargu	Nr postępowania	Opis zamówienia	Liczba dawek	Data rozstrzygnięcia przetargu	Cena (PLN)
2018	ZZP-189/18 dnia 20.09.2018	Szczepionka skoniugowana przeciwko pneumokokom dla dzieci	600 000	2018-11-15	[REDACTED]

Uwaga AE1b

- b) brak pośredniego efektu szczepień, tzn. pominięcie w modelu kohort niezaszczepionych oraz zastępowalności serotypów;

Zarówno **efekt pośredni szczepień** (czyli wpływ szczepień na populację niezaszczepionych; inaczej odporność zbiorowiskowa, ang. *herd immunity*), **jak i zastępowalność serotypów** szczepionkowych, tam gdzie prowadzone są szczepienia, **są nieołącznymi elementami rzeczywistości**.

Istnienie efektu populacyjnego szczepień jest dobrze udowodnione (patrz Analiza Kliniczna, rozdz. 6.3.2 *Odporność zbiorowiska po wprowadzeniu szczepień przeciwko pneumokokom*). Efekt pośredni szczepień obserwowano w wielu państwach - np. Stanach Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii, Danii, kilkunastu państwach europejskich monitorowanych przez Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (SpIDnet/1-MOVE+). Również w Polsce - w ramach samorządowego programu zdrowotnego szczepień przeciwko pneumokokom wprowadzonego w Kielcach (patrz Analiza Kliniczna, rozdz. 6.3.3. *Polska - efekt wprowadzenia powszechnych szczepień PCV-7 lub PCV-13 w ramach lokalnych programów samorządowych*).

Dane epidemiologiczne wskazują, że zapadalność na IChP jest najwyższa u dzieci poniżej 5 r.ż. (a w szczególności < 2 r.ż.) - czyli w grupie docelowej szczepień przeciwko pneumokokom. Jednakże, jeśli wziąć pod uwagę wszystkie choroby pneumokokowe, we wszystkich grupach wiekowych, **ponad 80% chorobowości i śmiertelności z powodu chorób pneumokokowych dotyczy osób > 5 r.ż.** - populacji, która z reguły nie stanowi grupy docelowej szczepień.⁹ Według danych KOROUN, w Polsce, w 2018 roku, 942 z 1037 przypadków IChP (90,8%) wystąpiło w populacji od 5 r.ż. w górę (patrz Ryc. 52).

Biorąc pod uwagę powyższe, **efekt populacyjny szczepień odpowiada za największe oszczędności dla systemu**.

Pominięcie efektu pośredniego w analizie ekonomicznej byłoby postępowaniem czysto teoretycznym (wiemy, że istnieje) i spowodowałoby znaczne niedoszacowanie efektów klinicznych szczepień i oszczędności w obrębie kosztów medycznych. **To czysto hipotetyczne założenie zaowocowałoby niekorzystnym obrazem szczepień i niedowartościowaniem ich prawdziwego znaczenia**.

Z kolei - zastępowalność serotypów - jest również dobrze udowodniona (patrz choćby dane KOROUN, APD, rozdz. 2.1.4. 2.4 *Dystrybucja serotypów pneumokokowych odpowiedzialnych za zakażenia pneumokokowe Polsce (dane KOROUN)*). Zastępowalność serotypów dotyczy nie tylko grup niezaszczepionych, ale również grup wiekowych szczepionych bezpośrednio - czyli w Polsce dzieci poniżej 2 r.ż. (Ryc. 53).

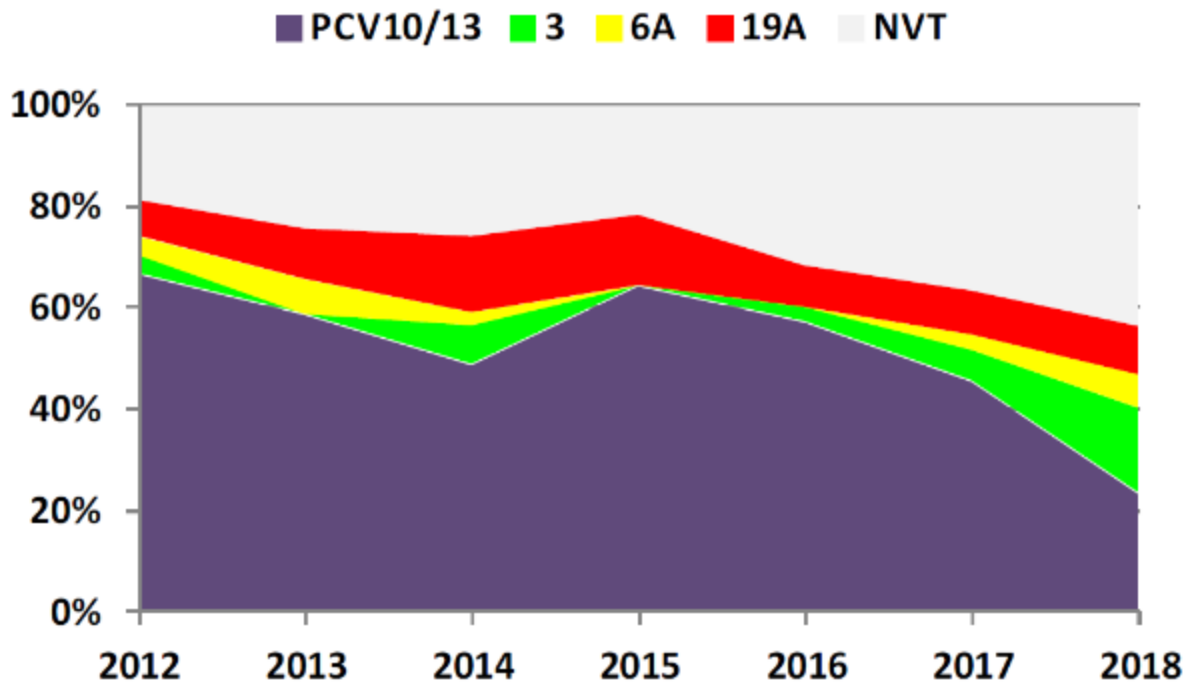
Proponowany scenariusz należy uznać za czysto hipotetyczny i teoretyczny.

Ryc. 52 Dystrybucja serotypów inwazyjnych pneumokoków w grupach wiekowych w Polsce w 2018 roku* (NPW - nie podano wieku pacjenta; Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 8).

Serotyp	<2	2-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-44	45-64	65+	NPW*	Ogółem
1			1				2	4	1		8
4						2	22	30	23	4	81
6B	1	1	1		1		1	9	17		31
7F					1		2	4	5		12
9V		3	1		1	1	12	16	15	2	51
14	4	7			1	1	6	20	33		72
18C		3				2	3	2	6	1	17
19F	1	4					6	14	23		48
23F	1			1			5	15	12	1	35
3	5	7	1			1	16	62	106	3	201
6A	2	1		1				5	8	1	18
19A	3	6					3	9	17		38
9N			1				10	22	24		57
22F		1					5	17	27		50
8	1		1		1		7	13	24		47
15BC	2	6	1				4	7	11		31
11A		1					1	10	17	1	30
15A		1	1				2	6	13		23
23A	2				1		3	5	8		17
10A	2						1	8	5		16
12F							3	8	5		16
6C		1					2	3	6		12
31	1						2	4	3		10
38	2	1					1		5		9
23B				1				7	1		9
20								4	4		8
16F							2	2	3	1	8
24F	2							1	4		7
33F								1	6		7
36F					1		2	3	1		7
36B								3	1		4
7C						1			3		4
37								1	2		3
Inne	1	2					6	8	12		29
Nie określono	2	3			1		2	4	8	1	21
Ogółem	32	48	8	3	8	8	131	321	449	15	1037

* żółtym kolorem oznaczono serotypy wspólne dla obu szczepionek; łososiowym - serotypy występujące tylko w szczepionce PCV-13. Serotyp 5, występujący w obu szczepionkach, nie został w Polsce odnotowany w 2018 roku.

Ryc. 53 Dystrybucja izolatów szczepionkowych u dzieci <2 r.ż. (n=221) w Polsce w latach 2012-2018 (Źródło: KOROUN 2019, slajd nr 15).



Uwaga AE1c

- c) uwzględnienie jedynie inwazyjnej choroby pneumokokowej, tzn. całkowite pominięcie w modelu zachorowalności i związanych z nią skutków dot. pozostałych chorób wywoływanych przez pneumokoki;

Jak możemy przeczytać na portalu szczepienia.info prowadzonym przez Narodowy Instytut Zdrowia oraz Głównego Inspektora Sanitarnego - pneumokoki są najczęstszą przyczyną pozaszpitalnych, bakteryjnych zakażeń układu oddechowego takich jak: zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli oraz zapalenie płuc. **Najcięższą postacią zakażenia pneumokokowego jest tzw. inwazyjna choroba pneumokokowa (ICHP). W pojęciu tym mieści się zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, sepsa (posocznica) i zapalenie płuc z bakteriami.** Pneumokoki mogą również wywoływać zapalenie spojówek, zapalenie otrzewnej oraz zapalenie stawów.¹⁰

Niemniej najważniejsze choroby pneumokokowe to:

- inwazyjna choroba pneumokokowa
 - posocznica (sepsa)
 - zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
- pneumokokowe zapalenie płuc
- zapalenie ucha środkowego.

Powyższe choroby stanowiły punkty końcowe randomizowanych badań klinicznych dla pierwszej szczepionki przeciwko pneumokokom - Prevenar - patrz badania:

- Nothem California Kaiser Permanente (NCKP)^{11,12,13,14}
- Finnish Otitis Media Vaccine Trial (FinOM)^{15,16}
- O'Brien 2003.^{17,18}

Trudno uzasadnić przeprowadzenie raportu HTA i analizy ekonomicznej z pominięciem istotnych elementów choroby, w tym przypadku - zapaleń płuc oraz zapaleń ucha środkowego. Istotą analizy ekonomicznej powinno być oddanie wszystkich istotnych składowych choroby.

Porównując tę sytuację do onkologii, to tak jakby uwzględnić, że nowotwór wpływa na skrócenie życia, ale nie uwzględniać, że może powodować ból i obniżenie jakości życia. Albo odwrotnie - modelować, że nowotwór wpływa na jakość życia, ale pominąć fakt skrócenia życia.

Uwaga AE1d

- d) uwzględnienie w modelu danych dot. zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową wywołaną przez serotypy pozaszczepionkowe, ale wobec których może występować reakcja krzyżowa w przypadku szczepionki 10-walentnej pochodzących z okresu po wprowadzeniu szczepionki do programu powszechnych szczepień;

Zastosowany w analizie ekonomicznej model pozwala odzwierciedlić dynamiczne zmiany zapadalności na wszystkie serotypy IChP w tym pozaszczepionkowe. Wszystkie serotypy, dla których mogłaby występować reakcja krzyżowa w przypadku szczepionki 10-walentnej są serotypami pozaszczepionkowymi. W modelu w scenariuszu podstawowym do modelowania zmian zapadalności IChP w przypadku powszechnych szczepień PCV-10 wykorzystano dane z Finlandii. Linie trendów dla zmiany zapadalności na serotypy pozaszczepionkowe są wyznaczone w oparciu o dane historyczne również obejmujące czas kiedy szczepionka PCV-10 była stosowana w ramach powszechnych szczepień w tym kraju. Poprzez uwzględnienie danych historycznych z okresu obowiązywania powszechnych szczepień uwzględnia się rzeczywisty wpływ szczepień na zmiany zapadalności na serotypy pozaszczepionkowe.

Sposób modelowania zapadalności na IChP w tym modelu nie wymaga dodatkowego uwzględniania reakcji krzyżowych. Taki sposób uwzględnienia reakcji krzyżowej również potwierdzają autorzy 2 opublikowanych analiz ekonomicznych wykonanych na podstawie tego samego modelu, tj. Wilson 2018¹⁹ (analiza dla Kanady) oraz Wasserman 2019²⁰ (analiza dla Meksyku). Autorzy wskazują, że reakcja krzyżowa jest uwzględniona w wyznaczonych liniach trendów. Potwierdzają to ponownie w odpowiedziach na komentarze do artykułów.^{21,22}

Dane dotyczące reakcji krzyżowej są z reguły niejednoznaczne. W przeglądzie danych z nadzoru epidemiologicznego z państw, które stosowały wyłącznie szczepionkę PCV-10 (Finlandia, Brazylia, Chile i Kolumbia) stwierdzono brak długotrwałej kross-protekcji przeciwko serotypowi 19A powodującemu IChP u zaszczepionych dzieci. Stwierdzono również brak efektu populacyjnego przeciwko temu serotypowi. Dla kontrastu, w państwach stosujących Prevenar 13 odnotowano znaczącą i trwałą redukcję zapadalności na IChP powodowane przez serotyp 19A we wszystkich grupach wiekowych.^{23,24}

Innego przykładu niejednoznacznego obrazu odporności krzyżowej dostarcza Belgia. W państwie tym po okresie szczepień PCV-13, zdecydowano o przejściu na szczepienia PCV-10. Do końca 2017 roku, po okresie do 18 miesięcy od przejścia na szczepionkę PCV-10 w dwóch regionalnych programach szczepień (Flandria - od lipca 2015 i Walonia - od maja 2016), w całej Belgii odnotowano 10-krotny wzrost występowalności IChP powodowanej serotypem 19A u dzieci do 2 r.ż.. Kontynuację tego trendu obserwowano również w 2018 roku (patrz rycina poniżej).²⁵

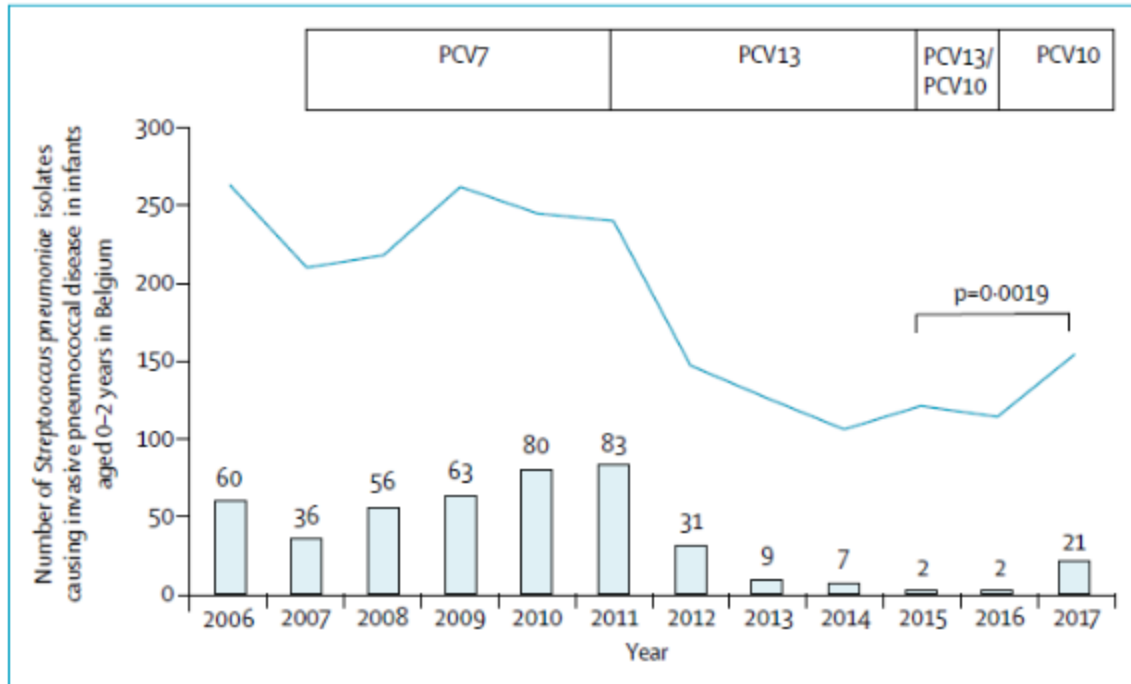


Figure: Evolution of the number of pneumococcal isolates (line) and serotype 19A isolates (columns) in Belgium causing invasive pneumococcal disease in children aged 0-2 years, 2006-17

Uwaga AE 3

3. przedstawić wariantów dodatkowych analizy różniących się względem wariantu podstawowego następującymi założeniami:
 - a) występowanie pośredniego efektu szczepień i zastępowalności serotypów;
 - b) uwzględnienie zachorowalności i skuteczności szczepień w zakresie innych chorób wywoływanych przez pneumokoki;
 - c) występowanie pośredniego efektu szczepień i zastępowalności serotypów oraz uwzględnienie zachorowalności i skuteczności szczepień w zakresie innych chorób wywoływanych przez pneumokoki.

Analiza wrażliwości w analizie ekonomicznej (rozdz. 2.12 oraz 3.2) uwzględnia kilka wariantów opartych na realnych danych epidemiologicznych obserwowanych w państwach, w których wprowadzono szczepienia bądź szczepionką PCV-13 (UK, USA, Quebec), bądź PCV-10 (Finlandia, Kolumbia, Holandia).

Scenariusze te uwzględniają kompleksowo zmiany epidemiologiczne, które zaszły w tych państwach (obserwowaną zastępowalność serotypów, stopień występowania efektu pośredniego szczepień), a także obserwowaną skuteczność szczepień w zakresie chorób wywoływanych przez pneumokoki.

Prosimy również o uwzględnienie odpowiedzi na pytania AE1, AE2 oraz AE3.

Uwaga AE4

4. Proszę również o weryfikację poprawności wartości średniej ważonej długości pobytu w OIT pacjentów z inwazyjną chorobą pneumokokową o charakterze innym niż zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (Tabela 22 przekazanego dokumentu).

Oszacowania zawarte w tabeli 22 zostały zweryfikowane jako poprawne. Nie odnaleziono żadnego błędu w formułach, które szacują liczby wstawione do tabeli. W tabeli 22 dane zawarte w kolumnie: % IChP, Długość hospitalizacji (dni), Odsetek wymagających OIT wśród hospitalizowanych, Długość pobytu w OIT były danymi pochodzącymi z publikacji. Dane w kolumnie % IChP o charakterze innym niż ZOMR były wartościami oszacowanymi poprzez wykluczenie z puli rozpoznań pozycji ZOMR, gdyż % IChP odnosił się do wszystkich postaci IChP w tym ZOMR. Dane w kolumnie Odsetek wymagających OIT wśród IChP o charakterze innym niż ZOMR były wynikiem mnożenia kolumny % IChP o charakterze innym niż ZOMR i kolumny Odsetek wymagających OIT wśród hospitalizowanych. Średnia długość pobytu w OIT to suma iloczynów kolumny Długość pobytu w OIT i kolumny Odsetek wymagających OIT wśród IChP o charakterze innym niż ZOMR.

Założono, że wszyscy pacjenci z chorobą inwazyjną z uwagi na jej ciężki przebieg wymagają hospitalizacji.

Uwagi BIA1 i BIA2

III. w ramach analizy wpływu na budżet:

1. uwzględnienia analogicznych założeń dot. ceny oraz modelowania efektów i kosztów w wariancie podstawowym analizy wpływu na budżet jak wyszczególnione dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej, wymienionych w punkcie II podpunkt 1;
2. przeprowadzenia dodatkowych wariantów analizy wpływu na budżet uwzględniających założenia przedstawione w podpunkcie 2 i 3 punktu II niniejszego pisma.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono przy założeniu najniższych obserwowanych do tej pory cen szczepionek Prevenar 13 oraz Synflorix (patrz uwaga AE1a). Oczywiście ceny, które zostaną zadeklarowane w przyszłości w kolejnym przetargu na PSO pozostają nieznane. Niemniej należy założyć, że prawdopodobnie nie będą wyższe.

Proponowane scenariusze z pominięciem zastępowalności serotypów, istotnych chorób pneumokokowych (jak pneumokokowe zapalenia płuc czy zapalenia ucha środkowego), wreszcie efektu pośredniego szczepień należy uznać za czysto hipotetyczne i teoretyczne. Jako takie nie zostały wprowadzone do analizy ekonomicznej i w konsekwencji - do analizy wpływu na budżet.

Bibliografia

- ¹ Van Westen E, Wijmenga-Monsuur AJ, van Dijken HH, van Gaans-van den Brink JA, Kuipers B, Knol MJ, Berbers GA, Sanders EA, Rots NY, van Els CA. Differential B-cell memory around the 11-month booster in children vaccinated with a 10- or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2015 Aug 1;61(3):342-9.
- ² 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.
- ³ Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2019 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia. Warszawa, dnia 16 października 2019 r. http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2019/87/journal/5727 [dostęp: 20.01.2020]
- ⁴ Stanowisko Zarządu Polskiego Towarzystwa Wakcynologii z dnia 10 marca 2017. Źródło: <https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/wytyczne/167008.stanowisko-ptw-w-sprawie-uproszczonego-schematu-szczepienia-podstawowego-przeciwko-pneumokokom-w-ramach-szczepien-zalecanych> [dostęp: 17.01.2020]
- ⁵ World Health Organization. Weekly epidemiological record. No 8, 2019, 94, 85-104.
- ⁶ Prevenar13®. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
- ⁷ Dane przekazane przez firmę Pfizer.
- ⁸ Corcoran M, Mereckiene J, Cotter S, Murchan S, Cunney R, Humphreys H. Invasive Streptococcus pneumoniae Infections and Vaccine Failures in Children in Ireland From the Postvaccine Era From 2007 to 2018. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Dec 2.
- ⁹ 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.
- ¹⁰ Portal Szczepienie.info; Szczepionki przeciw zakażeniom pneumokokowym. <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/pneumokoki/2/#czym-jest-zakazenie-pneumokokowe> [dostęp: 08.11.2019]
- ¹¹ 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.
- ¹² 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.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang I, Lewis N, Fireman B, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(9):757-63.

- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ Moulton LH, O'Brien KL, Kohberger R, Chang lh, et al. Design of a group-randomized streptococcus pneumoniae vaccine trial. *Control Clin Trials* 2001;22 (4):438-452.
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ Wilson M, Wasserman M, Jadavi T, Postma M, Breton MC, Peloquin F et al. Clinical and Economic Impact of a Potential Switch from 13-Valent to 10-Valent Pneumococcal Conjugate Infant Vaccination in Canada. *Infect Dis Ther* 2018; 7(3):353-371.
- ²⁰ Wasserman M, Palacios MG, Grajales AG, Revueltas FB, Wilson M, McDade C et al. Modeling the sustained use of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to switching to the 10-valent vaccine in Mexico. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15(3):560-569.
- ²¹ Wasserman M, Palacios MG, Grajales AG, Wilson M, McDade C, Farkouh R. Comment on Gomez et. al. "Response to article by Wasseman et. al. (2018) 'Modelling the sustained use of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to switching to the 10-valent vaccine in Mexico'". *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(3):572-4.
- ²² Wilson MR, Wasseman M, Jadavji T, Postma M, Breton MC, Peloquin F, Earnshaw SR, McDade C, Singhs HL, Farkouh R. Response to McGirr et al.'s Comment on "Clinical and Economic Impact of a Potential Switch from 13-Valent to 10-Valent Pneumococcal Conjugate Infant Vaccination in Canada". *Infect Dis Ther.* 2018;7(4):539-43.
- ²³ Hanquet, G. and C. Savulescu, Indirect effect of infant PCV10/13 vaccination on IPD in the elderly: pooled analysis from 13 EU sites in 10 EU countries. 2016.
- ²⁴ Hanquet G, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani SN, Nuorti JP, Lepoutre A, Mereckiene J, Knol M, Winje BA, Ciruela P, Ordoas M, Guevara M, McDonald E, Morfeldt E, Kozakova J, Slotved HC, Fry NK, Rinta-Kokko H, Varon E, Corcoran M, van der Ende A, Vestheim DF, Munoz-Almagro C, Latasa P, Castilla J, Smith A, Henriques-Normark B, Whittaker R, Pastore Celentano L, Savulescu C. Effect of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive disease in older adults of 10 European countries: implications for adult vaccination. *Thorax.* 2019;74(5):473-82.
- ²⁵ Desmet S, Verhaegen J, Van Ranst M, Peetermans W, Lagrou K. Switch in a childhood pneumococcal vaccination programme from PCV13 to PCV10: a defensible approach? *Lancet Infect Dis.* 2018;18(8):830-1.