

Szczepionka PCV20 (Apexxnar[®]) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych [REDACTED]

Analiza kliniczna

Warszawa, 2022

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED]: koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych synteza jakościowa, formułowanie wniosków;

[REDACTED] selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa;

[REDACTED] kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków;

[REDACTED] kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

Konflikt interesów

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	6
Streszczenie	7
1 Analiza problemu decyzyjnego	16
2 Cel analizy	17
3 Metodyka.....	19
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	19
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	20
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	21
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	21
3.5 Metody syntezy danych	23
4 Wyniki	24
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych	24
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	29
4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do oceny immunogenności i bezpieczeństwa PCV20	33
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy	33
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań	37
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	40
4.2.1.4 Opis populacji	41
4.2.1.5 Opis punktów końcowych	44
4.2.2 Charakterystyka badań włączonych do oceny skuteczności klinicznej PCV13.....	45
4.2.2.1 Metodologia badań włączonych do analizy	45
4.2.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań	49
4.2.2.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów.....	52
4.2.2.4 Opis populacji	53
4.2.2.5 Opis punktów końcowych	55
4.2.3 Charakterystyka badań obserwacyjnych PCV13 włączonych do analizy.....	57
4.2.3.1 Metodologia badań włączonych do analizy	57
4.2.3.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań	61
4.2.3.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów.....	63
4.2.3.4 Opis populacji	64
4.2.3.5 Opis punktów końcowych	70
4.3 Heterogeniczność badań	70
4.4 Analiza skuteczności PCV20.....	71
4.4.1 Immunogenność PCV20 w badaniu Essink 2021 - ogólna populacja	71
4.4.1.1 Średnia geometryczna miana przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym	71
4.4.1.2 Krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał	73

4.4.1.3	Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał w teście OPA	74
4.4.1.4	Miano przeciwciał w teście OPA \geq dolna granica oznaczalności	76
4.4.2	Immunogenność PCV20 w badaniu Essink 2021 - populacja z czynnikami ryzyka zakażenia	77
4.4.3	Immunogenność w badaniu Cannon 2021	83
4.4.3.1	Średnia geometryczna miana przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym	83
4.4.3.2	Krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał	84
4.4.3.3	Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał w teście OPA	85
4.4.3.4	Miano przeciwciał w teście OPA \geq dolna granica oznaczalności	86
4.5	Analiza skuteczności klinicznej PCV13	87
4.5.1	Skuteczność kliniczna PCV13 w ogólnej populacji w wieku \geq 65 lat	87
4.5.1.1	Pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane <i>S. pneumoniae</i>	87
4.5.1.2	Pozaszpitalne zapalenie płuc bez względu na czynnik etiologiczny	91
4.5.1.3	Inwazyjna choroba pneumokokowa	93
4.5.1.4	Zgony z powodu PZP lub IChP	96
4.5.2	Skuteczność kliniczna PCV13 w populacji w wieku \geq 65 lat w grupach ryzyka	98
4.5.2.1	Pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane <i>S. pneumoniae</i> w grupie umiarkowanego ryzyka 98	
4.5.2.2	Pozaszpitalne zapalenie płuc bez względu na czynnik etiologiczny	100
4.5.2.3	Inwazyjna choroba pneumokokowa	102
4.5.2.4	Zgony	104
4.5.3	Skuteczność kliniczna w populacji w wieku \geq 65 lat w zależności od chorób współistniejących .	106
4.5.3.1	Pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane <i>S. pneumoniae</i> w zależności od chorób współistniejących	106
4.5.4	Skuteczność kliniczna PCV13 w zależności od wieku	109
4.5.4.1	Pozaszpitalne zapalenie płuc wywołane <i>S. pneumoniae</i>	109
4.5.4.2	Pozaszpitalne zapalenie płuc lub inwazyjna choroba pneumokokowa	111
4.5.5	Skuteczność kliniczna PCV13 w populacji w wieku \geq 65 lat w zależności od statusu immunologicznego	113
4.5.5.1	Pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane <i>S. pneumoniae</i>	113
4.5.5.2	Inwazyjna choroba pneumokokowa	115
4.6	Analiza efektywności praktycznej PCV13	117
4.6.1	Hsiao 2022	117
4.6.2	Kolditz 2019	118
4.6.3	McLaughlin 2018	119
4.6.4	Prato 2018	121
4.7	Analiza bezpieczeństwa szczepionki PCV20	122
4.7.1	Populacja osób w wieku \geq 60 lat, nieszczepiona wcześniej przeciwko pneumokokom	122
4.7.1.1	Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	122
4.7.1.2	Natychmiastowe zdarzenia niepożądane	122
4.7.1.3	Zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem	123

4.7.1.4	Poważne zdarzenia niepożądane	123
4.7.1.5	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	123
4.7.1.6	Nowozdiagnozowane przewlekłe stany chorobowe.....	124
4.7.1.7	Zgony	124
4.7.1.8	Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	124
4.7.1.9	Zdarzenia niepożądane w miejscu podania szczepionki	125
4.7.1.10	Uogólnione zdarzenia niepożądane.....	126
4.7.2	Populacja osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej szczepiona przeciwko pneumokokom	127
4.7.2.1	Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane.....	127
4.7.2.2	Zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem	128
4.7.2.3	Poważne zdarzenia niepożądane	128
4.7.2.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	129
4.7.2.5	Nowozdiagnozowane przewlekłe stany chorobowe.....	130
4.7.2.6	Zdarzenia niepożądane w miejscu podania szczepionki	131
4.7.2.7	Uogólnione zdarzenia niepożądane.....	133
4.8	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL	136
5	Ograniczenia	138
6	Dyskusja.....	140
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	140
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	142
6.2.1	Immunogenność szczepionki PCV20	142
6.2.2	Bezpieczeństwo szczepionki PCV20	144
6.2.3	Skuteczność kliniczna PCV13	145
6.2.4	Efektywność szczepienia PCV13	149
6.3	Wyniki innych analiz	150
6.3.1	Metaanalizy i przeglądy systematyczne	150
6.3.2	Skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanym serotypem 3	151
6.3.3	Dodatkowe dane z innych badań obserwacyjnych	152
7	Wnioski	155
8	Aneks	157
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dotyczących PCV20	157
8.2	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dotyczących PCV13	158
8.3	Skala AMSTAR	159
8.4	Kryteria Cook'a	162
8.5	Grupy ryzyka zakażenia pneumokokami u osób w wieku ≥ 65 lat	162
8.6	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	162
8.7	Skala NOS.....	163
8.7.1	Badania kohortowe	163
8.7.2	Badania kliniczno-kontrolne.....	165

8.8	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych PCV20.....	166
8.9	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych PCV20	167
8.10	Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych PCV13	167
8.11	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych PCV13	167
8.12	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych PCV13.....	168
8.13	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych PCV13	169
8.14	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej	174
Spis rycin		175
Spis tabel		176
Bibliografia		183

Wykaz skrótów i akronimów

ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
AE	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	brak danych
CAP	pozaszpitalne zapalenie płuc (ang. <i>community acquired pneumonia</i>)
CAPITA	akronim badania klinicznego szczepionki PCV13 (ang. <i>Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults</i>)
CDC	Centrum ds. Kontroli i Zapobiegania Chorobom (ang. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicine Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GMR	stosunek średnich geometrycznych (ang. <i>geometric mean ratio</i>)
GMT	średnia geometryczna miana aktywnych biologicznie przeciwciał (ang. <i>geometric mean titer</i>)
IChP	inwazyjna choroba pneumokokowa
ICPC	Międzynarodowa Klasyfikacja dla potrzeb Podstawowej Opieki (ang. <i>International Classification of Primary Care</i>)
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
IQR	zakres międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
IRR	wskaźnik współczynników zapadalności w grupie eksperymentalnej i kontrolnej
ITT	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
LLOQ	dolna granica oznaczalności (ang. <i>lower limit of quantitation</i>)
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie
NDCMC	nowozdiagnozowany przewlekły stan chorobowy (ang. <i>newly diagnosed conditi medical condition</i>)
NOS	ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
OPA	test opsonofagocytozy (ang. <i>opsonophagocytic assay</i>)
PCV13	13-walentna polisacharydowa, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom (ang. <i>Pneumococcal Conjugate Vaccine, 13-valent</i>)
PCV20	20-walentna polisacharydowa, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom (ang. <i>Pneumococcal Conjugate Vaccine, 20-valent</i>)
PPSV23	23-walentna polisacharydowa szczepionka przeciw pneumokokom (ang. <i>Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, 23-valent</i>)
PSI	wskaźnik ciężkości zapalenia płuc (ang. <i>Pneumonia Severity Index</i>)
PZP	pozaszpitalne zapalenie płuc
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
TND	ang. <i>test-negative design</i>

Streszczenie

Tło kliniczne

Zakażenia *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) w [REDACTED] są istotnym problemem stanowiącym z jednej strony ryzyko poważnych powikłań po zakażeniu pneumokokami ze zgonem włącznie, a z drugiej są przyczyną dużej liczby hospitalizacji z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP) w tej populacji. Pneumokoki mogą również powodować zakażenia inwazyjne, takie jak inwazyjna choroba pneumokokowa (ICHp), która u dorosłych objawia się najczęściej pneumokokowym zapaleniem płuc, wymagającym hospitalizacji. Szacuje się, że około połowa tej populacji jest obciążona dodatkowymi czynnikami podwyższającymi ryzyko zakażenia pneumokokami. Profilaktyka zakażeń *S. pneumoniae* u pacjentów w populacji [REDACTED] jest szeroko rekomendowana przez wytyczne kliniczne. Wytyczne wskazują również na konieczność profilaktyki dorosłych, którym towarzyszą choroby przewlekłe [REDACTED]

Apexxnar® jest 20-walentną skoniugowaną szczepionką przeciwko pneumokokom, która zawiera 13 tych samych polisacharydów pneumokokowych danych serotypów co szczepionka PCV13 (Prevenar 13®: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) oraz siedem dodatkowych (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F). Siedem dodatkowych serotypów w PCV20 jest wspólnych z polisacharydową 23-walentną szczepionką przeciwko pneumokokom (PPSV23, PNEUMOVAX 23®). Wszystkie serotypy pneumokokowe w szczepionce PCV20 skoniugowane są z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇. Apexxnar® jest wskazany do czynnego uodpornienia przeciw chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywołanym przez bakterie *S. pneumoniae* u dorosłych w wieku ≥ 18 lat. Szczepionka PCV20 jest odpowiedzią na zmieniającą się epidemiologię zakażeń pneumokokowych, w których coraz większy udział mają serotypy inne niż zawarte w PCV13. Szczepionka Apexxnar® w chwili obecnej zapewnia najszersze pokrycie serotypowe spośród obecnie dostępnych skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom w populacji osób [REDACTED]. W przeciwieństwie do szczepionki PPSV23 20-walenta szczepionka skoniugowana Apexxnar® u zaszczepionych osób indukuje odpowiedź układu immunologicznego zależną od limfocytów T i wytworzenia limfocytów B pamięci.

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa skoniugowanej, polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji dorosłych [REDACTED]. Szczepionka PCV20 zawiera 13 tych samych, swoistych dla serotypów, koniugatów polisacharydów otoczkowych oraz te same substancje pomocnicze co szczepionka PCV13. W związku z powyższym w ramach niniejszego przeglądu systematycznego przedstawiono dane dotyczące skuteczności klinicznej i efektywności praktycznej szczepionki PCV13 we wnioskowanej populacji. W ramach przeglądu systematycznego dodatkowo przytoczono dostępne dane dotyczące skuteczności profilaktyki zakażeń pneumokokowych za pomocą szczepionki PCV20 lub PCV13 [REDACTED]

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV20 (Apexxnar®) oraz odrębnie PCV13 (Prevenar 13®) w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Poszukiwano badań z randomizacją, spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Ocena wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook. Badania z grupą kontrolną z niższego poziomu wiarygodności oceniono wg skali NOS.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (HTA) AOTMiT z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W toku systematycznego wyszukiwania do dnia 13.06.2022 r. nie odnaleziono opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV20 we wnioskowanej populacji. W toku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano i włączono do analizy 1 przegląd systematyczny PCV13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych w wieku ≥ 65 lat o umiarkowanej jakości wg skali AMSTAR (8 punktów na 11 możliwych). Opracowanie wtórne dotyczyło skuteczności szczepień w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej oraz pneumokokowemu zapaleniu płuc u osób starszych. Analiza 2 badań obserwacyjnych opublikowanych po 2015 roku, dotyczących populacji w wieku ≥ 65 lat, wskazuje na efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu zapaleniu płuc wywołanemu przez serotypy szczepionkowe na poziomie od 38% (95%CI: -132; 89) w badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym na terenie Włoch do 71% (95%CI: 6; 91) w badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym na terenie Stanów Zjednoczonych. Jak wskazują autorzy przeglądu, badanie przeprowadzone na terenie Włoch było badaniem niskiej jakości wg skali NOS, w którym włączono tylko część z planowanej populacji, a rekrutację do badania przedwcześnie przerwano. Badanie przeprowadzone na terenie Stanów Zjednoczonych zostało ocenione na badanie wysokiej jakości wg NOS. W badaniu przeprowadzonym na terenie Niemiec skorygowana skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu zapaleniu płuc z jakiegokolwiek przyczyny w populacji w wieku ≥ 60 lat wyniosła 12% (95%CI: 3; 19). W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym na terenie Hiszpani nie wykazano żadnego efektu ochronnego szczepienia PCV13 w zapobieganiu zapalenia płuc z jakiegokolwiek przyczyny lub pneumokokowego zapalenia płuc w populacji w wieku ≥ 50 lat, a więc szerszej niż populacja wnioskowana. Wnioskowanie z badania hiszpańskiego jest jednak ograniczone. Odsetek zaszczepionych PCV13 wyniósł tylko 0,25%. Populacja zaszczepionych PCV13 była istotnie bardziej obciążona chorobami współistniejącymi w porównaniu do grupy kontrolnej.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 13.06.2022 zidentyfikowano dwa randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, w których dostępne były dane dotyczące porównania immunogenności szczepionki PCV20 z PCV13 i PPSV23 w populacji osób w wieku ≥ 60 lat nieszczepionych wcześniej przeciwko pneumokokom (Essink 2021) oraz w populacji w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych przeciwko pneumokokom za pomocą PPSV23, PCV13 lub PCV13 i PPSV23 (Cannon 2021). W badaniu Essink 2021 wyniki przedstawiono wyłącznie w kohorcie w wieku ≥ 60 lat ([REDACTED]). W obu badaniach immunogenność szczepionki PCV20 oceniono na podstawie oceny miana przeciwciał wobec 20 serotypów zawartych w PCV20 w teście opsonofagocytozy (OPA, ang. *opsonophagocytic assay*), miesiąc po szczepieniu. Dane dotyczące immunogenności PCV20 w populacji osób w wieku ≥ 60 lat z czynnikami ryzyka zakażenia pochodziły z niezaplanowanej analizy *ad hoc* z badania Essink 2021, dostępnej w raporcie EMA dla szczepionki Apexxnar® (EMA 2022). W badaniu Essink 2021 komparatorem była szczepionka PCV13 i 23-walentna szczepionka polisacharydowa (ang. *Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, 23-valent*, PPSV23). Uwzględnienie PPSV23 jako komparatora umożliwiło porównanie immunogenności szczepionki PCV20 wobec 7 dodatkowych serotypów, które nie są zawarte w PCV13. Badanie Essink 2021 charakteryzowało się wysoką jakością i niskim ryzykiem

błędu systematycznego wg Cochrane Handbook. Badanie Cannon 2021 było badaniem o wysokim ryzyku błędu systematycznego ze względu na brak zaślepienia badaczy i pacjentów oraz brak zaślepienia oceny efektów leczenia (oceny bezpieczeństwa). W zakresie pozostałych domen nie zidentyfikowano ryzyka błędu systematycznego w badaniu.

Do dnia 13.06.2022 nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności klinicznej ani efektywności praktycznej szczepionki PCV20 [REDACTED]. Jedynym odnalezionym badaniem klinicznym było randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne CAPiTA, dotyczące skuteczności szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo, w populacji osób w wieku ≥ 65 lat. **Wyniki badania CAPiTA dostarczają dowodów na skuteczność PCV13 w zapobieganiu IChP i pneumokokowemu PZP. Z tego powodu oczekuje się podobnej skuteczności PCV20 w zakresie 13 serotypów wspólnych dla obu szczepionek.** Badanie CAPiTA było badaniem wieloośrodkowym, przeprowadzonym w Holandii, obejmującym łącznie 84 492 pacjentów w wieku 65 lat i starszych, bez stanów obniżających odporność, którzy nie byli wcześniej szczepieni przeciw pneumokokom. Czas obserwacji w badaniu wynosił średnio 3,97 lat w każdej grupie. Skuteczność ochronną jednej dawki PCV13 porównano ze szczepionką placebo. Badanie charakteryzowało się wysoką jakością i niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane Handbook. W badaniu CAPiTA około 49% włączonych osób (N=41 385) miało umiarkowane czynniki ryzyka zakażenia pneumokokami. Dane dotyczące skuteczności szczepionki PCV13 w badaniu CAPiTA, w podgrupie pacjentów z umiarkowanymi czynnikami ryzyka zakażenia *S. Pneumoniae*, dostępne były w trzech analizach post-hoc. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu CAPiTA była skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego, pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP) wywołanego przez serotypy szczepionkowe. W ramach drugorzędowego punktu końcowego oceniano skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego niebakteriemicznego/nieinwazyjnego zapalenia płuc oraz inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) wywołanej przez serotypy szczepionkowe.

W wyniku systematycznego przeglądu medycznych baz danych: Medline, Cochrane Library i Embase zidentyfikowano 2 retrospektywne badanie kohortowe (III D; Hsiao 2022, Kolditz 2019) i 2 badania kliniczno-kontrolne (III E; McLaughlin 2018 i Prato 2018), które dotyczyły efektywności praktycznej szczepionki PCV13. Trzy z włączonych badań dotyczyły populacji w wieku ≥ 65 lat. Do jednego z badań kohortowych włączano pacjentów w wieku ≥ 60 lat, jednak mediana wieku włączonych pacjentów wyniosła 75 lat. Włączone badania obserwacyjne charakteryzowały się wysoką jakością w skali NOS. Badanie kohortowe Kolditz 2019 otrzymało 9/9 możliwych punktów, a badanie Hsiao 2022 8/9 punktów w skali NOS. W badaniu Hsiao 2022 odjęto punkt za czynniki zakłócające. Z kolei badania kliniczno-kontrolne McLaughlin 2018 i Prato 2018 otrzymały odpowiednio 8 i 7 punktów. W obu badaniach odjęto punkt za czynniki zakłócające, a dodatkowo w badaniu Prato 2018 za dobór pacjentów. W badaniu kohortowym oceniono efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu PZP bez względu na etiologię, a w obu badaniach kliniczno-kontrolnych - efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanego przez serotypy szczepionkowe.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Immunogenność szczepionki PCV20

Populacja w wieku ≥ 60 lat, nie szczepiona w przeszłości przeciwko pneumokokom (Essink 2021)

W badaniu Essink 2021 wyniki immunogenności przedstawiono wyłącznie w populacji pacjentów w wieku ≥ 60 lat. Pierwszorzędowym punktem końcowym było wykazanie nie gorszej (ang. *noninferior*) odpowiedzi immunologicznej po podaniu PCV20 w porównaniu z PCV13 dla 13 wspólnych serotypów i w porównaniu z PPSV23 dla 7 dodatkowych serotypów. Kryterium *noninferiority* stanowiło

przekroczenie dolnej granicy dwustronnego 95% przedziału ufności dla stosunku średniej geometrycznej miana (ang. *geometric mean titer*, GMT) przeciwciał w teście OPA dla danego serotypu w grupie badanej względem grupy kontrolnej $> 0,5$.

W badaniu wykazano, że miesiąc po szczepieniu PCV20 w populacji osób w wieku ≥ 60 lat W grupie szczepionej PCV20 kryterium *noninferiority* zostało spełnione dla wszystkich trzynastu wspólnych serotypów z PCV13 oraz 6 z 7 serotypów dodatkowych, zawartych w szczepionce PPSV23. Dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla OPA GMT przeciwciał wobec serotypu 8 po szczepieniu PCV20 względem PPSV23 była bliska progu 0,5, jednak kryterium *noninferiority* nie zostało spełnione dla tego serotypu (stosunek OPA GMT=0,55; 95%CI: 0,49; 0,62). Pozostałe punkty końcowe dotyczące odpowiedzi immunologicznej na serotyp 8 były jednak na korzyść PCV20 i wskazywały, że miesiąc po szczepieniu nastąpił ponad 22-krotny wzrost OPA GMT przeciwciał przeciwko serotypowi 8 a 77,8% osób miało ≥ 4 -krotny wzrost miana przeciwciał przeciwko temu serotypowi względem okresu przed szczepieniem.

W zakresie pozostałych punktów końcowych wykazano podobną immunogenność PCV20 względem PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat. Wartości OPA GMT po szczepieniu PCV20 były podobne lub istotnie mniejsze wobec niektórych z 13 serotypów wspólnych z PCV13. Szczepienie PCV20 w porównaniu ze szczepionką PPSV23 indukowało mocniejszą odpowiedź immunologiczną. Miesiąc po szczepieniu PCV20 krotność wzrostu wartości OPA GMT przeciwciał była istotnie większa dla 6 z 7 wspólnych serotypów z PPSV23. Odpowiedź immunologiczna na serotyp 8 po szczepieniu PCV20 była statystycznie istotnie mniejsza względem szczepionki PPSV23. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest dotychczas znane. Jednak mając na uwadze cechy szczepionki skoniugowanej (zdolność do wywoływania długotrwałej pamięci immunologicznej i indukcję silniejszej odpowiedzi immunologicznej po ponownym kontakcie z danym serotypem) oczekuje się, że odpowiedź na serotyp 8 będzie wystarczająca do zapewnienia skutecznej ochrony, takiej jak wobec pozostałych 19 serotypów spełniających założone kryterium *noninferiority*.

W analizie dodatkowej, przeprowadzonej *ad-hoc* na prośbę EMA, oceniono immunogenność PCV20 w populacji pacjentów z czynnikiem ryzyka zakażenia pneumokokami. Odsetek pacjentów z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka zakażenia pneumokokami, nie uwzględniających palenia tytoniu, w kohorcie w wieku ≥ 60 lat wyniósł 26,5% (758/2855). W kohorcie w wieku ≥ 60 lat szczepionka PCV20 miesiąc po szczepieniu powodowała wzrost wartości OPA GMT względem wartości początkowej, bez względu na występowanie bądź nie czynników ryzyka. Wartości OPA GMT przeciwciał wobec kilku serotypów były nieco niższe w populacji, u której występowały czynniki ryzyka niż w populacji zdrowej. Podobnie jak w populacji ogólnej, w populacji z czynnikami ryzyka odpowiedź po szczepieniu PCV20 na serotyp 8 była słabsza.

Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat, zaszczepionej w przeszłości przeciwko pneumokokom (Cannon 2021, N=875)

W badaniu Cannon 2021 oceniono immunogenność po szczepieniu PCV20 w kohortach pacjentów w wieku ≥ 65 lat różniących przyjętą w przeszłości szczepionką przeciwko pneumokokom: zaszczepieni wcześniej PPSV23, PCV13 lub PCV13 i PPSV23. Badanie nie zostało zaprojektowane do przeprowadzenia porównań immunogenności po szczepieniu PCV20 pomiędzy kohortami. Autorzy badania przeprowadzili analizę opisową wyników immunogenności w każdej kohorcie.

Wyniki badania wskazują, że w populacji osób w wieku ≥ 65 lat zaszczepionych wcześniej przeciwko pneumokokom, szczepionka PCV20 powoduje znaczny wzrost miana przeciwciał we wszystkich badanych grupach, bez względu na wcześniej przyjętą szczepionkę przeciwko pneumokokom. Odpowiedź immunologiczna na szczepienie PCV20 była najsilniejsza w grupie osób zaszczepionych wcześniej PCV13, zwłaszcza na 7 dodatkowych serotypów, których nie ma w PCV13. Miesiąc po szczepieniu PCV20 w grupie osób zaszczepionych wcześniej PCV13 zakres wartości OPA GMT przeciwciał wobec

wszystkich serotypów szczepionkowych wyniósł od 54,3 (serotyp 3) do 4156,5 (serotypu 22F). U osób zaszczepionych wcześniej PPSV23 wartości OPA GMT wyniosły od 31,1 (serotyp 3) do 2026,2 (serotypu 33F), a u osób zaszczepionych wcześniej PCV13 i PPSV23 od 39,3 (serotyp 3) do 2717,8 (serotyp 22F). Wcześniejsze szczepienie miało wpływ na wyjściowy poziom przeciwciał wobec 13 serotypów zawartych w PCV13, który był liczbowo najwyższy u osób zaszczepionych PCV13 i PPSV23, mniejszy u osób zaszczepionych wyłącznie PCV13, a najniższy u osób zaszczepionych tylko PPSV23.

Bezpieczeństwo szczepionki PCV20

Bezpieczeństwo PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat, nie szczepionej w przeszłości przeciwko pneumokokom (Essink 2021 N=3009 w tym osoby w wieku ≥ 65 lat N=1012)

W trakcie 6-miesięcznej obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą PCV20 a grupą zaszczepioną PCV13/PPSV23 w zakresie ryzyka względnego wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), nowozdiagnozowanych przewlekłych stanów chorobowych, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych. W czasie 1 mies. od szczepienia częstość występowania jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w grupie PCV20 nie różniła się istotnie statystycznie względem grupy PCV13.

W okresie 10 dni od padania PCV20 u zaszczepionych osób odnotowywano łagodne do umiarkowanych reakcje miejscowe (zaczernienia, opuchnięcia i bólu w miejscu iniekcji). Ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych w miejscu podania szczepionki nie różniło się istotnie pomiędzy grupą PCV20 a grupą PCV13 w zakresie wszystkich analizowanych zdarzeń niepożądanych w miejscu podania szczepionki. W okresie 7 dni od szczepienia częstość uogólnionych zdarzeń niepożądanych (gorączki, zmęczenia, bólu głowy, bólu mięśni i bólu stawów) nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy PCV20 a PCV13.

Bezpieczeństwo PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat, zaszczepionej w przeszłości przeciwko pneumokokom (Cannon 2021, N=875)

W populacji osób w wieku ≥ 65 roku życia zaszczepionych wcześniej przeciwko pneumokokom profil bezpieczeństwa PCV20 był podobny jak w populacji osób w wieku ≥ 60 lat wcześniej niezaszczepionych przeciwko pneumokokom. Ryzyko względne wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz nowozdiagnozowanych przewlekłych stanów chorobowych nie różniło się istotnie pomiędzy grupami zaszczepionymi PCV20 a grupami kontrolnymi, zaszczepionymi PCV13 lub PPSV23 w okresie 6-mies. obserwacji. Częstość zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji (zaczernienia, opuchnięcia i bólu w miejscu iniekcji), które wystąpiły w okresie 10 dni od podania szczepionek, nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupą PCV20 a grupami kontrolnymi. Częstość uogólnionych zdarzeń niepożądanych (gorączki, zmęczenia, bólu głowy, bólu mięśni i bólu stawów) była podobna zarówno w grupach zaszczepionych PCV20, jak i grupie zaszczepionych PCV13 i grupie zaszczepionych PPSV23.

Skuteczność ochronna szczepionki PCV13 w randomizowanym badaniu klinicznym CAPiTA

Analizę skuteczności szczepionki przeprowadzono wg zmodyfikowanej analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (mITT) oraz zgodnie z protokołem badania (*per-protocol*). Skuteczność w populacji *per-protocol* stanowiła podstawową analizę wszystkich pierwszorzędowych, drugorzędowych oraz eksploracyjnych punktów końcowych. Z analizy *per-protocol* wykluczono pacjentów, u których objawy pozaszpitalnego zapalenia płuc lub IChP nastąpiły po wystąpieniu określonych zaburzeń/stanów takich jak: zaburzenia odporności, immunosupresja, niedrożność oskrzeli spowodowana pierwotnym rakiem płuc, innym nowotworem z przerzutami do płuc, poobturacyjnym zapaleniem płuc (z wyłączeniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc), zespołem

nabytego niedoboru odporności lub rozpoznany lub podejrzewany zapaleniem płuc wywołany przez *Pneumocystis jiroveci* lub czynną gruźlicą.

Skuteczność ochronna PCV13 w ogólnej populacji badania (N=84 492)

Według analizy *per-protocol* w badaniu CAPiTA w populacji ogólnej w wieku ≥ 65 lat (N=84 492), wykazano, że szczepienie PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo, wiązało się z istotną statystycznie skutecznością ochronną w zapobieganiu:

- pierwszemu i wszystkim epizodom PZP (postać inwazyjna i nieinwazyjna) spowodowanym serotypami szczepionkowymi (odpowiednio 45,6% (95% CI: 21,82; 62,49), $p < 0,001$ i 42,4% (95% CI: 18,4; 59,7), $p = 0,004$),
- pierwszemu i wszystkim epizodom nieinwazyjnego PZP spowodowanym serotypami szczepionkowymi (odpowiednio 45,0% (95% CI: 14,2; 65,30), $p = 0,007$ i 42,6% (95% CI: 11,65; 63,26), $p = 0,0103$),
- pierwszemu i wszystkim epizodom PZP spowodowanym jakimkolwiek serotypem *S. pneumoniae* (odpowiednio 30,6% (95% CI: 9,8; 46,7), $p = 0,008$ i 28,9% (95% CI: 8,13; 45,07), $p = 0,008$),
- IChP spowodowanej serotypami szczepionkowymi (75,0% (95% CI: 41,4; 90,8), $p < 0,001$),
- IChP spowodowanej jakimkolwiek serotypem *S. pneumoniae* (51,8% (95% CI: 22,4; 70,7), $p = 0,004$).

Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji mITT była spójna z wynikami uzyskanymi w populacji *per-protocol*, przy czym punktowe wartości skuteczności były nieco niższe (w znacznej większości przypadków). Niższa skuteczność szczepionki w tej populacji prawdopodobnie wynikała z uwzględnienia pacjentów, u których w trakcie badania CAPiTA wystąpiło zaburzenie odporności/immunosupresja (N=82).

W badaniu CAPiTA wykazano, że przeżycie wolne od PZP i IChP, spowodowanych serotypami szczepionkowymi było statystycznie istotnie większe ($p < 0,05$) w grupie osób zaszczepionych PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo. Skuteczność szczepienia PCV13 w zapobieganiu pierwszo- i drugorzędowym punktem końcowym w badaniu CAPiTA pojawiała się wkrótce po zaszczepieniu i utrzymywała się na stałym poziomie przez cały czas trwania badania tj. 4 lata.

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupą szczepioną PCV13 a grupą kontrolną w częstości występowania PZP spowodowanego serotypami nieszczepionkowymi, nieinwazyjnego PZP spowodowanego jakimkolwiek serotypem *S. pneumoniae*, PZP bez względu na etiologię oraz zgonom, zarówno w populacji *per-protocol* jak i w populacji mITT.

Skuteczność ochronna PCV13 w podgrupie pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem umiarkowanego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae* (N=41 385)

W badaniu CAPiTA w populacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat, u których występował co najmniej jeden czynnik umiarkowanego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae* (N=41 385, 49% ogólnej populacji z badania)

wykazano, że szczepienie PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo, wiązało się z istotną statystycznie skutecznością ochronną w zapobieganiu:

- pierwszemu i wszystkim epizodom PZP spowodowanych serotypami szczepionkowymi w populacji *per-protocol* (odpowiednio 40,3% (95% CI: 11,4; 60,2), $p=bd$ i 36,5% (95% CI: 6,9; 57,1), $p=bd$),
- wszystkim epizodom PZP spowodowanych jakimkolwiek serotypem *S. pneumoniae* w populacji *per-protocol* (22,5% (0,3; 39,8) $p=0,028$),
- IChP spowodowanej serotypami szczepionkowymi (76,9% (95% CI: 42,7; 92,2), $p=0,003$),
- IChP spowodowanej jakimkolwiek serotypem *S. pneumoniae* (51,0% (95% CI: 19,4; 70,9), $p=0,004$).

Podobnie jak w ogólnej populacji badania CAPiTA, skuteczność PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanym serotypami szczepionkowymi w podgrupie pacjentów umiarkowanego ryzyka utrzymywała się przez cały 4-letni okres obserwacji.

W podgrupie pacjentów z badania CAPiTA z umiarkowanym ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae* nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupą szczepioną PCV13 a grupą kontrolną w zapobieganiu PZP spowodowanego serotypami nieszczepionkowymi, radiologicznie potwierdzonego PZP bez względu na etiologię oraz zgonom.

Należy podkreślić, że w trakcie badania CAPiTA w ok. 41-tysięcznej populacji pacjentów z umiarkowanym ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae* wystąpiło ok. 83% (115/139) wszystkich epizodów pierwszego PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi, co dodatkowo potwierdza oszacowanie skuteczności szczepionki w tej podgrupie pacjentów w ramach eksploracyjnej analizy *post-hoc*.

Efektywność praktyczna szczepienia PCV13

Wszystkie odnalezione badania efektywności praktycznej potwierdziły skuteczność kliniczną PCV13 w zapobieganiu zapaleniom płuc w populacji ogólnej w wieku ≥ 65 lat. W retrospektywnym badaniu kohortowym Hsiao 2022 wykazano, że w trakcie 3-letniej obserwacji efektywność praktyczna PCV13 u osób w wieku ≥ 65 lat w zapobieganiu pierwszemu epizodowi hospitalizacji z powodu PZP lub z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych, bez względu na ich etiologię wyniosła odpowiednio 10,0% (95%CI: 2,4; 17,0) i 9,4% (95%CI: 2,1; 16,1) (Hsiao 2022).

Z kolei Kolditz i wsp. (2019) wykazali, że szczepienie PCV13 wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka bezwzględnego i względnego PZP bez względu na etiologię o odpowiednio 0,63% (95%CI: 0,07; 1,20) i 11,9% ($p=0,028$) w populacji osób w wieku ≥ 60 lat (mediana wieku osób włączonych do badania wyniosła 75 lat) w trakcie 3-letniej obserwacji. Nie wykazano wpływu szczepienia PCV13 na 30-dniową śmiertelność po PZP bez względu na etiologię. Jak wskazują autorzy badania dostępne dane były niewystarczające, aby wyciągnąć wnioski dotyczące wpływu szczepienia PCV13 na śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny po zapaleniu płuc, z uwagi na niską liczbę zdarzeń w czasie 3-letniej obserwacji. Autorzy badania nie przedstawili odrębnego oszacowania efektywności PCV13 w populacji pacjentów w podgrupie z czynnikami ryzyka zakażenia pneumokokami. Jednak u pacjentów włączonych do badania Kolditz 2019 zidentyfikowano choroby współistniejące, z których najczęściej występowały: cukrzyca (44%), choroba sercowo-naczyniowa (43%), choroby naczyń mózgowych/neurologicznych (35%), choroby nerek (29%), choroby płuc (20%), choroby nowotworowe (17%).

Wysokiej jakości zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne typu *test-negative design* (TND), przeprowadzone na terenie Stanów Zjednoczonych, potwierdziło skuteczność PCV13 w zapobieganiu PZP

spowodowanym serotypami szczepionkowym w populacji osób w wieku ≥ 65 lat (McLaughlin 2018). Efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu płuc, wymagającego hospitalizacji, spowodowanego serotypami szczepionkowymi wyniosła 72,8% (95% CI: 12,8%; 91,5%), natomiast w zapobieganiu PZP bez bakteriemii 70,1% (95% CI: 4,1; 90,7). W badaniu McLaughlin 2018 około 88% pacjentów miało co najmniej jeden czynnik umiarkowanego lub wysokiego ryzyka choroby pneumokokowej, a 45,8% - co najmniej jeden czynnik wysokiego ryzyka.

W badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym w jednym z regionów Włoch, efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu PZP, niezależnie od serotypu *S. pneumoniae* oraz PZP wywołanemu serotypami szczepionkowymi wyniosła odpowiednio 34,6% (95%CI: -104,6%; 82,5%) oraz 40,1% (95%CI: -127,5%; 89,4%) wśród pacjentów z ≥ 1 współistniejącą chorobą predysponującą do podwyższonego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae*. W analizie post-hoc z badania Prato 2018 wykazano, że efektywność PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu PZP bez względu na serotyp, nie wymagającego hospitalizacji, wyniosła ogółem 88,1% (95% CI: 4,2%; 98,5%) i 91,7% (95% CI: 13,1%; 99,2%) w warunkowej regresji logistycznej, kontrolującej występowanie chorób współistniejących. Należy podkreślić, że badanie to mogło być obciążone błędem selekcji pacjentów. Rekrutacja do badania była niższa niż pierwotnie założona, tj. włączono jedynie ok. 30% pacjentów z potwierdzonym PZP, z założonej początkowo wielkości próby. Ponadto u około 18% pacjentów z potwierdzonym radiologicznie PZP nie było możliwe pobranie materiału biologicznego do określenia etiologii zakażenia, co mogło wpłynąć na niedoszacowanie lub przeszacowanie przypadków o etiologii pneumokokowej.

Wnioski

Wyniki niniejszego przeglądu systematycznego wskazują, że immunogenność dwudziestowalentnej, skoniugowanej, polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV20, Apexxnar®) w populacji w wieku ≥ 60 lat, nieszczepionej wcześniej, nie różni się istotnie w porównaniu ze szczepionką PCV13 (w zakresie 13 serotypów wspólnych z tą szczepionką) oraz w porównaniu ze szczepionką PPSV23 (w zakresie 6 z 7 serotypów wspólnych z tą szczepionką, które jednocześnie nie są zawarte w PCV13). Odpowiedź immunologiczna na 19 z 20 serotypów zawartych w PCV20 spełniła założone kryterium *noninferiority*. Kryterium *noninferity* nie zostało spełnione dla serotypu 8. Jednak w oparciu o inne punkty końcowe, które dodatkowo charakteryzują odpowiedź immunologiczną na serotyp 8 (krotność wzrostu miana przeciwciał oraz odsetek osób z co najmniej 4-krotnym wzrostem miana przeciwciał), oczekuje się że ochrona będzie ona na podobnym poziomie jak dla pozostałych serotypów zawartych w PCV20. Mając więc na uwadze całość danych dotyczących immunogenności PCV20 wobec serotypu 8 i korzystne cechy szczepionki skoniugowanej (zdolność do wywoływania długotrwałej pamięci immunologicznej i indukcję silniejszej odpowiedzi immunologicznej po ponownym kontakcie z danym serotypem) oczekuje się, że odpowiedź immunologiczna na ten serotyp będzie wystarczająca do zapewnienia skutecznej ochrony jak wobec pozostałych 19 serotypów, które spełniły założone kryterium *noninferiority*. [REDACTED]

[REDACTED]. Szczepionka PCV20 wywołuje silną odpowiedź immunologiczną również u dorosłych w wieku ≥ 65 lat, niezależnie od wcześniejszej historii szczepień przeciw pneumokokom (PPSV23, PCV13, lub PCV13 i PPSV23). W zakresie bezpieczeństwa szczepionka PCV20 nie różni się istotnie względem szczepionki PCV13 pod względem uogólnionych zdarzeń niepożądanych oraz reakcji w miejscu podania. Podczas 6-miesięcznej obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane były rzadkie a ich częstość podobna pomiędzy grupami. Żadne z odnotowanych SAE nie było związane z podaniem PCV20 lub kontroli. Nowozdiagnozowane przewlekłe schorzenia zgłosiło $< 2,3\%$ uczestników i były one zgodne z częstością w ogólnej populacji

w tym wieku. Żadne ze zgłoszonych stanów medycznych nie został uznany za mający związek ze szczepionką PCV20.

Wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego (z użyciem placebo) badania klinicznego CAPIITA (84 492 włączonych uczestników) stanowią podstawę, aby stwierdzić, że oczekiwana skuteczność PCV20 u osób [REDACTED] będzie podobna do skuteczności PCV13 w zapobieganiu zakażeniom pneumokokowym spowodowanym przez 13 serotypów wspólnych dla obu szczepionek. Szczepionka PCV13 została wprowadzona w około 180 krajów do programów szczepień dzieci. Szacuje się, że w ciągu ostatniej dekady szczepionka PCV13 została zastosowana u około 100 milionów osób na świecie (Horn 2021). [REDACTED]

[REDACTED] W badaniu CAPIITA wykazano skuteczność profilaktyki za pomocą PCV13 w populacji obciążonej dodatkowymi czynnikami ryzyka zakażenia pneumokokami. Profilaktyka zakażeń pneumokokowych za pomocą szczepionki PCV20 o największym pokryciu serotypowym wśród szczepionek polisacharydowych skończonej (szacowane pokrycie serotypowe dla szczepionki PCV20 [REDACTED] [REDACTED] będzie miała korzystny wpływ na ograniczenie hospitalizacji z powodu pneumokokowego PZP we wnioskowanej populacji.

1 Analiza problemu decyzyjnego

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

2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dwudziestowalentnej skoniugowanej, polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom (PCV20, Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji dorosłych [REDACTED]. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	[REDACTED]
Interwencja (I)	Szczepionka pneumokokowa polisacharydowa skoniugowana, adsorbowana PCV20 (Apexxnar®), podawana domięśniowo, w schemacie zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego.
Komparator (C)	Brak szczepienia lub szczepienie placebo PCV13 i PPSV23*
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • śmiertelność, • zapalenia płuc (wszystkie, wywołane przez serotypy szczepionkowe, związane z zakażeniem dowolnym szczepem <i>S. pneumoniae</i>), • potwierdzone niebakteriemiczne /nieinwazyjne zapalenia płuc, • inwazyjna choroba pneumokokowa (bez względu na etiologię, wywołana przez serotypy szczepionkowe, związana z zakażeniem dowolnym szczepem <i>S. pneumoniae</i>), • immunogenność PCV20. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane raportowane w badaniach.
Typ badań (S)	Kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne z grupą kontrolną dotyczące efektywności praktycznej szczepienia.

* komparator dodatkowy uwzględniony wyłącznie w analizie klinicznej; uwzględnienie PCV13 i PPSV23 jako komparatora umożliwia porównanie immunogenności PCV20 w zakresie 13 wspólnych serotypów z PCV13 (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) i 7 dodatkowych serotypów pneumokokowych wspólnych z PPSV23 (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F), które nie są zawarte w PCV13.

Komparatorem dla 20-walentnej polisacharydowej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom w populacji dorosłych [REDACTED] jest szczepienie placebo lub brak szczepienia, rozumiane jako naturalny przebieg choroby. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora zawarto w analizie problemu decyzyjnego (APD 2022).

Szczepionka PCV20 zawiera 13 tych samych, swoistych dla serotypów, koniugatów polisacharydów otoczkowych oraz te same substancje pomocnicze co szczepionka PCV13 (serotypy zawarte w Prevenar 13®: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) oraz 7 serotypów dodatkowych (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F). Szczepionka PCV20 jest więc szczepionką takie samego typu i ma analogiczny skład jak szczepionka PCV13 z rozszerzeniem o 7 dodatkowych serotypów pneumokokowych. Zgodnie z wytycznymi EMA rejestracja szczepionki nowszej generacji przebiega na podstawie porównania odpowiedzi immunologicznej nowej szczepionki a szczepionki o udowodnionej w badaniach skuteczności. W takiej sytuacji przeprowadzenie badań skuteczności klinicznej nowej szczepionki nie jest wymagane (EMA 2007, EMA 2022). W związku z powyższym w ramach niniejszego przeglądu systematycznego

przedstawiono dane dotyczące skuteczności klinicznej i efektywności praktycznej szczepionki PCV13.

W ramach przeglądu systematycznego dodatkowo przytoczono dostępne dane dotyczące skuteczności profilaktyki zakażeń pneumokokami za pomocą szczepionki PCV20 lub PCV13 w populacji [REDACTED], tj. w grupie osób [REDACTED] z podwyższonym ryzykiem (umiarkowanym do wysokiego) zakażenia pneumokokami. Według danych NFZ około 48% osób w wieku ≥ 65 lat ma podwyższone ryzyko zakażenia pneumokokami (AWA Prevenar 13 2021). Od stycznia 2022 w populacji w wieku 65+ z podwyższonym ryzykiem zakażenia pneumokokami refundowana jest szczepionka Prevenar 13® (MZ 2022).

3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych skuteczności PCV20 i PCV13 w populacji [REDACTED]

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek PCV20 i PCV13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji osób [REDACTED] lat. Dla każdej ze szczepionek wykonano oddzielne wyszukiwania w następujących bazach danych:

- Medline (PubMed): do 13.06.2022,
- EMBASE (Embase.com): do 13.06.2022,
- Cochrane Library: do 13.06.2022.

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

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (dla PCV20 - aneks 8.1, dla PCV13 - aneks 8.2). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

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

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli (tab. 2).

Ponieważ szczepionka PCV20 zawiera 13 tych samych, swoistych dla serotypów, koniugatów polisacharydów otoczkowych oraz te same substancje pomocnicze co szczepionka PCV13 (Prevenar 13®) przegląd systematyczny poszerzono o dane dotyczące skuteczności szczepionki PCV13.

Ponadto w zakresie przeglądu systematycznego poszukiwano danych dotyczących [REDACTED], tj. populacji osób [REDACTED] ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej w populacjach pacjentów z grup ryzyka, w których aktualnie refundowana jest szczepionka PCV13 (Prevenar 13®; aneks 8.5).

Do przeglądu badań wtórnych kwalifikowano przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook'a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 8.4), a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych, w których oceniano PCV20 lub PCV13 w populacji [REDACTED].

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli [REDACTED]	Niespełnienie kryteriów włączenia.
Interwencja	PCV20	Niespełnienie kryteriów włączenia.
Komparator	Brak szczepienia lub szczepienie placebo PCV13, PPSV23 (komparatory dodatkowe, umożliwiające porównanie immunogenności szczepionki PCV20 wobec 13 wspólnych serotypów z PCV13 i 7 dodatkowych serotypów, które nie są zawarte w PCV13)	Niespełnienie kryteriów włączenia.
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • śmiertelność, • zapalenia płuc (wszystkie, wywołane przez serotypy szczepionkowe, związane z zakażeniem dowolnym szczepem <i>S. pneumoniae</i>), • potwierdzone niebakteryjne/nieinwazyjne zapalenia płuc, • inwazyjna choroba pneumokokowa (wszystkie, wywołana przez serotypy szczepionkowe, związana z zakażeniem dowolnym szczepem <i>S. pneumoniae</i>). • Immunogenność odnosząca się do szczepionki PCV20. Bezpieczeństwo:	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby, oceny immunogenności szczepionki PCV13, nosicielstwa noso-gardłowego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	działania niepożądane raportowane w badaniach PCV20.	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, w których dostępne były wyniki dotyczące [REDAKTOR] badania dotyczące efektywności praktycznej w badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną, w których dostępne były wyniki dotyczące efektywności szczepienia w [REDAKTOR] przeprowadzone na terenie Europy lub Stanów Zjednoczonych 	<ul style="list-style-type: none"> badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i poglądowe.
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> badania opublikowane w formie pełnotekstowej, raporty z randomizowanych badań klinicznych, niepublikowane randomizowane badania kliniczne, których wyniki zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych. 	<ul style="list-style-type: none"> raporty badań klinicznych, listy do redakcji doniesienia konferencyjne badania wtórne opublikowane do 2016 roku (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych)
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim.	Publikacje w innych językach niż angielski i polski.

3.3 Strategia ekstrakcji danych

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

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

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

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

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

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

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (Aneks 8.4) opisaną w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Za pomocą kwestionariusza NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*, Aneks 8.7) oceniano wiarygodność badań obserwacyjnych kohortowych z grupą kontrolną lub kliniczno-kontrolnych (skala NOS).

Prace oceniano także pod kątem:

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

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 3).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.5 Metody syntezy danych

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

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

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

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

Dane dotyczące skuteczności ochronnej szczepionki PCV13 raportowano za publikacjami źródłowymi, jeżeli była taka konieczność dane analizowano przy pomocy program RevMan wersja 5.3 oraz Microsoft Excel 2013.

4 Wyniki

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

Do dnia 13.06.2022 nie odnaleziono przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dwudziestowalentnej szczepionki przeciw pneumokokom (PCV20, Apexxnar®). Ponieważ szczepionka PCV20 zawiera 13 tych samych, swoistych dla serotypów, koniugatów polisacharydów otoczkowych oraz te same substancje pomocnicze co szczepionka PCV13 (Prevenar 13®) przeprowadzono przegląd systematyczny dotyczący tej szczepionki. Wstępnie odnaleziono 10 publikacji odnoszących się do szczepionki PCV13, z których 1 spełniało kryteria włączenia do przeglądu systematycznego (Berild 2020). Opracowanie wtórne dotyczyło skuteczności szczepień w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej oraz pneumokokowemu zapaleniu płuc w populacji ogólnej osób starszych (*general elderly population*), bez precyzyjnego określenia dolnej granicy wieku. Do przeglądu włączono 5 badań dotyczących PCV13, z trzy badania odnosiło się do populacji w wieku ≥ 65 lat, a pozostałe: ≥ 50 lat i ≥ 60 lat.

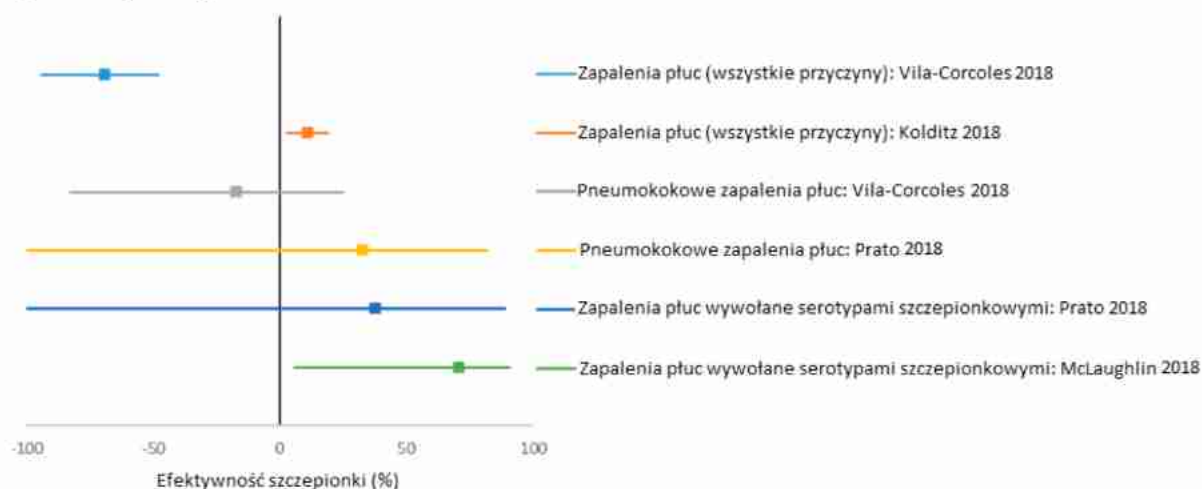
Zakwalifikowane badania wtórne zestawiono w aneksie 8.10, natomiast wykluczone badania wraz z przyczynami odrzucenia w aneksie 8.11.

Wśród potencjalnych opracowań wtórnych odnaleziono opracowanie niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego: McLaughlin 2019. Opracowanie McLaughlin 2019 dotyczyło skuteczności PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanym serotypem 3 w populacji w wieku ≥ 65 , jednak przeszukiwanie dostępnych dowodów przeprowadzono wyłącznie w jednej bazie danych. Wyniki opracowania McLaughlin 2019 omówiono w dyskusji w rozdziale 6.3.2.

Jakość odnalezionego przeglądu systematycznego oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena błędu publikacji, konflikt interesów (szczegółowe kryteria oceny jakości badań przedstawiono w aneksie 8.2). Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik < 5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥ 9 pkt. przegląd o wysokiej jakości. Przegląd Berild 2020 otrzymał 8 pkt w skali AMSTAR, a więc był przeglądem o umiarkowanej jakości (Tab. 4).

W przeglądzie systematycznym Berild 2020 wykazano skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu zapaleniu płuc wywołanemu przez serotypy szczepionkowe. Analiza badań obserwacyjnych, opublikowanych po 2015 roku, przeprowadzonych w populacji w wieku ≥ 65 lat wskazuje na efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu zapaleniu płuc wywołanemu przez serotypy szczepionkowe na poziomie od 38% (95%CI: -132; 89) w badaniu kliniczno-kontrolnym, przeprowadzonym na terenie Włoch do 71% (95%CI: 6; 91) w badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym na terenie Stanów Zjednoczonych (Ryc. 1). Jak wskazuje Ryc. 1 efektywność szczepionki wzrasta wraz ze specyficznością rozpoznania etiologii zapalenia płuc i jest najwyższa w zapobieganiu PZP spowodowanymi serotypami szczepionkowymi.

Ryc. 1. Efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu zapaleniu płuc w populacji ogólnej dorosłych w wieku ≥ 50 lat w poszczególnych badaniach obserwacyjnych włączonych do przeglądu systematycznego Berild 2020.



Populacje uwzględnione w poszczególnych badaniach, włączonych do przeglądu Berild 2020:

- Vila-Corcoles 2018 (badanie kohortowe, Hiszpania): dorośli w wieku ≥ 50 lat;
- Kolditz 2018 (badanie kohortowe, Niemcy): dorośli w wieku ≥ 60 lat;
- Prato 2018 (badanie kliniczno-kontrolne, Włochy): dorośli w wieku ≥ 65 lat;
- McLaughlin 2018 (badanie kliniczno-kontrolne, Stany Zjednoczone): dorośli w wieku ≥ 65 lat.

Należy jednak mieć na uwadze, że każde z badań różniło się od innych pod względem metodologii oraz charakterystyki włączonej populacji. Tym samym Berild i wsp. (2020) nie przeprowadzili metaanaliz dla poszczególnych punktów końcowych. Wyniki z każdego z badań interpretowano indywidualnie w kontekście metodologii każdego badania. Według Berild i wsp. (2020), badanie Prato 2018 było badaniem niskiej jakości wg skali NOS (5 na 9 możliwych punktów), natomiast badania McLaughlin 2018 (9/9), Kolditz 2018 (8/9) oraz Vila-Corcoles 2018 (7/9) - wysokiej. Do badania przeprowadzonego na terenie Włoch (Prato 2018) włączono tylko część z planowanej populacji, a rekrutację do badania przedwcześnie przerwano. Ponadto w analizie efektywności nie uwzględniono czynników zakłócających. Wskazano, że badanie Vila-Corcoles 2018, pomimo otrzymania 7/9 punktów w skali NOS miało inne ograniczenia wynikające z niezbilansowania czynników w obrębie porównywanych grup, które miały wpływ na wynik oszacowania. W badaniu Vila-Corcoles 2018 populacja zaszczepiona PCV13 była istotnie bardziej obciążona chorobami współistniejącymi w porównaniu do grupy kontrolnej, w której 34 pacjentów stanowiła populacja z zaburzeniami odporności w porównaniu do 5% w grupie niezaszczepionych, a 27% pacjentów było w wieku 80 lat lub więcej w porównaniu do 16% w grupie kontrolnej. W grupie PCV13 odsetek zaszczepionych PPSV23 w jakimkolwiek momencie przed włączeniem do badania był ponaddwukrotnie większy względem grupy kontrolnej (81% vs 34%, $p < 0,001$). Pomimo faktu, że badaniem objęto dużą populację, tylko 0,2% pacjentów zostało zaszczepionych PCV13, a okres obserwacji wyniósł 1 rok (Berild 2020).

Charakterystykę przeglądu systematycznego Berild 2020, wraz z kluczowymi wynikami i wnioskami przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 4. Ocena jakości badania wtórnego Berild 2020 wg skali AMSTAR.

Pytanie	Berild 2020
1. Czy badanie zaprojektowano a priori?	Tak
2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?	Tak
3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?	Tak
4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?	Nie
5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?	Nie
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Tak
7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?	Tak
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?	Tak
9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?	Tak
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?	Tak
11. Czy uwzględniono konflikt interesów?	Nie*
Podsumowanie wyników	8/11
<p>* podano informacje o źródle finansowania przeglądu, jednak nie podano źródła finansowania włączonych badań</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.</p> <p>Interpretacja wyniku: <5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.</p>	

Tab. 5. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13®) u osób dorosłych.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
<p>Berild 2020 Źródło finansowania: <i>brak zewnętrznego źródła finansowania</i></p>	<p>Cel: aktualizacja danych dotyczących skuteczności szczepionki PCV13 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej i zapaleniu płuc w populacji osób starszych Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): Pubmed, Embase, Cinahl, Web of science, Epistemonikos, Cochrane (01.01.2016*-17.04.2019)</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci w starszym wieku, bez zdefiniowanej dolnej granicy Porównane interwencje: szczepionka PCV13 w porównaniu z placebo lub brakiem szczepienia Punkty końcowe: zapalenie płuc i/lub inwazyjna choroba pneumokokowa, wywołane z jakiegokolwiek przyczyny, przez pneumokoki i/lub specyficzne dla serotypu Metodyka badań: oryginalne raporty dotyczące skuteczności szczepionki w ogólnej populacji dorosłych w starszym wieku (bez wskazania dokładnej dolnej granicy wieku)</p>	<p>Włączone badania: 9 badań: - 5 analiz <i>post-hoc</i> randomizowanego badania klinicznego CAPItA* (pacjenci w wieku ≥65 lat), dotyczących oceny skuteczności PCV13 w zależności od chorób współistniejących lub czynników ryzyka, czasu trwania odpowiedzi na leczenie; - 2 badania kohortowe: 1 przeprowadzone w Hiszpanii (osoby w wieku ≥50 lat) oraz 1 przeprowadzone w Niemczech (osoby w wieku ≥60 lat); - 2 badania kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative design</i> (TND): 1 przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych (pacjenci w wieku ≥65 lat) oraz 1 przeprowadzone we Włoszech (pacjenci w wieku ≥65 lat). Kluczowe wyniki: - odnalezione analizy <i>post-hoc</i> z badania CAPItA nie zawierały nowych danych dotyczących głównych punktów końcowych oszacowanych w ogólnej populacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu z pierwotną publikacją badania CAPItA. Analizy <i>post-hoc</i> dostarczały nowych danych dotyczących skuteczności PCV13 w zależności od chorób współistniejących lub czynników ryzyka, które nie były celem przeglądu. Wobec czego autorzy przeglądu nie ocenili ich jakości i nie ekstrahowali z nich wyników; - badanie kohortowe przeprowadzone w Hiszpanii nie wykazało ochronnego efektu szczepionki PCV13 w przypadku zapalenia płuc powstałego z jakiegokolwiek przyczyny lub pneumokokowego zapalenia płuc w populacji w wieku ≥ 50 lat, badanie jednak ma ograniczenia metodologiczne polegające na niezbilansowaniu charakterystyki porównywanych grup pod względem częstości występowania czynników ryzyka zakażenia pneumokokami; - niemieckie badanie kohortowe: skorygowana skuteczność szczepionki VE=11% (95%CI: 3; 19) w zapobieganiu</p>	<p>8/11 pkt. Przegląd o umiarkowanej jakości</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			<p>zapaleniu płuc powstałemu z jakiegokolwiek przyczyny w populacji w wieku ≥ 60 lat;</p> <ul style="list-style-type: none"> - amerykańskie badanie kliniczno-kontrolne: VE=71% (95%CI: 6; 91) w zapobieganiu zapaleniom płuc wywołanym przez serotypy szczepionkowe w populacji w wieku ≥ 65 lat; - badanie włoskie: VE=33% (95%CI: -107; 82) w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu płuc i VE=38% (95%CI: -132; 89) w zapobieganiu PZP wywołanemu przez serotypy szczepionkowe w populacji w wieku ≥ 65 lat. <p>Wnioski: analiza nowych, wysokiej jakości badań obserwacyjnych wskazuje na skuteczność szczepionki w zapobieganiu zapaleniu płuc wywołanemu przez serotypy szczepionkowe</p>	

VE - efektywność szczepionki (ang. *vaccine efficacy*)

* autorzy przeglądu ograniczyli się do publikacji od 2016 roku aby nie powielić danych dotyczących PCV13 ujętych w opublikowanych do 2017 roku przeglądach systematycznych dotyczących PPSV23. Wobec powyższego do przeglądu systematycznego nie włączono głównej publikacji z badania CAPiTA (Bonten 2015).

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV20 w profilaktyce zakażeń *S. pneumoniae* w populacji osób dorosłych [REDACTED] oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski. Ponieważ szczepionka PCV20 zawiera 13 tych samych serotypów pneumokokowych i te same substancje pomocnicze co trzynastowalnetna, skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom przeprowadzono również wyszukiwanie badań skuteczności szczepionki PCV13 [REDACTED]

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

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych dla PCV20 przedstawiono na Ryc. 2, a dla PCV13 na Ryc. 3.

Wyniki przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa PCV20

Do dnia 13.06.2022 nie zidentyfikowano randomizowanego badania klinicznego dotyczącego skuteczności PCV20 spełniających predefiniowane kryteria. Zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne, w których oceniono immunogenność i bezpieczeństwo PCV20 w populacji osób w wieku ≥ 18 lat, którzy nie byli wcześniej szczepieni przeciwko pneumokokom (Essink 2021) oraz w populacji osób w wieku ≥ 65 lat, którzy w przeszłości zostali zaszczepieni przeciwko pneumokokom szczepionką PCV13, 23-walentną polisacharydową szczepionkę przeciw pneumokokom (PPSV23) lub PCV13 i następnie PPSV23.

Badanie Essink 2021 obejmowało [REDACTED]. Odsetek osób [REDACTED] w ogólnej populacji badania, a w kohorcie osób [REDACTED]. W publikacji badania wyniki przedstawiono wyłącznie w kohorcie w wieku ≥ 60 lat [REDACTED]

[REDACTED] Ostatecznie do przeglądu włączono dwa randomizowane, kontrolowane badania kliniczne PCV20:

- Essink 2021 (badanie 1007) dotyczące populacji w wieku ≥ 60 lat niezaszczepionej wcześniej przeciwko pneumokokom, opisane w 1 publikacji w czasopiśmie recenzowanym i na stronie clinicaltrials.gov (NCT03760146) i raporcie EMA (EMA 2022),
- Cannon 2021 (badanie 1006) dotyczące populacji w wieku ≥ 65 lat zaszczepionej wcześniej przeciwko pneumokokom, opisane w 1 publikacji w czasopiśmie recenzowanym i na stronie clinicaltrials.gov (NCT03835975) i raporcie EMA (EMA 2022).

Listę publikacji zakwalifikowanych do przeglądu immunogenności i bezpieczeństwa PCV20 przedstawiono w aneksie 8.8, natomiast publikacji odrzuconych w aneksie 8.9.

Wyniki przeglądu skuteczności PCV13

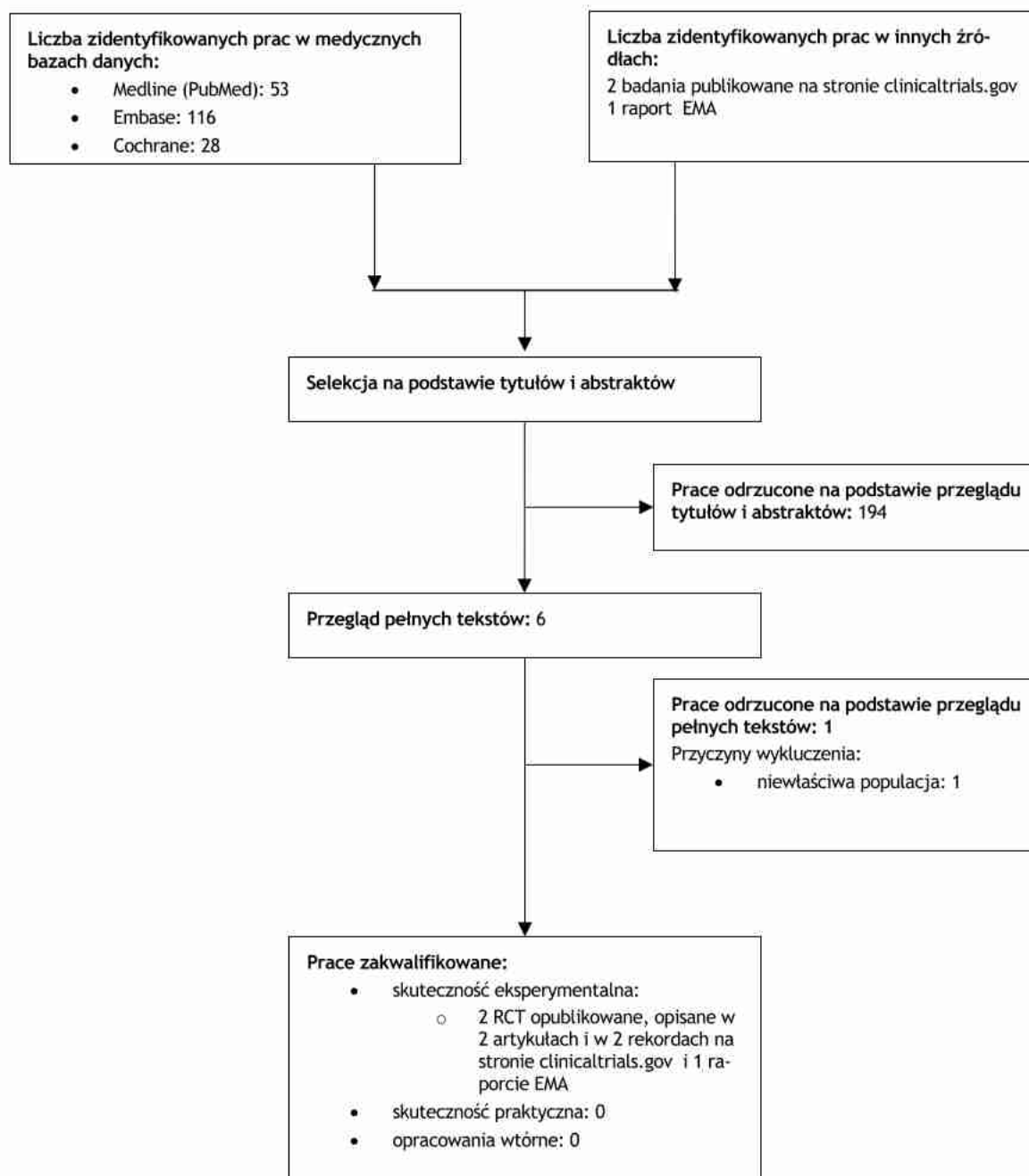
Do dnia 13.06.2022 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 randomizowane, kontrolowane placebo badanie, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV13 w profilaktyce zakażeń *S. pneumoniae*, w populacji osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat. Włączonym badaniem randomizowanym było badanie CAPiTA (ang. *Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*), przeprowadzone na terenie Holandii w populacji 84 492 pacjentów. Do analizy włączono 7 publikacji z czasopism recenzowanych, które dotyczyły:

- skuteczności ochronnej PCV13 w zapobieganiu pierwszo-, drugorzędowym oraz wybranym eksploracyjnym punktom końcowym w ogólnej populacji badania CAPiTA (Bonten 2015),
- skuteczności ochronnej PCV13 w zapobieganiu eksploracyjnym punktem końcowym w ogólnej populacji badania CAPiTA (Webber 2017),
- analizy *post-hoc* odnoszącej się do czasu trwania skuteczności ochronnej szczepionki PCV13 w ogólnej populacji badania CAPiTA (Patterson 2016),
- analizy *post-hoc*, dotyczącej skuteczności ochronnej PCV13 w podgrupach pacjentów z badania CAPiTA, w zależności od wieku pacjentów (van Werkhoven 2015),
- analiz *post-hoc*, dotyczących skuteczności ochronnej PCV13 w podgrupie pacjentów z badania CAPiTA z podwyższonym ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae* (Suaya 2018, Gessner 2019b),
- oraz analizy *post-hoc*, dotyczącej wpływu choroby współistniejącej na skuteczność szczepienia PCV13 (Huijts 2017a).

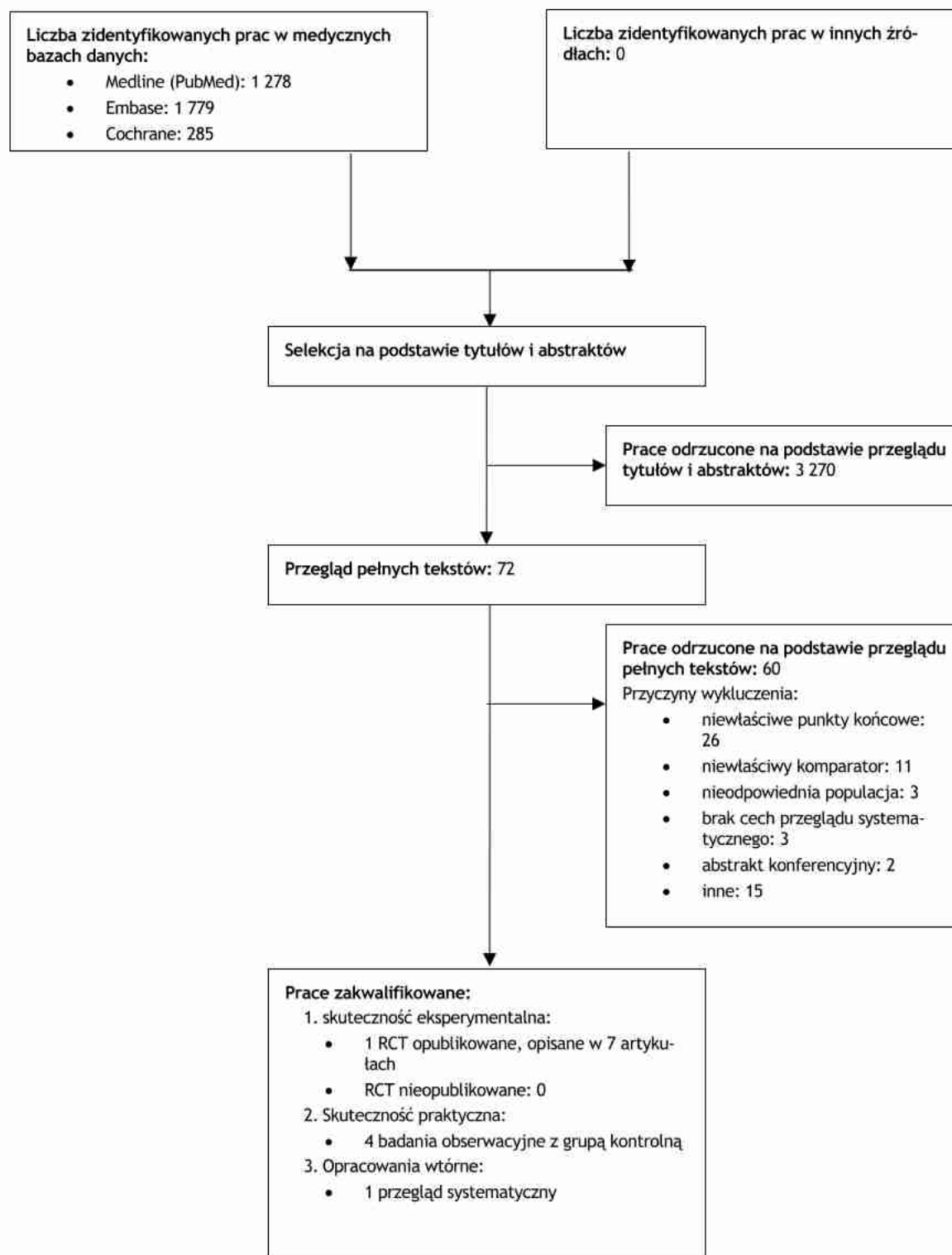
Ponadto w wyniku systematycznego wyszukiwania w medycznych bazach danych odnaleziono i zakwalifikowano 2 badania kliniczno-kontrolne, w których dostępne były dane dotyczące efektywności praktycznej szczepienia PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat (McLaughlin 2018, Prato 2018) oraz 1 badanie kohortowe, do którego włączano pacjentów w wieku ≥ 60 lat (Kolditz 2019). Mediana wieku pacjentów włączonych do badania Kolditz 2019 wyniosła 75 lat (IQR: 67; 81), a więc badanie dotyczyło [REDACTED].

Badanie pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.12 natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.13.

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych PCV20 włączonych do opracowania (PRISMA).



Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych PCV13 włączonych do opracowania (PRISMA).



4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do oceny immunogenności i bezpieczeństwa PCV20

4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono 2 randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne dotyczące immunogenności i bezpieczeństwa skoniugowanej szczepionki pneumokokowej 20-walentnej PCV20 (Essink 2021, Cannon 2021; Tab. 6). Oba badania przeprowadzono w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i w Szwecji. W obu badaniach oceniono bezpieczeństwo i immunogenność PCV20.

Badanie Essink 2021 było podwójnie zaślepionym badaniem, do którego włączono zdrowe dorosłe osoby nieszczepione wcześniej przeciwko pneumokokom. Uczestników włączano w trzech kohortach wiekowych: ≥ 60 lat, 50-59 lat oraz 18-49 lat. Do badania włączono łącznie 3902 osób, z czego 3009 do kohorty w wieku ≥ 60 lat. W obrębie kohorty w wieku ≥ 60 lat randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją w zależności od wieku w stosunku 1:1 do grupy badanej (PCV20) i grupy kontrolnej (PCV13). W pozostałych dwóch kohortach w stosunku 3:1. Wszystkie włączone osoby otrzymały jedną dawkę PCV20 lub PCV13. Osoby w wieku ≥ 60 lat w grupie kontrolnej otrzymały dodatkowo 1 dawkę 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom (PPSV23) miesiąc po podaniu PCV13. Jednomiesięczny odstęp pomiędzy podaniem szczepionek kontrolnych PCV13 i PPSV23 nie jest formalnie zalecanym schematem szczepienia dorosłych przeciwko pneumokokom (CDC 2021). Krótki odstęp pomiędzy podanymi szczepionkami kontrolnymi umożliwił porównanie immunogenności PCV20 wobec wszystkich 20 serotypów pneumokokowych. Taki schemat szczepienia stosowano w randomizowanym, kontrolowanym badaniu II fazy PCV20 (Hurley 2021).

Badanie Cannon 2021 było otwartym, kontrolowanym badaniem klinicznym, do którego włączono zdrowe osoby w wieku ≥ 65 lat, szczepione wcześniej przeciwko pneumokokom. Pacjentów włączano do kohort w zależności od przyjętej w przeszłości szczepionki: PPSV23 (N=375), PCV13 (N=375), lub PCV13 i PPSV23 (N=125). W obrębie kohorty zaszczepionych wcześniej PCV13 lub PPSV23 przeprowadzono randomizację do grupy otrzymującej jedną dawkę PCV20 oraz grupy kontrolnej, otrzymującej 1 dawkę PPSV23 (osoby wcześniej zaszczepione PCV13) lub PCV13 (osoby wcześniej zaszczepione PPSV23). Cała kohorta zaszczepiona wcześniej PCV13 i PPSV23 otrzymała PCV20. Immunogenność oceniono wyłącznie w populacji, która otrzymała PCV20 w każdej kohorcie. Badanie nie zostało zaprojektowane do przeprowadzenia porównań immunogenności po szczepieniu PCV20 pomiędzy poszczególnymi kohortami. Autorzy badania przeprowadzili analizę opisową wyników immunogenności w każdej kohorcie. Osoby, które otrzymały podczas badania PCV13 lub PPSV23 stanowiły grupy kontrolne wyłącznie w analizie bezpieczeństwa.

Do niniejszej analizy włączono pacjentów z badania Essink 2021 z kohorty w wieku ≥ 60 lat (N=3009), [REDACTED] oraz całą populację włączoną do badania Cannon 2021 (N=875). W publikacji Essink 2021 [REDACTED]
[REDACTED]

W obu badaniach ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki zgodnej z randomizacją. Ocenę immunogenności przeprowadzono w populacji pacjentów bez poważnych odchyień od protokołu

badania, którzy mieli ≥ 1 ocenę miana przeciwciał w teście opsonofagocytozy (ang. *opsonophagocytic assay*, OPA) przeprowadzoną pomiędzy 27-49 dniem od szczepienia w badaniu Essink 2021 oraz pomiędzy 28-42 dniem w badaniu Cannon 2021.

Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV20 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji w wieku ≥ 65 lat.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Essink 2021	68 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Szwecji	N=3902 w tym: - 3009 osób w wieku ≥ 60 lat - 445 osób w wieku 50-59 lat - 448 osób w wieku 18-49 lat	1 rok	Osoby dorosłe (≥ 18 lat) wcześniej nie szczepione przeciwko pneumokokom	kohorta w wieku ≥ 60 lat		kohorta w wieku ≥ 60 lat: 174 (5,8) kohorta w wieku 50-59 lat: 13 (2,9) kohorta w wieku 18-49 lat: 25 (5,4)	Randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy
					PCV20 1 dawka, po 1 mies. placebo (N=1514*)	PCV13 1 dawka, po 1 mies. PPSV23 (N=1495*)		
					kohorta w wieku 50-59 lat			
					PCV20 1 dawka (N=334)	PCV13 1 dawka: (N=111)		
Cannon 2021	41 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Szwecji	N=875 w tym: - 375 osób zaszczepionych PPSV23 - 375 osób zaszczepionych PCV13 - 125 osób zaszczepionych PCV13 i PPSV23	1 rok	Osoby w wieku ≥ 65 lat szczepione wcześniej PCV13, PPSV23 lub PCV13 i PPSV23	Zaszczepieni PPSV23(kohorta A)		Zaszczepieni PPSV23: 6 (1,6) Zaszczepieni PCV13: 4 (1,1) Zaszczepieni PCV13 i PPSV23: 0 (0)	Randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne III fazy
					PCV20 1 dawka (N=253)	PCV13 1 dawka N=122 [†]		
					Zaszczepieni PCV13 (kohorta B)			
					PCV20 1 dawka (N=248 [†])	PPSV23 1 dawka (N=127) [‡]		
					Zaszczepieni PCV13 i PPSV23 (kohorta C)			
					PCV20 1 dawka (N=125)			

* szczepienie PCV20 i PCV13 otrzymało odpowiednio 1507 i 1490 osób zrandomizowanych do poszczególnych grup; ** szczepienie PCV20 otrzymało 335 osób zrandomizowanych do grupy; [†]szczepienie PCV20 otrzymało 246 osób; [‡]pacjenci zaszczepieni w badaniu Cannon 2021 PCV13 lub PPSV23 stanowili kontrolę wyłącznie w analizie bezpieczeństwa

Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV20 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji w wieku ≥ 65 lat – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Essink 2021	II A	opisane	tak	<i>noninferiority</i>	mITT	Pfizer Inc.
Cannon 2021	II A	opisane	tak	brak	mITT	Pfizer Inc.

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)

4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

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

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla włączonych do analizy badań klinicznych została przedstawiona w Tab. 8. Badanie Essink 2021 charakteryzowało się wysoką jakością i niskim ryzykiem błędu systematycznego. Z kolei badanie Cannon 2021 było badaniem o wysokim ryzyku błędu systematycznego ze względu na brak zaślepienia badaczy i pacjentów oraz brak zaślepienia oceny efektów leczenia (oceny bezpieczeństwa). W zakresie pozostałych domen nie zidentyfikowano ryzyka błędu systematycznego badania Cannon 2021 (Tab. 9).

Ocena ryzyka błędu systematycznego została przeprowadzona według *Cochrane Handbook* (Aneks 8.4).

Tab. 8. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
Essink 2021	Randomizacja centralna za pomocą interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi (ang. <i>interactive Web-based response</i> [IWR])	Zastosowano randomizację z wykorzystaniem IWR, co umożliwiło prawidłowe ukrycie kodu alokacji.	Pierwsza dawka szczepionki (PCV20 lub PCV13) podana w sposób podwójnie zaślepiony. Druga dawka (sól fizjologiczna lub PPSV23) przygotowana i podana przez odślepiony zespół, który nie brał udziału w żadnej ocenie efektów leczenia. Uczestnicy badania i personel pozostawali zaślepieni.	Personel oceniający efekty leczenia, personel ośrodka i pacjenci pozostawali zaślepieni do zakończenia badania.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.
Cannon 2021	Randomizacja centralna za pomocą interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi (ang. <i>interactive Web-based response</i> [IWR])	Zastosowano randomizację z wykorzystaniem IWR, co umożliwiło prawidłowe ukrycie kodu alokacji.	Badanie otwarte.	Brak zaślepienia.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.

Tab. 9. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
Essink 2021	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	Niskie ryzyko błędu systematycznego
Cannon 2021	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	Wysokie ryzyko błędu systematycznego

4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do badania Essink 2021 włączano osoby dorosłe w wieku ≥ 18 lat, które nie były wcześniej szczepione przeciwko pneumokokom. Z kolei do badania Cannon 2021 włączano osoby w wieku ≥ 65 lat, które wcześniej były zaszczepione PPSV23, PCV13 lub PCV13 a następnie PPSV23. Do obu badań włączano osoby zdrowe lub ze stabilną chorobą współistniejącą. Do badań nie włączano osób niedoborami odporności, stanami związanymi z immunosupresją lub otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Nie kwalifikowano również osób z potwierdzoną mikrobiologicznie inwazyjną chorobą pneumokokową (IChP) w wywiadzie.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia osób z badań włączonych do analizy przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Kryteria włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Essink 2021	<ul style="list-style-type: none"> - osoby w wieku ≥ 18 lat, - osoby zakwalifikowane na podstawie oceny klinicznej, w tym osoby ze stabilną chorobą współistniejącą (choroba niewymagająca istotnych zmian leczenia w ciągu ostatnich 6 tyg. lub hospitalizacji z powodu jej pogorszenia w ciągu 12 tyg. przed rozpoczęciem badania). 	<ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze lub planowane szczepienie przeciwko pneumokokom, - ciężkie działania niepożądane związane ze szczepionką lub ciężka reakcja alergiczna na którykolwiek składnik szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV13, PCV20 lub PPSV23) lub jakiegokolwiek innej szczepionce zawierającej toksoid błonicy, - choroby przewlekłe lub inny ostry lub przewlekły medyczny lub psychiatryczny stan, który w ocenie badacza wymaga wykluczenia z badania, - historycznie potwierdzona IChP w wywiadzie, - niedobory odporności lub inny stan związany z immunosupresją, - otrzymywanie lub planowane leczenia immunosupresyjnego (środków cytotoksycznych lub kortykosteroidów ogólnoustrojowych).
Cannon 2021	<ul style="list-style-type: none"> - osoby w wieku ≥ 65 lat zaszczepione w przeszłości PPSV23 (≥ 1 rok i ≤ 5 lat przed włączeniem do badania), PCV13 (≥ 6 mies. przed włączeniem do badania), lub PCV13 a następnie PPSV23 (szczepienie PPSV23 ≥ 1 rok przed włączeniem do badania), - osoby zakwalifikowane na podstawie oceny klinicznej, w tym osoby ze stabilną chorobą współistniejącą (choroba niewymagająca istotnych zmian leczenia w ciągu ostatnich 6 tyg. lub hospitalizacji z powodu jej pogorszenia w ciągu 12 tyg. przed rozpoczęciem badania). 	<ul style="list-style-type: none"> - poważne przewlekłe zaburzenie, w tym nowotwór złośliwy z przerzutami, ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) wymagająca dodatkowego tlenu, schyłkowa choroba nerek z dializą lub bez, klinicznie niestabilna choroba serca lub jakiegokolwiek inne zaburzenie, które w opinii badacza wyklucza uczestnika z udziału w badaniu, - inne ostre lub przewlekłe schorzenia, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, które w opinii badacza wyklucza uczestnika z udziału w badaniu, - potwierdzona IChP w wywiadzie, - leczenie immunosupresyjne lub rozpoznany lub podejrzewany niedobór odporności lub stan związany z immunosupresją.

4.2.1.4 Opis populacji

Charakterystykę populacji włączonej do badań zakwalifikowanych do przeglądu przedstawiono w Tab. 11.

Średni wiek pacjentów włączonych do badania Essink 2021 z kohorty w wieku ≥ 60 lat wyniósł 65 lat, a odsetek pacjentów w wieku ≥ 65 lat wyniósł 34% (N=514 w grupie PCV20 i N=498 w grupie PCV13/PPSV23). Średni wiek osób włączonych do badania Cannon 2021 wyniósł około 70 lat. Odsetek mężczyzn włączonych do badania Essink 2021 i Cannon 2021 wyniósł odpowiednio około 41% i 46%. Większość osób włączonych do badań stanowiły osoby rasy białej - średnio 84% w badaniu Essink 2021 i 92% w badaniu Cannon 2021.

W badaniu Essink 2021 w kohorcie w wieku ≥ 60 lat w populacji bezpieczeństwa (N=2997) 12,1% pacjentów było czynnymi palaczami. Odsetek pacjentów z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka zakażenia pneumokokami w kohorcie w wieku ≥ 60 lat wyniósł 26,5% (758/2855). Najczęściej występującymi czynnikami ryzyka były: cukrzyca typu 2 (14,3%), astma (6,1%) oraz przewlekła choroba sercowo-naczyniowa (4,9%) (EMA 2022).

W Tab. 12 zestawiono odsetek osób, wraz z przyczynami, które nie ukończyły badań Essink 2021 i Cannon 2021. Odsetek osób, które nie ukończyły poszczególnych badań był niski i wyniósł od 0% w kohorcie zaszczepionej wcześniej PCV13 i PPSV23 w badaniu Cannon 2021 do 6,3% w grupie otrzymującej PCV20 w badaniu Essink 2021.

Tab. 11. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania.

Badanie	Grupa badana (N)		Wiek, lata (SD)	Płeć męska, n (%)	Grupa wiekowa, n (%)				Rasa, n (%)		
					60-64 lat	65-69 lat	70-79 lat	≥ 80 lat	biała	czarna	inna
Essink 2021	PCV20 (1507)*		64,6±4,8	610 (40,5)	993 (65,9)	319 (21,2)	160 (10,6)	35 (2,3)	1295 (85,9)	177 (11,7)	35 (2,3)
	PCV13/PPSV23 (1490)*		64,6±4,8	611 (41,0)	992 (66,6)	305 (20,5)	159 (10,7)	34 (2,3)	1237 (83,0)	212 (14,2)	41 (2,7)
Cannon 2021	Zaszczepieni PPSV23	PCV20 (253)	69,6 ± 3,88	113 (44,7)	-	143 (56,5)	105 (41,5)	5 (2,0)	236 (93,3)	15 (5,9)	2 (0,8)
		PCV13 (122)	70,2 ± 4,09	58 (47,5)	-	63 (51,6)	57 (46,7)	2 (1,6)	110 (90,2)	8 (6,6)	4 (3,2)
	Zaszczepieni PCV13	PCV20 (246)	70,7 ± 5,71	108 (43,9)	-	136 (55,3)	86 (35,0)	24 (9,8)	226 (91,9)	14 (5,7)	6 (2,4)
		PPSV23 (127)	70,6 ± 5,73	59 (46,5)	-	72 (56,7)	43 (33,9)	12 (9,4)	118 (92,9)	6 (4,7)	3 (2,4)
	Zaszczepieni PCV13 i PPSV23	PCV20 (125)	70,8 ± 4,26	60 (48,0)	-	70 (56,0)	47 (37,6)	8 (6,4)	117 (93,6)	4 (3,2)	4 (3,2)

* dotyczy kohorty w wieku ≥ 60 lat

Tab. 12. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania w badaniach zakwalifikowanych do analizy.

Parametr	Essink 2021		Cannon 2021				
	PCV20 (N=1514)*	PCV13/PPSV23 (N=1495)*	Zaszczepieni PPSV23		Zaszczepieni pcv13		Zaszczepieni PCV13 i PPSV23
			PCV20 (N=253)	PCV13 (N=122)	PCV20 (N=248)	PPSV23 (N=127)	PCV20 (N=125)
Przerwanie badania, n (%)	96 (6,3)	78 (5,2)	3 (0,2)	3 (2,5)	3 (1,2)	1 (0,8)	0 (0)
Przyczyna przerwania badania, n (%)							
zdarzenia niepożądane	11 (0,7)	8 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
zgon	1 (0,1)	(0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
utrata z obserwacji	41 (2,7)	28 (1,9)	1 (0,4)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
niespełnienie kryteriów włączenia w trakcie bada- nia	3 (0,2)	9 (0,6)	(0)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
odstępstwa od protokołu	21 (1,4)	13 (0,9)	1 (0,4)	1 (0,8)	2 (0,8)	0 (0)	0 (0)
wycofanie zgody	19 (1,3)	20 (1,3)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,8)	0 (0)

* dotyczy kohorty w wieku ≥ 60 lat

4.2.1.5 Opis punktów końcowych

W Tab. 13 zestawiono punkty końcowe oceniane w badaniach zakwalifikowanych do przeglądu.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi w obu badaniach było bezpieczeństwo oraz immunogenność. Rekomendowanym przez WHO testem jakościowej oceny przeciwciał przeciwko poszczególnym serotypom pneumokokowym jest test opsonofagocytozy (OPA). Test ten pozwala na określenie aktywności przeciwciał i ich zdolności do opsonizacji i stymulowania fagocytozy czyli indukowania mechanizmów immunologicznych, stanowiących główny mechanizm ochronny przed zakażeniem *S. pneumoniae*. W obu badaniach miesiąc po szczepieniu oceniano średnią geometryczną miana (ang. *geometric mean titers*, GMT) przeciwciał w teście OPA wobec 20 serotypów zawartych w PCV20. W badaniu Essink 2021 pierwszorzędownym punktem końcowym było wykazanie nie gorszej (ang. *noninferior*) odpowiedzi immunologicznej po podaniu PCV20 w porównaniu z PCV13 dla 13 wspólnych serotypów i w porównaniu z PPSV23 dla 7 dodatkowych serotypów. Kryterium *noninferiority* stanowiło przekroczenie dolnej granicy dwustronnego 95% przedziału ufności dla stosunku średniej geometrycznej (ang. *geometric mean ratio*, GMR) miana OPA przeciwciał dla danego serotypu w grupie badanej względem grupy kontrolnej $> 0,5$. W badaniu Cannon 2021 nie przyjęto żadnej hipotezy w celu porównania immunogenności PCV20 z innymi szczepionkami - immunogenność PCV20 analizowano jakościowo w każdej z grup miesiąc po szczepieniu. Drugorzędownymi punktami końcowymi w obu badaniach była krotność wzrostu mian OPA, odsetek pacjentów z ≥ 4 -krotnym wzrostem mian OPA oraz z mianem OPA przeciwciał swoistych dla każdego serotypu zawartego w PCV20 \geq dolnej granicy oznaczalności (ang. *lower limit of quantitation*, LLOQ).

Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowne punkty końcowe	Drugorzędowne punkty końcowe
Essink 2021	<ul style="list-style-type: none"> - bezpieczeństwo: reakcje miejscowe i ogólnoustrojowe w ciągu 7 i 10 dni od podania PCV20, zdarzenia niepożądane w ciągu 1 mies. po PCV20 oraz poważne zdarzenia niepożądane (SAE) i nowozdiagnozowane przewlekłe choroby w ciągu 6 mies. po podaniu PCV20, - immunogenność: wykazanie nie gorszej odpowiedzi immunologicznej (<i>noninferior</i>) wywołanej przez PCV20 wobec 13 serotypów wspólnych z PCV13 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F i 23F) i 7 dodatkowych serotypów wspólnych z PPSV23 (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F) w oparciu o średnią geometryczną miana OPA swoistego dla poszczególnych serotypów miesiąc po szczepieniu. 	<ul style="list-style-type: none"> - krotność wzrostu mian OPA przeciwciał swoistych dla każdego serotypu zawartego w PCV20 miesiąc po szczepieniu względem stanu przed szczepieniem, - odsetek pacjentów z ≥ 4-krotnym wzrostem miana OPA przeciwciał swoistych dla każdego serotypu zawartego w PCV20 miesiąc po podaniu szczepionki względem stanu przed szczepieniem, - odsetek pacjentów z mianem OPA swoistego dla każdego serotypu \geq dolnej granicy oznaczalności (LLOQ) 1 mies. po szczepieniu.
Cannon 2021	<ul style="list-style-type: none"> - bezpieczeństwo: reakcje miejscowe i ogólnoustrojowe w ciągu 7 i 10 dni od podania PCV20, zdarzenia niepożądane w ciągu 1 mies. po PCV20 oraz poważne zdarzenia niepożądane (SAE) i nowozdiagnozowane przewlekłe schorzenia w ciągu 6 mies. po podaniu PCV20, - immunogenność: średnią geometryczną miana OPA swoistego dla serotypu, 1 miesiąc po szczepieniu. 	<ul style="list-style-type: none"> - krotność wzrostu mian OPA przeciwciał swoistych dla każdego serotypu miesiąc po szczepieniu względem stanu przed szczepieniem, - odsetek pacjentów z ≥ 4-krotnym wzrostem miana OPA przeciwciał swoistych dla każdego serotypu zawartego w PCV20 miesiąc po podaniu szczepionki względem stanu przed szczepieniem, - odsetek pacjentów z mianem OPA swoistego dla każdego serotypu \geq dolnej

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		granicy oznaczalności (LLOQ) 1 mies. po szczepieniu.

4.2.2 Charakterystyka badań włączonych do oceny skuteczności klinicznej PCV13

4.2.2.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie kliniczne CAPItA (ang. *Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*), dotyczące skuteczności szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13®) w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu płuc i inwazyjnej chorobie pneumokokowej (Bonten 2015).

Charakterystyka badania włączonego do przeglądu została przedstawiona w Tab. 14.

Badanie CAPItA było badaniem wielośrodkowym, przeprowadzonym w Holandii, obejmującym łącznie 84 492 pacjentów w wieku 65 lat i starszych, bez stanów obniżających odporność, którzy nie byli wcześniej szczepieni przeciw pneumokokom. Pacjentów zakwalifikowanych do badania losowo przydzielano do dwóch grup: otrzymujących jedną dawkę szczepionki PCV13 lub placebo w proporcjach 1:1. Do grupy otrzymującej 13-walentną skoniugowaną szczepionkę przeciw pneumokokom włączono 42 237 pacjentów, a do grupy placebo - 42 255 pacjentów.

Pacjentów rekrutowano w 101 tymczasowych ośrodkach zlokalizowanych w całej Holandii pomiędzy wrześniem 2008, a styczniem 2010 roku. W okresie od września 2008 do sierpnia 2013 roku prowadzono nadzór dotyczący przypadków zapalenia płuc lub IChP w populacji włączonej do badania, który zakończono po zidentyfikowaniu określonej protokołem liczby pierwszych epizodów pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP), spowodowanego przez serotypy zawarte w szczepionce PCV13. Nadzór prowadzono w 59 ośrodkach zlokalizowanych w regionach, w których włączano pacjentów do badania CAPItA. Czas obserwacji w badaniu wynosił średnio 3,97 lat w każdej grupie (Bonten 2015).

Analizę skuteczności szczepionki przeprowadzono wg zmodyfikowanej analizy ITT oraz zgodnie z protokołem badania (*per-protocol*). Skuteczność w populacji *per-protocol* stanowiła podstawową analizę wszystkich pierwszorzędowych, drugorzędowych oraz eksploracyjnych punktów końcowych. Wyjątkiem były punkty końcowe dotyczące pozaszpitalnego zapalenia płuc ogółem, które stanowiły przypadki spowodowane zarówno przez *S. pneumoniae*, jak i przez inne czynniki etiologiczne, które oceniano wyłącznie w populacji mITT (Bonten 2015, protokół z badania). Populacja *per-protocol* obejmowała uczestników badania, którzy otrzymali szczepionkę, i u których nie wystąpiły poważne naruszenia protokołu badania. Z analizy *per-protocol* wykluczono pacjentów, u których objawy pozaszpitalnego zapalenia płuc lub IChP nastąpiły po wystąpieniu określonych zaburzeń, takich jak: zaburzenia odporności, immunosupresja, niedrożności oskrzeli spowodowanej pierwotnym rakiem płuc, innym nowotworem z przerzutami do płuc, poobturacyjnym zapaleniem płuc (z wyłączeniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc), zespołem nabytego niedoboru odporności lub rozpoznany lub podejrzewany zapalenie płuc wywołany przez *Pneumocystis jiroveci* lub czynną gruźlicą (Bonten 2015).

Populacja mITT została podzielona na dwie podgrupy: (1) z niedoborem odporności/immunosupresją oraz (2) bez zaburzeń odporności w momencie wystąpienia pneumokokowego PZP lub IChP. Pacjenci z niedoborem odporności/immunosupresją stanowili pacjenci, którzy spełniali kryteria włączenia do badania CAPiTA, ale u których wystąpienie punktu końcowego poprzedzone było niedoborem odporności/immunosupresją zgodnie z listą zaburzeń lub stanów, określonych w protokole badania (Bonten 2015).

W badaniu CAPiTA ocenę bezpieczeństwa PCV13 przeprowadzono w dwóch populacjach: ogólnej populacji włączonej do badania, dla której dostępne były jakiekolwiek dane dotyczące bezpieczeństwa (N=84 492) oraz w specjalnie wyznaczonej podgrupie bezpieczeństwa (N=2 011). Podgrupę bezpieczeństwa stanowili odrębnie włączeni uczestnicy badania, których poddano obserwacji przez 2 lata, w celu uzyskania dodatkowych danych. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych mierzono w okresie 28 dni po szczepieniu wśród wszystkich uczestników badania oraz przez 6 mies. po szczepieniu w podgrupie bezpieczeństwa. Ponadto w badaniu CAPiTA oceniano częstość reakcji miejscowych, ogólnoustrojowych i zdarzeń niepożądanych wśród uczestników podgrup bezpieczeństwa oraz liczbę zgonów z dowolnej przyczyny wśród wszystkich uczestników badania.

Do niniejszego przeglądu włączono wyniki dotyczące podgrupy pacjentów z podwyższonym ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae* z badania CAPiTA, opisanych w trzech analizach *post-hoc*: Suaya 2018, Gessner 2019b i Huijts 2017a.

W analizie Suaya 2018 i Gessner 2019b dostępne były dane dotyczące skuteczności szczepienia PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi w podgrupie pacjentów z umiarkowanego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae*. W obu analizach pacjenci z umiarkowanego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae* stanowiły osoby bez zaburzeń odporności, ale z chorobami współistniejącymi, tj. chorobami serca, układu oddechowego, astmą, cukrzycą wymagającą bądź nie leczenia insuliną, z chorobami wątroby, palących tytoń. Choroby współistniejące/czynniki ryzyka były zgłaszane przez pacjentów podczas kwalifikacji do badania CAPiTA i nie były weryfikowane w dokumentacji medycznej (Suaya 2018).

Huijts i wsp. (2017a) w analizie *post-hoc* ocenili wpływ choroby współistniejącej na skuteczność kliniczną szczepienia PCV13 w populacjach:

- 139 pacjentów z populacji *per-protocol* badania CAPiTA, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy tj. PZP spowodowane serotypami szczepionkowymi. Szczegółowe informacje medyczne dotyczące chorób współistniejących zebrano podczas określonej protokołem badania oceny statusu immunologicznego pacjentów z PZP;
- 40 427 pacjentów z badania CAPiTA, stratyfikowanych wg chorób współistniejących, określonych na podstawie dokumentacji z podstawowej opieki zdrowotnej wg określonych kodów Międzynarodowej Klasyfikacji dla potrzeb Podstawowej Opieki (ang. *International Classification Primary Care*, ICPC).

W analizie Huijts 2017a, kohortę 40 427 pacjentów zidentyfikowano w ramach obserwacyjnego badania Etio-CAP, prowadzonego równolegle do badania CAPiTA w celu zbadania etiologii PZP i IChP oraz wpływu PCV13 na zużycie zasobów medycznych. W ramach badania Etio-CAP dokonano przeglądu dokumentacji medycznej pacjentów, którzy byli leczeni w 39% placówkach podstawowej opieki medycznej, biorących udział w badaniu CAPiTA. Występowanie choroby układu oddechowego lub cukrzycy określono na podstawie kodów ICPC. Z

dokumentacji medycznej nie zbierano danych dot. występowania chorób serca, chorób wątroby i asplonii (Huijts 2017a).

Tab. 14. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n(%)	Metoda badania (wg AOT-MiT)
CAPiTA (Bonten 2015)	Wieloośrodkowe (101), Holandia.	84 492	Średnio 3,97 lat w każdej grupie.	Pacjenci w wieku 65 lat i starsi, bez stanów obniżających odporność, którzy nie byli wcześniej szczepieni przeciw pneumokokom.	1 dawka 13-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom (PCV13) (42 237)	Placebo, (42 255)	5236 (12,4%) w grupie PCV13, 5320 (12,6%) w grupie placebo.	RCT, podwójnie zaślepione, faza 4 (II A)

Tab. 15. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
CAPiTA (Bonten 2015)	IIA	Opisane	Tak (suplement)	superiority	mITT, per-protocol	Pfizer

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)

4.2.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla randomizowanego badania klinicznego szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13®) przedstawione zostały w Tab. 16. Badanie charakteryzowało się wysoką jakością i niskim ryzykiem błędu systematycznego (Tab. 17).

Ocena ryzyka błędu systematycznego została przeprowadzona według Cochrane Handbook (aneks 8.4).

Tab. 16. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych CAPiTA, włączonego do analizy (Bonten 2015).

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
CAPiTA	Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej szczepionkę PCV13 i szczepionkę placebo, w stosunku 1:1. Randomizacja została przeprowadzona na podstawie harmonogramu przygotowanego przez sponsora, który został wygenerowany przy użyciu schematu blokowego z randomizacją, w którym grupy badane zostały losowo uporządkowane w blokach po 10 pacjentów.* Pudełko wysyłkowe produktu zawierało tace z 10 strzykawkami każda, odpowiadające 10 pacjentom. Kolejność tac została losowo podzielona na 6 tac zawartych w każdym pudełku wysyłkowym.**	Każdy ośrodek został poinstruowany o kolejności użycia strzykawek ze szczepionkami w pudełku wysyłkowym. Na każdej tacy wydrukowano kolejność użycia szczepionek. Przydzielenie pacjenta do grupy szczepionkowej przeprowadzono poprzez wybranie następnego dostępnej strzykawki ze szczepionką zgodnie z tymi instrukcjami.**	Badanie podwójnie zaślepienie - zarówno badani, jak i personel nie znali przydziału pacjenta do grupy. Pojemniki ze szczepionką PCV13 i placebo zostały wyprodukowane przez sponsora, wygląd i opakowanie placebo było takie samo jak szczepionki PCV13. Baza danych pozostawała zaślepiena do momentu otrzymania wszystkich danych od wszystkich pacjentów oraz dopóki wszystkie zapytania dotyczące danych nie zostały rozwiązane.*	Personel sponsora był zaślepiony co do przydziału do grupy, jak i wyników badania serotypowego, obecności u pacjenta pozaszpitalnego zapalenia płuc, inwazyjnej choroby pneumokokowej oraz wyników analizy immunogenności.*	Dane o efektach terapeutycznych w pełni kompletne.	Wyniki zostały przedstawione dla wszystkich wskazanych punktów końcowych, łącznie z analizą statystyczną.	Nie zidentyfikowano.
<p>* informacje uzupełnione na podstawie clinicaltrials.gov (NCT00744263) oraz protokołu badania. ** tę metodę wybrano, aby umożliwić szybką rekrutację około 85 tys. pacjentów do badania. Żaden dostępny automatyczny system randomizacji z blokiem permutacyjnym nie był w stanie sprostać wymaganiom tego badania.</p>							

Tab. 17. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego CAPiTA, włączonego do analizy (Bonten 2015).

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
CAPiTA	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie ryzyko błędu systematycznego

4.2.2.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów

Do randomizowanego badania klinicznego szczepionki PCV13 zakwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 65 lat, którzy nie byli szczepieni wcześniej przeciw pneumokokom. Istotnymi kryteriami wykluczającymi z udziału w badaniu był pobyt pacjenta w ośrodku opieki długoterminowej, występowanie przeciwwskazań do przyjęcia szczepionki oraz współistnienie chorób wpływających na obniżenie odporności, takich jak: zakażenie wirusem HIV, białaczka, chłoniak, choroba Hodgkina, szpiczak mnogi, uogólniony nowotwór złośliwy, przewlekła niewydolność nerek czy przeszczep narządów lub szpiku kostnego. Podczas wizyty przesiewowej zgłaszane były przez pacjentów czynniki ryzyka zakażenia *S. pneumoniae*, które dotyczyły występowania: chorób serca, chorób płuc, astmy, chorób wątroby, cukrzycy wymagającej bądź nie podania insuliny, palenia papierosów. Powyższe choroby towarzyszące, zgłaszane przez pacjentów, nie były weryfikowane przez przegląd dokumentacji medycznej (Bonten 2015, Suaya 2018).

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badania przedstawione zostały w tabeli poniżej Tab. 18.

Tab. 18. Kryteria włączenia i wykluczenia dla randomizowanego badania klinicznego (CAPiTA) zakwalifikowanego do analizy (Bonten 2015).*

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CAPiTA	<ul style="list-style-type: none"> –wiek ≥ 65 lat (w trakcie przyjęcia szczepionki), –brak wcześniejszego szczepienia przeciw pneumokokom, –brak stanów obniżających odporność (wymienione w kryteriach wykluczenia), –zdolność do wypełnienia elektronicznego dziennika badania oraz innych procedur badawczych. 	<ul style="list-style-type: none"> –wcześniejsze szczepienie licencjonowanym lub eksperymentalnym preparatem przeciw pneumokokom, –pobyt w domu opieki, zakładzie opieki długoterminowej lub innej instytucji oraz wymaganie opieki pielęgniarstwa, –przeciwwskazania do przyjęcia szczepionki PCV13, –przeciwwskazania do przyjęcia szczepionki przeciw grypie (jeśli ma być podawana), –historia wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z podaną szczepionką lub jej składnikiem, –niedobór odporności definiowany jako obecność jednego lub więcej z następujących warunków: <ul style="list-style-type: none"> • zakażenie wirusem HIV, • białaczka (zdefiniowana jako leczona lub kwalifikująca się do leczenia radioterapią i/lub chemioterapią w ciągu ostatnich 5 lat), • chłoniak (zdefiniowany jako leczony lub kwalifikujący się do leczenia radioterapią i/lub chemioterapią w ciągu ostatnich 5 lat), • choroba Hodgkina (zdefiniowana jako leczona lub kwalifikująca się do leczenia radioterapią i/lub chemioterapią w ciągu ostatnich 5 lat), • szpiczak mnogi (zdefiniowany jako leczony lub kwalifikujący się do leczenia radioterapią i/lub chemioterapią w ciągu ostatnich 5 lat), • uogólniony nowotwór złośliwy (zdefiniowany jako leczony lub kwalifikujący się do leczenia radioterapią i/lub chemioterapią w ciągu ostatnich 5 lat),

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> przewlekła niewydolność nerek (definiowana jako dializa lub przeszczep nerki), zespół nerczycowy, terapia immunosupresyjna** w ciągu 3 miesięcy od podania badanej szczepionki, przeszczep narządów lub szpiku kostnego –szczepienie szczepionką przeciw grypie w ciągu ostatnich 7 dni.
*dane uzupełniono na podstawie informacji z clinicaltrials.gov (NCT00744263) oraz protokołu badania ** prednizon lub jego ekwiwalent w dawce 0,5 mg/kg/dobę przez 14 dni. Steroidy wziewne, dostawowe i miejscowe nie były uważane za immunosupresyjne		

4.2.2.4 Opis populacji

Do randomizowanego badania klinicznego CAPiTA, dotyczącego szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13®), kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 65 lat, nie-szczepionych wcześniej przeciw pneumokokom, bez chorób współistniejących wpływających na obniżenie odporności.

Średni wiek populacji zakwalifikowanej do badania wynosił 72,8 lat, zarówno dla pacjentów będących w grupie przyjmującej PCV13, jak i placebo (Tab. 19). Ponad 50% pacjentów stanowili mężczyźni: 55,5% w grupie PCV13 oraz 56,3% w grupie placebo. Niemal wszyscy włączeni do badania pacjenci byli rasy białej, stanowiący 98,5% populacji w każdej z badanych grup. Największą grupę pacjentów stanowili dorośli w wieku < 75 lat - blisko 69%. Wśród najczęściej występujących chorób współistniejących u pacjentów w całej populacji badania były choroby serca (25,4%), choroby płuc (10,2%), cukrzyca (9,3%) oraz astma (4,9%) (Bonten 2015, suplement). W badaniu CAPiTA odsetek pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka (ang. *at-risk*) zakażenia *S. pneumoniae*, tj. którzy zgłaszali występowanie co najmniej jednego czynnika umiarkowanego ryzyka, wyniósł 49% (N=41 385) (Suaya 2018).

Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania był w obu grupach zbliżony i wynosił około 12%. Najczęstszą przyczyną nieukończenia badania był zgon i utrata pacjenta w trakcie obserwacji (odpowiednio 57% i 39% pacjentów w grupie PCV13 oraz 56% i 40% w grupie placebo) (Bonten 2015) (Tab. 21).

W Tab. 20 porównano charakterystykę kohorty 40 427 pacjentów z badania CAPiTA, u których dokonano przeglądu dokumentacji medycznej w ramach równoległego badania obserwacyjnego Etio-CAP. Populacja ta była przedmiotem analizy *post-hoc*, dotyczącej wpływu chorób współistniejących na skuteczność PCV13 (Huijts 2017). Odsetek pacjentów z rozpoznaniem choroby układu oddechowego lub cukrzycy, zdefiniowanymi wg Międzynarodowej Klasyfikacji dla potrzeb Podstawowej Opieki (ICPC), stanowił odpowiednio 12% (4 810) i 15% (5 886). Ponadto około 25% włączonych pacjentów zgłaszało występowanie chorób serca, a 12% - nałogowe palenie tytoniu (Huijts 2017a).

Tab. 19. Charakterystyka pacjentów z randomizowanego badania klinicznego (CAPiTA) włączonego do opracowania (Bonten 2015).

Cecha	CAPiTA	
	PCV13 (N=42 237 [†])	Placebo (N=42 255 [†])
Wiek		
Średni, lata (SD)	72,8 (5,7)	72,8 (5,6)

Cecha	CAPiTA	
	PCV13 (N=42 237 [†])	Placebo (N=42 255 [†])
<75 lat, n(%)	29 006 (68,7)	29 064 (68,8)
≥75 lat, n(%)	13 231 (31,3)	13 191 (31,2)
≥75 i <85 lat, n(%)	11 727 (27,8)	11 753 (27,8)
≥85 lat, n(%)	1 504 (3,6)	1 438 (3,4)
Płeć męska, n(%)	23 447 (55,5)	23 801 (56,3)
Rasa		
Biała, n(%)	41 600 (98,5)	41 614 (98,5)
Czarna, n(%)	146 (0,3)	140 (0,3)
Azjatycka, n(%)	277 (0,7)	292 (0,7)
Inna, n(%)	205 (0,5)	199 (0,5)
Choroby towarzyszące		
Astma, n(%)	2 027 (4,8)	2 104 (5,0)
Cukrzyca (stosowanie insuliny) , n(%)	1 375 (3,3)	1 346 (3,2)
Cukrzyca (niestosowanie insuliny) , n(%)	3 864 (9,1)	3 978 (9,4)
Choroby serca, n(%)	10 700 (25,3)	10 727 (25,4)
Choroby wątroby, n(%)	206 (0,5)	201 (0,5)
Choroby płuc, n(%)	4 260 (10,1)	4 355 (10,3)
Splenektomia, n(%)	41 (<0,1)	32 (<0,1)
Palenie papierosów, n(%)	5 204 (12,3)	5 175 (12,2)
Umiarkowane ryzyko choroby pneumokokowej, n(%)*	20 680 (49,0)	20 705 (49,0)
Brak ryzyka, n(%)*	21 339 (50,5)	21 340 (50,5)

[†] liczba pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę i dla których dostępne były dane dotyczące bezpieczeństwa
* zgłaszane przez pacjentów występowanie bądź nie choroby przewlekłej: choroby serca, płuc, astmy, cukrzyca wymagającej bądź nie leczenia insuliną, choroby wątroby lub palenia (Suaya 2018)

Tab. 20. Porównanie charakterystyki kohorty 40 427 pacjentów z badania CAPiTA, u której dokonano przeglądu dokumentacji medycznej w ramach równoległego badania obserwacyjnego Etio-CAP (Huijts 2017a).

	PCV13 (N=20 196)	placebo (n=20 231)
Wiek, mediana, lata (IQR)	71,4 (68,1; 76,1)	71,4 (68,1; 76,1)
Płeć męska, n(%)	11 257 (55,7)	11 400 (56,3)
Rasa kaukaska, n(%)	19 911 (98,6)	19 955 (98,6)
Choroby układu oddechowego		
wg ICPC, n(%)	2 393 (11,8)	2 417 (11,9)
zgłaszane samodzielnie, n(%)	2 829 (14,0)	2 837 (14,0)
Cukrzyca		
wg ICPC, n(%)	2 928 (14,5)	2 958 (14,6)
zgłaszane samodzielnie, n(%)	2 548 (12,6)	2 592 (12,8)
Choroby serca zgłaszane samodzielnie, n(%)	5 038 (24,9)	5 167 (25,5)
Palenie tytoniu zgłaszane samodzielnie, n(%)	2 484 (12,3)	2 427 (12,0)

IQR - zakres międzykwartylowy (ang. *interquartile range*),

ICPC - Międzynarodowej Klasyfikacji dla potrzeb Podstawowej Opieki (ang. *International Classification of Primary Care*)

Tab. 21. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w randomizowanym badaniu klinicznym (CAPiTA), włączonym do opracowania (Bonten 2015).*

Parametr	CAPiTA	
	PCV13 (N=5 236)	Placebo (N=5 320)
Zgon, n (%)	3 006 (57,4)	3 005 (56,5)
Utrata z obserwacji, n(%)	2 038 (38,9)	2 135 (40,1)
Wycofanie, n(%)	166 (3,2)	150 (2,8)
Decyzja lekarza, n(%)	20 (0,4)	23 (0,4)
Naruszenie protokołu, n(%)	3 (0,06)	5 (0,1)
Zdarzenia niepożądane, n(%)	1 (0,02)	0
Inne, n(%)	2 (0,04)	2 (0,04)

*dane uzupełniono na podstawie informacji z clinicaltrials.gov (NCT00744263)

4.2.2.5 Opis punktów końcowych

W zakwalifikowanym do przeglądu badaniu klinicznym CAPiTA, w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego oceniano skuteczność szczepionki w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego, pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP), wywołanego przez serotypy szczepionkowe. W ramach drugorzędowego punktu końcowego oceniano skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego niebakteriemicznego/nieinwazyjnego zapalenia płuc oraz inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) wywołanej przez serotypy szczepionkowe. W badaniu ocenione zostały również eksploracyjne punkty końcowe.

Aby epizod PZP został uznany za spowodowany przez serotypy szczepionkowe, musiały być spełnione jednocześnie kryteria rozpoznania klinicznego i radiologicznego zapalenia płuc oraz kryterium mikrobiologiczne. Interpretacja radiologiczna była przeprowadzana centralnie przez zaślepiiony zespół radiologów. Kryterium mikrobiologicznym potwierdzonego PZP spowodowanego przez serotypy szczepionkowe był pozytywny wynik posiewu z krwi, płynu opłucnowego i/lub innego jałowego miejsca przy użyciu testu BinaxNOW® lub dodatni wynik testu w kierunku antygenów w moczu, swoistych wobec serotypów *S. pneumoniae* zawartych w szczepionce. Kryterium rozpoznania mikrobiologicznego, stosowano również do rozróżnienia różnych kategorii CAP, ocenianych w badaniu. Pozaszpitalne zapalenie płuc zdefiniowano jako pozytywny wyniki RTG oraz występowanie co najmniej 2 kryteriów klinicznych zapalenia płuc.

Inwazyjną chorobę pneumokokową stanowiły przypadki, w których potwierdzono obecność serotypów pneumokoka w posiewie z krwi, płynu opłucnowego i/lub innego jałowego miejsca przy użyciu testu BinaxNOW®, a także pozytywnym wynikiem testu w kierunku antygenów w moczu, swoistych wobec serotypów *S. pneumoniae* zawartych w szczepionce. Jeżeli istniała rozbieżność wyników, wynik hodowli uznawano za decydujący (Bonten 2015).

W analizie skuteczności uwzględniano tylko przypadki CAP i IChP, które wystąpiły po co najmniej 14-stu dniach od podania szczepionki/placebo.

Zestawienie punktów końcowych z badania zostało zawarte w poniższej tabeli (Tab. 22).

Tab. 22. Zestawienie punktów końcowych randomizowanego badania klinicznego (CAPiTA) włączonego do analizy (Bonten 2015).

Bada- nie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Bezpieczeństwo	Eksploracyjne punkty końcowe
CAPiTA	<ul style="list-style-type: none"> – skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego pozaszpitalnego zapalenia płuc wywołanego przez serotypy szczepionkowe 	<ul style="list-style-type: none"> – skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego niebakteriemicznego /nieinwazyjnego zapalenia płuc wywołanego przez serotypy szczepionkowe, – skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej wywołanej przez serotypy szczepionkowe 	<ul style="list-style-type: none"> – ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) , – zdarzenia niepożądane (AE), – reakcje miejscowe i ogólnoustrojowe po podaniu szczepionki 	<ul style="list-style-type: none"> – wszystkie epizody potwierdzonego pozaszpitalnego zapalenia płuc wywołanego serotypami szczepionkowymi, – pierwszy epizod potwierdzonego pneumokokowego pozaszpitalnego zapalenia płuc, – pierwszy epizod potwierdzonego niebakteriemicznego /nieinwazyjnego pneumokokowego pozaszpitalnego zapalenia płuc, – pierwszy epizod pozaszpitalnego zapalenia płuc, – pierwszy epizod inwazyjnej choroby pneumokokowej, – zgon z powodu potwierdzonego pozaszpitalnego zapalenia płuc wywołanego serotypami szczepionkowymi i inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej serotypami szczepionkowymi, – zgon z powodu pneumokokowego pozaszpitalnego zapalenia płuc i inwazyjnej choroby pneumokokowej, – zgon z jakiegokolwiek przyczyny, – oraz inne eksploracyjne punkty końcowe.

4.2.3 Charakterystyka badań obserwacyjnych PCV13 włączonych do analizy

4.2.3.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono 2 retrospektywne badania kohortowe przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych (Hsiao 2022) i Niemczech (Kolditz 2019) oraz 2 badania kliniczno-kontrolne typu *test-negative design* (TND), w tym jedno badanie zagnieżdżone w ramach dużego populacyjnego badania obserwacyjnego, przeprowadzonego na terenie Stanów Zjednoczonych (McLaughlin 2018) oraz badanie przeprowadzone na terenie Włoch (Prato 2018).

Retrospektywne badanie kohortowe Hsiao 2022 dotyczyło pacjentów w wieku ≥ 65 lat leczonych w ramach *Kaiser Permanente Northern California* (KPNC) pomiędzy lipcem 2014 a czerwcem 2018, którzy mieli dostępną pełną historię szczepień i które otrzymały swoją pierwszą szczepionkę przeciwko pneumokokom (PPSV23 lub PCV13) po ukończeniu 65 lat. Każdy rok badania zdefiniowano jako okres od 1 lipca do 30 czerwca następnego roku. W badaniu oceniono efektywność PCV13 w zapobieganiu hospitalizacji PZP z jakiegokolwiek przyczyny oraz infekcji dolnych dróg oddechowych z jakiegokolwiek przyczyny u osób w wieku ≥ 65 lat, w tym u osób z czynnikami ryzyka zakażenia pneumokokami. Do badania włączono 192 061 pacjentów. Wykluczono dane pierwszego sezonu od lipca 2014 do czerwca 2015, ze względu na niską wyszczepialność PCV13 w badanej populacji ($<10\%$). W analizie wrażliwości autorzy oszacowali efektywność PCV13 z całego okresu obserwacji (Hsiao 2022).

Retrospektywne badanie kohortowe Kolditz 2019 dotyczyło pacjentów w wieku ≥ 60 lat i <100 lat, którzy byli nieprzerwanie objęci ubezpieczeniem zdrowotnym na terenie Saksonii (Niemcy) w okresie od 2009 roku do 2016 roku lub do zgonu. Okres obserwacji wyniósł 3 lata (2014 - 2016). Do badania włączono pacjentów, którzy w okresie obserwacji zostali zaszczepieni PCV13 (N=11 395) lub nie otrzymali szczepienia przeciwko pneumokokom (N=504 749). Osobom z grupy zaszczepionych PCV13 dopasowano osoby niezaszczepione przeciwko pneumokokom metodą *propensity score matching* (PSM) w stosunku 1:3 (N=34 185).

W badaniu McLaughlin 2018 analizę ograniczono do pacjentów w wieku ≥ 65 lat hospitalizowanych z powodu PZP, którzy zostali włączeni do badania nadzoru PZP w okresie od kwietnia 2015 do kwietnia 2016 roku, czyli po wydaniu rekomendacji *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), dotyczącej powszechnego szczepienia przeciw pneumokokom populacji na terenie Stanów Zjednoczonych. Pacjenci zostali zbadani pod kątem obecności *S. pneumoniae* w materiale pochodzącym z krwi, dróg oddechowych lub płynu opłucnowego. Przypadki stanowili pacjenci hospitalizowani z powodu PZP, spowodowanego przez serotypy szczepionkowe PCV13. Wszyscy inni pacjenci, którzy spełniali kryteria włączenia do badania, ale u których nie zidentyfikowano serotypów szczepionkowych w żadnej próbce materiału biologicznego, zaklasyfikowani zostali do grupy kontrolnej. Do badania McLaughlin 2018 zakwalifikowano łącznie 2 034 pacjentów wieku 65 lat i starszych z pozaszpitalnym zapaleniem płuc, którzy mieli dokumentację medyczną, pozwalającą określić status zaszczepienia przeciw pneumokokom (PCV13 lub PPSV23).

Badanie Prato 2018 dotyczyło populacji osób w wieku ≥ 65 lat, hospitalizowanych lub leczonych w ramach podstawowej opieki zdrowotnej z powodu potwierdzonego radiologicznie PZP. Ekspozycję na szczepienie przeciw pneumokokom określono na podstawie dokumentacji medycznej. Do badania włączono 226 pacjentów. Celem badania była ocena skuteczności

PCV13 w zapobieganiu pneumokokowego PZP oraz PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi. Prato i wsp. (2018) przeprowadzili dodatkową analizę *post-hoc*, obejmującą podgrupę pacjentów z PZP leczonych w ramach podstawowej opieki, a więc nie wymagających hospitalizacji.

Charakterystyka badań włączonych do przeglądu została przedstawiona w Tab. 23.

Tab. 23. Charakterystyka badań obserwacyjnych z grupą kontrolną, włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności praktycznej szczepionki PCV13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Przypadki (N)	Kontrola (N)	Metoda badania	Podtyp badania wg AOT-MiT**
Hsiao 2022	Ośrodki działające w ramach <i>Kaiser Permanente Northern California</i> (KPNC) w Stanach zjednoczonych: 259 klinik medycznych i 21 szpitali.	192 061	3 lata (VII 2015 - VI 2018) [†]	Pacjenci w wieku 65 lat i starsi, którzy byli objęci ubezpieczeniem zdrowotnym w ramach <i>Kaiser Permanente Northern California</i> (KPNC) w Stanach zjednoczonych w okresie lipiec 2014 - czerwiec 2018.	Pacjenci z PZP bez względu na przyczynę (201 696*) lub infekcją dolnych dróg oddechowych bez względu na przyczynę (201 543*), którzy zostali zaszczepieni PCV13	Pacjenci z PZP bez względu na przyczynę (296 717*) lub infekcją dolnych dróg oddechowych bez względu na przyczynę (296 332*), którzy nie zostali zaszczepieni PCV13	retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną	III D
Kolditz 2019	Osoby objęte ubezpieczeniem zdrowotnym w Saksonii (Niemcy), obejmującym około 50% populacji w regionie (ok. 4 mln osób)	504 749	3 lata (I 2014 - XII 2016)	Pacjenci w wieku 60 lat i starsi, którzy byli objęci ubezpieczeniem zdrowotnym pomiędzy 2009 a 2016 rokiem, i którzy otrzymali PCV13 lub nie byli szczepieni przeciwko pneumokokom.	Pacjenci z PZP bez względu na przyczynę, którzy zostali zaszczepieni PCV13 (11 395)	Pacjenci z PZP bez względu na przyczynę, którzy nie zostali zaszczepieni PCV13 (N=504 749 przed dopasowaniem i N=34 185 po dopasowaniu ¹)	retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną	III D
McLaughlin 2018	1 szpital dla dorosłych w Louisville w stanie Kentucky	2 034	1 rok (IV 2015 - IV 2016)	Pacjenci w wieku 65 lat i starsi, hospitalizowani z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc, którzy posiadają dokumentację dotyczącą statusu szczepienia przeciw pneumokokom (PCV13 lub PPSV23).	Pacjenci hospitalizowani z powodu PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi (68)	Pacjenci hospitalizowani z powodu PZP, wywołanym przez serotypy nieszczepionkowe <i>S. pneumoniae</i> i inne czynniki etiologiczne (1966)	zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative</i>	III E
Prato 2018	13 szpitali oraz 15 ośrodków POZ	226	2 lata (2013-2015)	Pacjenci w wieku 65 lat i starsi, hospitalizowani lub leczeni w ramach POZ z	Pacjenci hospitalizowani lub leczeni w POZ z powodu pneumokokowego	Pacjenci hospitalizowani lub leczeni w POZ z powodu PZP o etiologii	badanie kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative</i>	III E

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Przypadki (N)	Kontrola (N)	Metoda badania	Podtyp badania wg AOT-MiT**
				powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc	PZP (59)	innej niż pneumokokowa (127)		

† w analizie podstawowej oceniono efektywność szczepionki na podstawie 3-letniej obserwacji. W analizie wrażliwości autorzy przedstawili dane z uwzględnieniem sezonu od lipca 2014 do czerwca 2015, w którym była niska wyszczepialność (<10%) szczepionką PCV13 w badanej populacji; * wyrażone w osobołatach; ** wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3); † dopasowanie do grupy badanej metodą *propensity score matching* (PSM)

4.2.3.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Jakość badań kontrolowanych, ale bez randomizacji (kontrolowanych prób klinicznych bez randomizacji, badań kohortowych, badań kliniczno-kontrolnych) można ocenić za pomocą skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS). W ocenie obu typów badań uwzględnia się sposób doboru pacjentów oraz występujące czynniki zakłócające. Ponadto w ocenie badań kohortowych przeprowadza się ocenę efektów zdrowotnych a w badaniach kliniczno-kontrolnych ocenę ekspozycji na badany czynnik (patrz aneks 8.7.1 i 8.7.2).

Badanie kohortowe Kolditz 2019 otrzymało 9 punktów na 9 możliwych, natomiast badanie Hsiao 2022 8 na 9 możliwych (Tab. 24). W badaniu Hsiao 2022 odjęto punkt za czynniki zakłócające - w niektórych latach występowały różnice w częstości występowania czynników ryzyka zakażeń pneumokokowych (np. astmy i choroby wieńcowej serca) (Tab. 25). Badania kliniczno-kontrolne McLaughlin 2018 i Prato 2018 otrzymały odpowiednio 8 i 7 punktów na 9 możliwych (Tab. 24). Obu badaniom odjęto punkt za czynniki zakłócające, a dodatkowo w badaniu Prato 2018 za dobór pacjentów. Szczegółową ocenę badań przedstawiono w Tab. 25.

Tab. 24. Podsumowanie oceny jakości badań kliniczno-kontrolnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale.

Badanie	Dobór pacjentów	Czynniki zakłócające	Ekspozycja
Badanie kohortowe			
Hsiao 2022	***	*	***
Kolditz 2019	***	**	***
Badania kliniczno-kontrolne			
McLaughlin 2018	***	*	***
Prato 2018	**	*	***

Tab. 25. Jakość badań kohortowych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale.

Pytanie	Kolditz 2019		Hsiao 2022	
Dobór pacjentów 1	A *	Zapalność na PZP bez względu na etiologię w badanej populacji.	A *	Zapalność na PZP bez względu na etiologię i infekcję dolnych dróg oddechowych bez względu na etiologię w badanej populacji.
Dobór pacjentów 2	A *	Dobrani z tej samej populacji co grupa poddana ekspozycji	A *	Dobrani z tej samej populacji co grupa poddana ekspozycji
Dobór pacjentów 3	A *	Wiarygodna dokumentacja	A *	Wiarygodna dokumentacja
Dobór pacjentów 4	A *	Nie.	A *	Tak.

Pytanie	Kolditz 2019		Hsiao 2022	
Czynniki zakłócające 1	A ✱ ✱	Grupy zbliżone pod względem wieku, statusu zaszczepienia przeciwko grypie i czynników ryzyka zakażenia pneumokokami.	A ✱	Grupy zbliżone pod względem dodatkowych czynników zakłócających. Odsetek zaszczepionych PPSV23 po ukończeniu 65 lat większy w grupach, które nie były szczepione PCV13. Częstość niektórych czynników ryzyka zakażenia pneumokokami różniła się pomiędzy grupami w niektórych latach analizy.
Ocena efektów zdrowotnych 1	B ✱	Łączenie rekordów	B ✱	Łączenie rekordów
Ocena efektów zdrowotnych 2	A ✱	Całkowity okres obserwacji 3 lata.	A ✱	Okres obserwacji 3 lata.*
Ocena efektów zdrowotnych 3	A ✱	Przypadki PZP ustalono u wszystkich pacjentów na podstawie wiarygodnej dokumentacji medycznej.	A ✱	Przypadki PZP i infekcji dolnych dróg oddechowych ustalono na podstawie wiarygodnej dokumentacji medycznej.

* dotyczy analizy podstawowej

Tab. 26. Jakość badań kliniczno-kontrolnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale.

Pytanie	McLaughlin 2018		Prato 2018	
Dobór pacjentów 1	A ✱	Tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (odwołanie do dokumentacji medycznej).	A ✱	Tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (odwołanie do dokumentacji medycznej).
Dobór pacjentów 2	A ✱	Do badania włączono wszystkie kwalifikujące się przypadki w zdefiniowanym czasie.	B	Możliwy błąd selekcji pacjentów do badania. Rekrutacja do badania była niższa niż pierwotnie założona, tj. włączono jedynie ok. 30% pacjentów z potwierdzonym PZP, z założonej pierwotnie wielkości próby.
Dobór pacjentów 3	A ✱	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji.	A ✱	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji.
Dobór pacjentów 4	A ✱	Pacjenci z PZP, potwierdzonym radiologicznie i klinicznie.	A ✱	Pacjenci z PZP, potwierdzonym radiologicznie i klinicznie.
Czynniki zakłócające 1	A ✱	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem wieku, płci, rasy, miejsca zamieszkania, oceny ciężkości zapalenia płuc i in. Grupy różniły się istotnie pod względem statusu zaszczepienia PCV13, czynników ryzyka zakażenia <i>S. pneumoniae</i> oraz wskaźnika BMI.	A ✱	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem wieku, płci, chorób współistniejących, statusu zaszczepienia przeciw pneumokokom. Grupy różniły się istotnie pod względem miejsca prowadzenia opieki medycznej.
Ekspozycja 1	A ✱	Wiarygodna dokumentacja.	A ✱	Wiarygodna dokumentacja.
Ekspozycja 2	A ✱	Tak.	A ✱	Tak.

Pytanie	McLaughlin 2018		Prato 2018	
Ekspozycja 3	A *	Do badania włączono tylko populację z dostępną dokumentacją medyczną, pozwalającą ocenić status zaszczepienia.	A *	Do badania włączono tylko populację z dostępną dokumentacją medyczną, pozwalającą ocenić status zaszczepienia.

4.2.3.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów

Do badania Hsiao 2022 kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 65 lat, którzy byli objęci opieką medyczną w ramach *Kaiser Permanente Northern California* (KPNC) w określonym czasie obserwacji. Każdy pacjent musiał być objęty opieką medyczną w ramach KPNC rok przed każdym 1 lipca analizowanego roku, w celu identyfikacji wykorzystywanych świadczeń medycznych i chorób współistniejących. Włączeni pacjenci musieli być objęci nieprzerwaną opieką w ramach KPNC gdy byli w wieku 58-64 lat w celu zidentyfikowania pacjentów zaszczepionych PPSV23 lub PCV13 w tym czasie. Do badania nie kwalifikowano osób, które zostały zaszczepione PPSV23 lub PCV13 przed 65. rokiem życia (Hsiao 2022). Do badania Kolditz 2019 kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 60 lat, nieprzerwanie objętych ubezpieczeniem zdrowotnym w latach 2009-2016 lub do czasu zgonu, którzy zostali zaszczepieni PCV13 lub nie otrzymali szczepienia przeciwko pneumokokom. Do badań kliniczno-kontrolnych McLaughlin 2018 i Prato 2018 kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Ponadto do badania McLaughlin 2018 włączano pacjentów hospitalizowanych z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc, którzy posiadali dokumentację umożliwiającą ocenę historii szczepienia przeciw pneumokokom. Przypadki pozaszpitalnego zapalenia płuc musiały spełniać co najmniej dwa kryteria kliniczne oraz kryteria radiologiczne rozpoznania PZP. Do badania Prato 2018 kwalifikowano pacjentów z PZP leczonym w ramach opieki szpitalnej lub podstawowej opieki zdrowotnej, u których chorobę potwierdzono wg kryteriów klinicznych i radiologicznych.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badania przedstawione zostały w tabeli poniżej (Tab. 27).

Tab. 27. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania kohortowego i badań kliniczno-kontrolnych zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Badania kohortowe		
Hsiao 2022	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 65 lat objęci ubezpieczeniem w ramach KPNC w okresie od 1 lipca 2014 do 30 czerwca 2018, - pacjenci objęci opieką medyczną w ramach KPNC przez 12 mies. przed każdym rokiem obserwacji, - pacjenci objęci opieką w ramach KPNC pomiędzy 58.-64. rokiem życia 	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci zaszczepieni PPSV23 lub PCV13 przed ukończeniem 65. roku życia - pacjenci urodzeni przed 1963 rokiem.
Kolditz 2019	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 60 lat nieprzerwanie objęci ubezpieczeniem zdrowotnym w latach 2009-2016 lub do czasu zgonu, - zaszczepieni PCV13 lub niezaszczepieni przeciwko pneumokokom. 	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku < 60 lat, - pacjenci, którzy nie byli objęci ubezpieczeniem zdrowotnym w latach 2009-2016 lub do czasu zgonu, - szczepieni PPSV23.
Badania kliniczno-kontrolne		

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
McLaughlin 2018	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 65 lat, - pacjenci hospitalizowani w okresie pomiędzy 1 kwietnia 2015 roku, a 30 kwietnia 2016 roku*, - dokumentacja medyczna umożliwiająca ocenę statusu zaszczepienia przeciw pneumokokom, - pacjenci hospitalizowani z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc. 	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku < 65 lat, - pacjenci z szpitalnym zapaleniem płuc, - pacjenci, którzy nie przekazali próbki moczu do badania w kierunku obecności antygenów przeciw <i>S. Pneumoniae</i>, - brak ostatecznej diagnozy dotyczącej zapalenia płuc przy wypisie, - pacjenci, u których nie była dostępna dokumentacja medyczna dotycząca statusu zaszczepienia, - pacjenci, którzy otrzymali szczepienie przeciw pneumokokom ≤ 30 dni przed pobraniem próbki do testu wykrywającego obecność serotypów <i>S. Pneumoniae</i>.
Prato 2018	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 65 lat z podejrzeniem pozaszpitalnego zapalenia płuc, zgłaszający się do szpitala lub podstawowej opieki zdrowotnej, - występujące co najmniej 2 z 11 objawów klinicznych PZP i radiograficznie potwierdzone zapalenie płuc. 	<ul style="list-style-type: none"> - hospitalizacja w okresie < 10 dni przed włączeniem do badania, - pensjonariusze domu opieki lub placówki opieki długoterminowej.

* dotyczy okresu, kiedy ACIP wydała rekomendację powszechnego szczepienia populacji w wieku ≥ 65 lat przeciw pneumokokom; KPNC - Kaiser Permanente Northern California

4.2.3.4 Opis populacji

W badaniu Hsiao 2022 mediana wieku włączonych pacjentów wyniosła 69 lat (zakres 65-78 lat) na początku badania (lipiec 2015) i 71 lat (zakres 65-81 lat) na koniec badania (czerwiec 2018). Około 43,8% włączonych osób stanowili mężczyźni. Większość osób włączonych do badania stanowiły osoby rasy białej (około 72,4%). Osoby zaszczepione PPSV23 w wieku ≥ 65 lat stanowiły 51,6% w grupie osób zaszczepionych PCV13 i 72,5% w grupie osób niezaszczepionych PCV13. Populacja włączona do badania obciążona była chorobami współistniejącymi takimi jak: astma (18,1%), cukrzyca (14,0%), choroba wieńcowa (11,9%), POChP (4,2%). Około 11,5% pacjentów włączonych do badania przebyło w przeszłości zapalenie płuc (Tab. 28) (Hsiao 2022).

W badaniu kohortowym Kolditz 2019 mediana wieku włączonych pacjentów wyniosła 75 lat. 41% włączonej populacji stanowili mężczyźni. Około 77% włączonych osób było zaszczepionych przeciwko grypie. U włączonych pacjentów zidentyfikowano choroby współistniejące, z których najczęściej występowały (po dopasowaniu grupy kontrolnej do grupy badanej): cukrzyca (44%), choroba sercowo-naczyniowa (43%), choroby naczyń mózgowych/neurologicznych (35%), choroby nerek (29%), choroby płuc (20%), choroby nowotworowe (17%). W publikacji badania nie podano odsetka osób, u których występowała co najmniej jedna choroba współistniejąca/czynnik ryzyka.

W badaniu McLaughlin 2018, spośród analizowanych 2 034 pacjentów hospitalizowanych z powodu PZP, u 3,3% (n=68) chorych przyczyną zakażenia były serotypy szczepionkowe *S. pneumoniae*. U pozostałych pacjentów przyczyną PZP były serotypy nieszczepionkowe lub inny czynnik etiologiczny (n=1 966). W badaniu Prato 2018 u 32% pacjentów stwierdzono pneumokokowe zapalenie płuc, u pozostałych - inny czynnik etiologiczny. W badaniu Prato 2018 mediana wieku włączonej populacji była nieco wyższa i wyniosła 79 lat względem 76 lat w badaniu McLaughlin 2018. W badaniu Prato 2018 około 66% stanowili mężczyźni w porównaniu do 45% w badaniu McLaughlin 2018. W badaniu McLaughlin 2018 w ciągu 5 lat przed

włączeniem do badania 21% pacjentów zostało zaszczepionych PPSV23, 14% - PCV13 i 3% - jednocześnie PCV13 i PPSV23. W badaniu włoskim odsetek pacjentów zaszczepionych PPSV23 był wyższy i wyniósł 32%, natomiast zaszczepionych PCV13 - 11%. Liczba przypadków PZP ogółem w grupie zaszczepionych PCV13 wyniosła 532 w 3-letnim okresie obserwacji.

W badaniu McLaughlin 2018 ryzyko choroby pneumokokowej zdefiniowano na podstawie występujących schorzeń obniżających odporność i chorób przewlekłych według ówczesnych kryteriów Centrum ds. Kontroli i Zapobiegania Chorobom (CDC), tj.: wysokiego ryzyka/z obniżoną odpornością (ang. *high risk*), umiarkowanego ryzyka (z prawidłową odpornością, ale z chorobami przewlekłymi; ang. *at-risk*) lub zdrowych. W badaniu 87,9% pacjentów miało co najmniej jeden czynnik umiarkowanego lub wysokiego ryzyka choroby pneumokokowej, a 45,8% - co najmniej jeden czynnik wysokiego ryzyka. Najczęściej występującymi czynnikami wysokiego ryzyka były przewlekła choroba nerek (22,8%) i nowotwory złośliwe (19,1%), natomiast umiarkowanego ryzyka - POChP (52,6%) i choroba wieńcowa (35,4%). W grupie pacjentów z PZP spowodowanym serotypami szczepionkowymi w porównaniu z grupą kontrolną było istotnie mniej chorych w grupie wysokiego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae* (29,4% vs 46,4%, $p=0,02$) oraz mniej zaszczepionych PCV13 (4,4% vs 14,5%, $p=0,02$).

W badaniu Prato 2018 najczęściej występującymi chorobami przewlekłymi w badanej populacji były choroby serca (52,7%), choroby układu oddechowego (43,6%) i cukrzyca (24,7%). Nie określono odsetka pacjentów z ≥ 1 chorobą współistniejącą/czynnikiem ryzyka.

Szczegółowa charakterystyka populacji z badań McLaughlin 2018 i Prato 2018 przedstawiona została w Tab. 30.

Tab. 28. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania kohortowego Hsiao 2022.

Parametr, n*	Hospitalizacja z powodu PZP z jakiegokolwiek przyczyny		Hospitalizacja z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych bez względu na przyczynę	
	Zaszczepieni PCV13 (N=201 694*)	Niezaszczepieni PCV13 (N=296 717*)	Zaszczepieni PCV13 (N=201 543*)	Niezaszczepieni PCV13 (N=296 332*)
Płeć męska	87 906 (43,6)	129 117 (43,5)	87 831 (43,6)	128 929 (43,5)
Rasa				
azjatycka	23 429 (11,6)	43 593 14,7	23 417 11,6	43 549 14,7
czarna	16 885 (8,4)	15 977 (5,4)	16 868 (8,4)	15 947 (5,4)
biała	144 531 (71,7)	218 970 (73,8)	144 415 (71,7)	218 680 (73,8)
Grupa wiekowa				
65-69 lat	110 918 (55,0)	128 770 (43,4)	110 872 (55,0)	128 692 (43,4)
70-79 lat	90 271 (44,8)	165 632 (55,8)	90 168 (44,7)	165 332 (55,8)
≥ 80 lat	505 (0,3)	2315 (0,8)	502 (0,2)	2308 (0,8)
Zaszczepieni PPSV23 po ukończeniu 65 lat				
tak	104 047 (51,6)	215 253 (72,5)	103 939 (51,6)	214 924 (72,5)
nie	97 647 (48,4)	81 464 (27,5)	97 604 (48,4)	81 408 (27,5)
Szczepieni przeciw grypie sezonowej				
W bieżącym sezonie	73 761 (36,6)	200 909 (67,7)	73 700 (36,6)	200 647 (67,7)
przed sezonem	97 212 (48,2)	237 987 (80,2)	97 134 (48,2)	237 685 (80,2)
Choroby współistniejące w wywiadzie				
astma	33 165 (16,4)	58 347 (19,7)	33 102 (16,4)	58 124 (19,6)

Parametr, n*	Hospitalizacja z powodu PZP z jakiegokolwiek przyczyny		Hospitalizacja z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych bez względu na przyczynę	
	Zaszczepieni PCV13 (N=201 694*)	Niezaszczepieni PCV13 (N=296 717*)	Zaszczepieni PCV13 (N=201 543*)	Niezaszczepieni PCV13 (N=296 332*)
choroba wieńcowa	21 728 (10,8)	38 559 (13,0)	21 666 (10,8)	38 379 (13,0)
POCHP	7608 (3,8)	13 318 (4,5)	7556 (3,7)	13 138 (4,4)
cukrzyca	27 266 (13,5)	43 094 (14,5)	27 204 (13,5)	42 951 (14,5)
zapalenie płuc	21 039 (10,4)	37 296 (12,6)	20 963 (10,4)	37 132 (12,5)

* wyrażone w osobolatach; POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc

Tab. 29. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania kohortowego Kolditz 2019.

Parametr, n (%)	Zaszczepieni PCV13 (N=11 395)	Niezaszczepieni przed dopasowaniem do grupy zaszczepionych (N=504 749)	p-value	Niezaszczepieni po dopasowaniu do grupy zaszczepionych (N=34 185) [§]
Wiek (mediana, IQR)	75 (67-81)	75 (66-82)	0,014	75 (67-82)
Szczepienie przeciwko grypie	8 783 (77,1)	236 666 (46,9)	<0,001	26 349 (77,1)
Płeć męska	4 715 (41,4)	209 490 (41,5)	0,787	14 189 (41,5)
Choroba sercowo-naczyniowa	4 810 (42,21)	192 882 (38,21)	<0,001	14 692 (42,98)
Choroby naczyń mózgowych/neurologicznych	3 976 (34,89)	169 710 (33,62)	0,005	12 118 (35,45)
Choroby płuc	2 232 (19,59)	75 492 (14,96)	<0,001	6 793 (19,87)
Choroby nowotworowe	1 879 (16,49)	77 199 (15,29)	<0,001	5 968 (17,46)
Choroby reumatyczne	1 086 (9,53)	33 352 (6,61)	<0,001	3 321 (9,71)
Choroby nerek	3 290 (28,87)	120 822 (23,94)	<0,001	10 148 (29,69)
Choroby przewodu pokarmowego/wątroby	386 (3,39)	16 255 (3,22)	0,318	1 208 (3,53)
Cukrzyca	5 049 (44,31)	192 815 (38,20)	<0,001	15 222 (44,53)
Choroby immunosupresyjne	319 (2,80)	10 483 (2,08)	<0,001	948 (2,77)
Zapalenie płuc w latach 2014-2016 ogółem	532 (4,67)	23 060 (4,57)	0,256	1812
Zapalenie płuc w latach 2014-2016 leczone ambulatoryjne	208 (1,88)	9 163 (1,87)	0,926	-
Zapalenie płuc w latach 2014-2016 leczone w szpitalu	324 (2,90)	13 897 (2,80)	0,560	-
Śmiertelność w ciągu 30 dni po zapaleniu płuc	81 (15,23)	3 878 (16,82)	0,331	-

[§] dopasowanie metodą *propensity score matching* (PSM), wszystkie wartości p-value zmiennych u osób niezaszczepionych w porównaniu z osobami zaszczepionymi po dopasowaniu > 0,05; IQR (ang. *interquartile range*) - zakres międzykwartyłowy

Tab. 30. Charakterystyka pacjentów z badań kliniczno-kontrolnych, włączonych do opracowania.

Cecha	McLaughlin 2018		Prato 2018	
	Hospitalizowani z powodu PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi (N=68)	Hospitalizowani z PZP spowodowanego przez inne serotypy <i>S. pneumoniae</i> lub inny czynnik etiologiczny (N=1 966)	Pacjenci z pneumokokowym PZP (N=59)	Pacjenci z PZP wywołanym innym czynnikiem etiologicznym niż <i>S. Pneumoniae</i> (N=127)
Wiek				
mediana (zakres)	76 lat (65; 102)		79 lat (71; 83)	79 lat (73; 85)
65-79 lat, n (%)	42 (61,8)	1 272 (64,7)	-	-
>80 lat, n (%)	26 (38,2)	694 (35,3)	-	-
Płeć męska, n (%)	28 (41,2)	974 (49,5)	42 (71,2)	79 (62,2)
Rasa				
Biała, n (%)	61 (89,7)	1 740 (88,5)	-	-
Inna, n (%)	7 (10,3)	226 (11,5)	-	-
Miejsce leczenia				
Szpital, n (%)	2 034 (100)		38 (64,4)	105 (82,7)
Podstawowa opieka zdrowotna, n (%)	0	0	21 (35,6)	22 (17,3)
Poziom ryzyka*				
Wysoki/obniżona odporność, n (%)	20 (29,4)	912 (46,4)	-	-
Umiarkowany, n (%)	38 (55,9)	818 (41,6)	-	-
Zdrowi, n (%)	10 (14,7)	236 (12,0)	-	-
Najczęściej występujące czynniki ryzyka				
POChP, n (%)	1 070 (52,6)		-	-
Przewlekła choroba układu oddechowego, n (%)	-	-	29 (49,2)	52 (40,9)
Przewlekła choroba serca, n (%)	-	-	28 (47,5)	70 (55,1)

Cecha	McLaughlin 2018		Prato 2018	
	Hospitalizowani z powodu PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi (N=68)	Hospitalizowani z PZP spowodowanego przez inne serotypy <i>S. pneumoniae</i> lub inny czynnik etiologiczny (N=1 966)	Pacjenci z pneumokokowym PZP (N=59)	Pacjenci z PZP wywołanym innym czynnikiem etiologicznym niż <i>S. Pneumoniae</i> (N=127)
Choroba wieńcowa, n (%)	720 (35,4)			
Zastoinowa niewydolność serca, n (%)	649 (31,9)			
Cukrzyca, n (%)	655 (32,2)		14 (23,7)	32 (25,2)
Przewlekła choroba nerek, n (%)	464 (22,8)		2 (3,4)	9 (7,1)
Przewlekła choroba wątroby	-		2 (3,4)	3 (2,4)
Nowotwór złośliwy, n (%)	388 (19,1)		0	4 (3,1)
Asplenia	-		1 (1,7)	1 (0,8)
Wskaźnik ciężkości zapalenia płuc (PSI)				
I, n (%)	0	2 (0,1)	-	-
II, n (%)	3 (4,4)	170 (8,6)	-	-
III, n (%)	13 (19,1)	435 (22,1)	-	-
IV, n (%)	28 (41,2)	833 (42,4)	-	-
V, n (%)	24 (35,3)	525 (26,7)	-	-
Wizyty w placówce opieki zdrowotnej w ciągu ostatnich 3 miesięcy, n (%)	25 (36,8)	654 (33,3)	-	-
Cotygodniowy kontakt z dziećmi w wieku <5 lat, n (%)	7 (10,3)	193 (9,8)	-	-
Stosowanie antybiotyków w ciągu ostatnich 14 dni, n (%)	58 (85,3)	1 647 (83,8)	-	-
Szczepienie przeciw grypie w poprzednim roku, n (%)	41 (60,3)	1 342 (68,3)	-	-

Cecha	McLaughlin 2018		Prato 2018	
	Hospitalizowani z powodu PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi (N=68)	Hospitalizowani z PZP spowodowanego przez inne serotypy <i>S. pneumoniae</i> lub inny czynnik etiologiczny (N=1 966)	Pacjenci z pneumokokowym PZP (N=59)	Pacjenci z PZP wywołanym innym czynnikiem etiologicznym niż <i>S. Pneumoniae</i> (N=127)
Szczepienie PPSV23 w ciągu 5 lat, n (%)	12 (17,6)	420 (21,4)	20 (33,9)	40 (31,5)
Szczepienie PCV13 w ciągu 5 lat, n (%)	3 (4,4)	285 (14,5)	5 (8,5)	15 (11,8)
<p>*poziom ryzyka oparty na klasyfikacji CDC w zakresie ryzyka choroby pneumokokowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wysokie ryzyko - pacjenci zdefiniowani jako cierpiący na określone stany obniżające odporność, w tym niedobór odporności, zakażenie wirusem HIV, uogólniony nowotwór złośliwy (z wyłączeniem raka skóry), nowotwór hematologiczny, choroby wymagające leczenia lekami immunosupresyjnymi, w tym długotrwała terapia kortykosteroidami lub radioterapia, zespół nerczycowy, przewlekła niewydolność nerek (w tym schyłkowa niewydolność nerek), przeszczep narządów; - umiarkowane ryzyko - pacjenci, u których nie stwierdzono obecności schorzeń obniżających odporność, ale stwierdzono obecność ≥ 1 choroby przewlekłej, w tym zastoinowej niewydolności serca, cukrzycy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, astmy, choroby wątroby, alkoholizmu lub palenia papierosów. <p>PSI (ang. <i>Pneumonia Severity Index</i>) - wskaźnik ciężkości zapalenia płuc, gdzie kategoria I odpowiada niskiej a kategoria V wysokiej umieralności z powodu zapalenia płuc</p>				

4.2.3.5 Opis punktów końcowych

Zestawienie punktów końcowych z ocenianych w zakwalifikowanych badaniach efektywności praktycznej PCV13 zawarto w poniższej tabeli (Tab. 31). W badaniu Hsiao 2022 oceniono efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu pierwszym epizodom hospitalizacji z powodu PZP bez względu na etiologię i infekcjom dolnych dróg oddechowych bez względu na etiologię. Ponadto oceniono efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu pierwszym epizodom hospitalizacji w każdym analizowanym sezonie (roku). W badaniu Kolditz 2019 i Prato 2018 oceniono efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu odpowiednio PZP bez względu na etiologię i pneumokokowemu PZP. W badaniu McLaughlin 2018 oceniono efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanego przez serotypy zawarte w PCV13, które wymagały hospitalizacji. Ponadto w badaniu Kolditz 2019 oceniono efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu zgonom z jakiegokolwiek przyczyny, które wystąpiły 30 dni po zapaleniu płuc.

Tab. 31. Zestawienie punktów końcowych w badaniach kliniczno-kontrolnych, włączonych do analizy.

Badanie	Punkty końcowe
Hsiao 2022	- efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu pierwszej hospitalizacji z powodu PZP bez względu na etiologię, - efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu pierwszej hospitalizacji z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych, - efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu pierwszej hospitalizacji z powodu PZP w każdym sezonie, - efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu pierwszej hospitalizacji z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych w każdym sezonie.
Kolditz 2019	- efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu PZP bez względu na etiologię, - efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu zgonom z jakiegokolwiek przyczyny, które wystąpiły 30 dni po zapaleniu płuc.
McLaughlin 2018	- efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu PZP wymagającego hospitalizacji, wywołanego przez serotypy znajdujące się w szczepionce, - efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu PZP bez bakteriemii, które wymagało hospitalizacji, wywołanego przez serotypy znajdujące się w szczepionce.
Prato 2018	- efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu PZP, - efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi.

4.3 Heterogeniczność badań

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

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

- heterogeniczność metodologiczna, wynikająca z projektu badania,
- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych,

- heterogeniczność statystyczna - zmienność w wynikach leczenia, wynikająca z heterogeniczności metodologicznej lub klinicznej.

Do analizy zakwalifikowano dwa randomizowane badania kliniczne, w których dostępne były dane dotyczące immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat, wcześniej nieszczepionych przeciw pneumokokom (Essink 2021) oraz w populacji w wieku ≥ 65 lat wcześniej szczepionych przeciwko pneumokokom za pomocą PPSV23, PCV13 lub PCV13, a następnie PPSV23 (Cannon 2021). W badaniu Cannon 2021 przeprowadzono wyłącznie analizę jakościową immunogenności PCV20. Badanie nie było zaprojektowane do porównania immunogenności PCV20 z PCV13/PPSV23.

Ze względu na istotne różnice pomiędzy badaniami w zakresie populacji włączonej (statusu zaszczepienia przeciwko pneumokokom, wieku włączonych pacjentów) odstąpiono od przeprowadzania metaanaliz wyników analizy bezpieczeństwa badań Essink 2021 i Cannon 2021. Do analizy zakwalifikowano również badania dotyczące skuteczności klinicznej i efektywności praktycznej szczepionki PCV13: jedno randomizowane badanie kliniczne CAPiTA, dwa badania kliniczno-kontrolne (McLaughlin 2018, Prato 2018) oraz dwa badania kohortowe (Hsiao 2022, Kolditz 2019). Ze względu na to, iż do analizy zakwalifikowano badania o różnym typie, niemożliwe było przeprowadzenie metaanaliz wyników.

4.4 Analiza skuteczności PCV20

4.4.1 Immunogenność PCV20 w badaniu Essink 2021 - ogólna populacja

4.4.1.1 Średnia geometryczna miana przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu Essink 2021 było wykazanie nie gorszej (*noninferior*) odpowiedzi immunologicznej wywołanej przez PCV20 dla 13 wspólnych serotypów po szczepieniu PCV13 i 7 dodatkowych serotypów po szczepieniu PPSV23, na podstawie średniej geometrycznej miana (GMT) w teście opsofagaocytarnym (OPA) miesiąc po podaniu danej szczepionki w populacji osób w wieku ≥ 60 lat. Kryterium *noninferiority* było uznawane za spełnione jeżeli dolna granica 95% dwustronnego przedziału ufności stosunku OPA GMT dla poszczególnych serotypów była $> 0,5$.

Miesiąc po szczepieniu PCV20 kryterium *noninferiority* zostało spełnione dla wszystkich 13 serotypów wspólnych z PCV13 (Tab. 32, Ryc. 4 A) i dla 7 z 6 dodatkowych serotypów wspólnych ze szczepionką PPSV23, które nie są zawarte w PCV13 (Tab. 33, Ryc. 4 B). Kryterium to nie zostało spełnione dla przeciwciał wobec serotypu 8, dla których stosunek OPA GMT wyniósł 0,55 (95%CI: 0,49; 0,62).

Tab. 32. Immunogenność PCV20 w porównaniu z PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat w badaniu Essink 2021: stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMR), wobec serotypów wspólnych z PCV13 miesiąc po szczepieniu.

Serotyp	PCV20 [‡]		PCV13 [‡]		OPA GMR [‡] (95%CI)	Spełnione kryterium <i>noninferiority</i> [*]
	OPA GMT (95%CI)	N	OPA GMT (95%CI)	N		
1	123,4 (112,3; 135,5)	1430	153,8 (140,2; 168,8)	1419	0,80 (0,71; 0,90)	tak
3	40,7 (38,0; 43,6)	1415	47,8 (44,7; 51,2)	1411	0,85 (0,78; 0,93)	tak

Serotyp	PCV20 [‡]		PCV13 [‡]		OPA GMR [‡] (95%CI)	Spełnione kryterium <i>noninferiority</i> [*]
	OPA GMT (95%CI)	N	OPA GMT (95%CI)	N		
4	508,7 (456,5; 566,9)	1415	626,9 (563,5; 697,4)	1409	0,81 (0,71; 0,93)	tak
5	91,6 (83,4; 100,5)	1418	109,7 (100,1; 120,3)	1395	0,83 (0,74; 0,94)	tak
6A	889 (795,0; 994,1)	1403	1165,1 (1043,3; 1301,0)	1390	0,76 (0,66; 0,88)	tak
6B	1115,2 (1003,1; 1239,8)	1413	1341,3 (1208,5; 1488,8)	1401	0,83 (0,73; 0,95)	tak
7F	968,8 (887,0; 1058,3)	1409	1129,2 (1034,7; 1232,4)	1391	0,86 (0,77; 0,96)	tak
9V	1455,5 (1317,5; 1608,0)	1399	1567,8 (1420,5; 1730,5)	1391	0,93 (0,82; 1,05)	tak
14	746,7 (679,0; 821,2)	1418	746,7 (679,8; 820,1)	1408	1,00 (0,89; 1,13)	tak
18C	1252,6 (1123,1; 1397,0)	1420	1482,3 (1330,5; 1651,5)	1403	0,85 (0,74; 0,97)	tak
19A	517,9 (472,2; 568,0)	1420	645,3 (588,9; 707,1)	1398	0,80 (0,71; 0,90)	tak
19F	265,8 (240,2; 294,1)	1421	333,3 (301,5; 368,3)	1403	0,80 (0,70; 0,91)	tak
23F	276,5 (242,5; 315,2)	1424	335,1 (294,4; 381,4)	1409	0,83 (0,70; 0,97)	tak

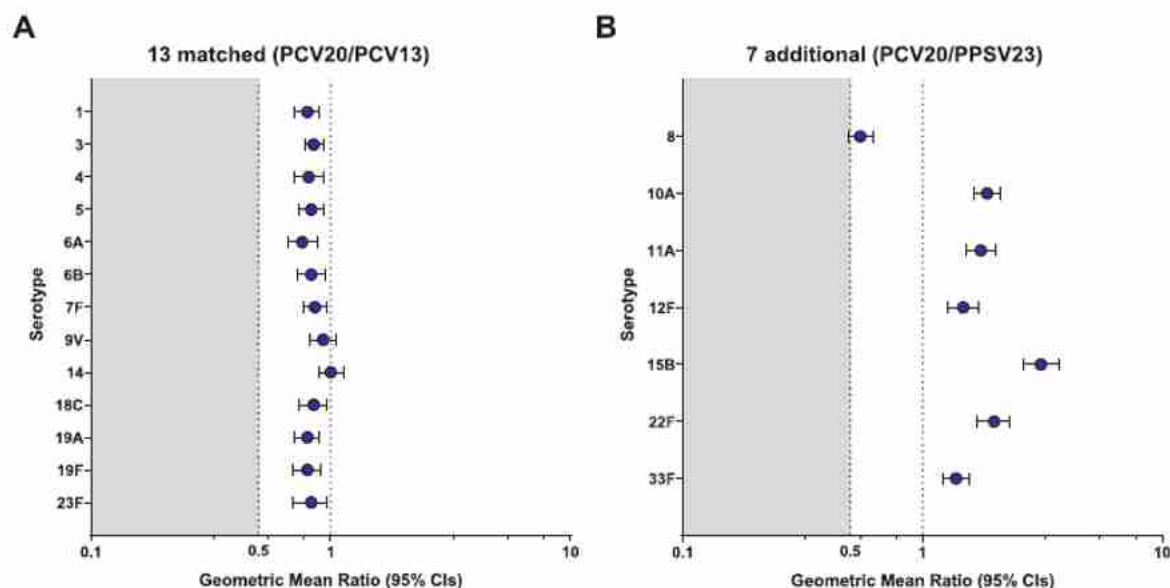
OPA GMT - średnia geometryczna miana przeciwciał w teście OPA; OPA GMR - stosunek średnich geometrycznych mian w teście OPA; [‡] na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT03760146; * kryterium *noninferiority* zostało spełnione jeżeli dolna granica dwustronnego przedziału ufności dla GMR była $\geq 0,5$.

Tab. 33. Immunogenność PCV20 w porównaniu z PPSV23 w populacji w wieku ≥ 60 lat w badaniu Essink 2021: stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMR), wobec 7 serotypów wspólnych z PPSV23 (niezawartych w PCV13) miesiąc po szczepieniu.

Serotyp	PCV20 [‡]		PCV13/PPSV23 [‡]		OPA GMR [‡] (95%CI)	Spełnione kryterium <i>noninferiority</i> [*]
	OPA GMT (95%CI)	N	OPA GMT (95%CI)	N		
8	465,6 (422,5; 513,1)	1374	848,1 (769,1; 935,2)	1319	0,55 (0,49; 0,62)	nie
10A	2007,6 (1808,0; 2229,1)	1310	1079,9 (972,1; 1199,7)	1263	1,86 (1,63; 2,12)	tak
11A	4426,8 (3965,5; 4941,8)	1198	2534,9 (2276,8; 2822,3)	1209	1,75 (1,52; 2,01)	tak
12F	2538,7 (2255,3; 2857,7)	1294	1716,6 (1521,8; 1936,3)	1222	1,48 (1,27; 1,72)	tak
15B	2398,2 (2090,6; 2751,2)	1283	768,5 (669,7; 881,9)	1249	3,12 (2,62; 3,71)	tak
22F	3666,2 (3244,4; 4143,0)	1274	1846,2 (1636,6; 2082,6)	1227	1,99 (1,70; 2,32)	tak
33F	5125,9 (4611,3; 5698,0)	1157	3720,6 (3356,2; 4124,6)	1201	1,38 (1,21; 1,57)	tak

GMT - średnia geometryczna miana przeciwciał w teście OPA; GMR - stosunek średnich geometrycznych mian w teście OPA; [‡] na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT03760146; * kryterium *noninferiority* został spełnione jeżeli dolna granica dwustronnego przedziału ufności dla GMR była $\geq 0,5$.

Ryc. 4. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMR), wobec serotypów wspólnych z PCV13 (A) i PPSV23, niezawartych w PCV13 (B) miesiąc po szczepieniu (źródło: Essink 2021).



4.4.1.2 Krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał

Miesiąc po szczepieniu PCV20 wzrost OPA GMT przeciwciał względem poziomu wyjściowego u osób w wieku ≥ 60 lat był mniejszy wobec 12 z 13 serotypów wspólnych z PCV13 w porównaniu ze szczepieniem PCV13, przy czym istotną statystycznie różnicę odnotowano dla 8 z 13 serotypów (Tab. 34).

Szczepienie PCV20 w porównaniu ze szczepieniem PPSV23 powodowało statystycznie istotnie większy wzrost OPA GMT przeciwciał wobec 6 z 7 serotypów wspólnych z PPSV23, które nie są zawarte w PCV13, oraz statystycznie istotnie mniejszy wzrost OPA GMT przeciwciał wobec 1 z 7 wspólnych serotypów (serotyp 8) (Tab. 35).

Tab. 34. Immunogenność PCV20 w porównaniu z PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat w badaniu Essink 2021: średnia różnica krotności wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał, mierzonego testem OPA (OPA GMFR) wobec serotypów wspólnych z PCV13.

Serotyp	PCV20 [‡]		PCV13 [‡]		MD (95%CI) p-value
	OPA GMFR (95%CI)*	N	OPA GMFR (95%CI)*	N	
1	12,6 (11,5; 13,8)	1425	15,4 (14,1; 16,8)	1418	-2,80 (-4,57; -1,03) p=0,002
3	4,8 (4,5; 5,2)	1404	5,8 (5,4; 6,2)	1401	-1,00 (-1,53; -0,47) p<0,001
4	31,2 (27,8; 34,9)	1370	39,3 (35,1; 44,1)	1374	-8,10 (-13,83; -2,37) p=0,006
5	6,1 (5,6; 6,6)	1411	7,2 (6,6; 7,8)	1394	-1,10 (-1,88; -0,32) p=0,006
6A	34,3 (30,7; 38,3)	1382	42,6 (38,2; 47,5)	1371	-8,30 (-14,31; -2,29) p=0,007

Serotyp	PCV20 [‡]		PCV13 [‡]		MD (95%CI) p-value
	OPA GMFR (95%CI)*	N	OPA GMFR (95%CI)*	N	
6B	23,8 (21,3; 26,6)	1360	26,5 (23,7; 29,6)	1360	-2,70 (-6,67; 1,27) p=0,182
7F	12,2 (11,1; 13,3)	1367	13,5 (12,3; 14,8)	1355	-1,30 (-2,97; 0,37) p=0,126
9V	11 (9,9; 12,2)	1317	12,5 (11,3; 13,9)	1294	-1,50 (-3,24; 0,24) p=0,090
14	9,3 (8,3; 10,3)	1370	8,3 (7,4; 9,2)	1366	1,00 (-0,35; 2,35) p=0,145
18C	33,8 (30,0; 38,1)	1407	37,7 (33,5; 42,5)	1396	-3,90 (-9,95; 2,15) p=0,207
19A	21 (19,0; 23,3)	1400	25,9 (23,3; 28,8)	1379	-4,90 (-8,39; -1,41) p=0,006
19F	8,6 (7,9; 9,5)	1405	10,8 (9,8; 11,9)	1397	-2,20 (-3,52; -0,88) p=0,001
23F	24,9 (22,0; 28,1)	1409	30,7 (27,1; 34,7)	1402	-5,80 (-10,67; -0,93) p=0,020

OPA GMFR - krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał (ang. *geometric mean fold rises*), mierzonego testem OPA; * 1 miesiąc po szczepieniu względem poziomu wyjściowego; † na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT03760146

Tab. 35. Immunogenność PCV20 w porównaniu z PPSV23 w populacji w wieku ≥ 60 lat w badaniu Essink 2021: średnia różnica krotności wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał, mierzonego testem OPA (OPA GMFR) wobec serotypów 7 wspólnych z PPSV23, niezawartych w PCV13.

Serotyp	PCV20 [‡]		PPSV23 [‡]		MD (95%CI) p-value
	OPA GMFR (95%CI)*	N	OPA GMFR (95%CI)*	N	
8	22,1 (20,0; 24,5)	1353	40,4 (36,6; 44,7)	1293	-18,30 (-22,93; -13,67) p<0,001
10A	18,5 (16,5; 20,6)	1208	10,1 (9,1; 11,3)	1164	8,40 (6,07; 10,73) p<0,001
11A	9,3 (8,1; 10,7)	973	6 (5,3; 6,9)	993	3,30 (1,77; 4,83) p<0,001
12F	72,4 (64,2; 81,6)	1226	47,3 (41,4; 54,1)	1147	25,10 (14,33; 35,87) p<0,001
15B	55,4 (47,7; 64,4)	1228	18,2 (15,6; 21,1)	1178	37,20 (28,41; 45,99) p<0,001
22F	78,5 (67,3; 91,5)	1178	37,9 (32,7; 43,9)	1156	40,60 (27,27; 53,93) p<0,001
33F	7,5 (6,7; 8,5)	1020	5,7 (5,1; 6,3)	1080	1,80 (0,72; 2,88) p<0,001

OPA GMTFR - krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał (ang. *geometric mean fold rises*), mierzonego testem OPA; * 1 miesiąc po szczepieniu względem poziomu wyjściowego; † na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT03760146

4.4.1.3 Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał w teście OPA

Prawdopodobieństwo wystąpienia ≥ 4 -krotnego wzrostu OPA GMT przeciwciał miesiąc po szczepieniu PCV20 było statystycznie istotnie mniejsze wobec 6 z 13 serotypów oraz istotnie

większe wobec 1 z 13 serotypów wspólnych z PCV13. Odsetek osób, u których wystąpił punkt końcowy nie różnił się pomiędzy szczepionymi PCV20 a PCV13 dla pozostałych 6 z 13 serotypów wspólnych z PCV13 (Tab. 36).

Odsetek osób, u których wystąpił 4-krotny wzrost OPA GMT przeciwciał miesiąc po szczepieniu PCV20 w porównaniu ze szczepieniem PPSV23 był istotnie większy wobec 6 z 7 serotypów wspólnych z PPSV23, które nie są zawarte w PCV13, i istotnie mniejszy wobec 1 z 7 wspólnych serotypów (serotyp 8) (Tab. 37)

Tab. 36. Immunogenność PCV20 w porównaniu z PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat w badaniu Essink 2021: wystąpienie ≥ 4 -krotnego wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał miesiąc po szczepieniu, mierzonego testem OPA (OPA GMT), wobec serotypów wspólnych z PCV13.

Serotyp	PCV20 [‡]			PCV13 [‡]			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
1	1027	1425	72,1	1061	1418	74,8	0,96 (0,92; 1,01) p=0,097	-
3	788	1404	56,1	864	1401	61,7	0,91 (0,86; 0,97) p=0,003	-0,06 (-0,09; -0,02) p=0,003
4	1034	1370	75,5	1094	1374	79,6	0,95 (0,91; 0,99) p=0,009	-0,04 (-0,07; -0,01) p=0,009
5	785	1411	55,6	845	1394	60,6	0,92 (0,86; 0,98) p=0,008	-0,05 (-0,09; -0,01) p=0,007
6A	1113	1382	80,5	1152	1371	84,0	0,96 (0,93; 0,99) p=0,017	-0,03 (-0,06; -0,01) p=0,016
6B	1030	1360	75,7	1055	1360	77,6	0,98 (0,94; 1,02) p=0,257	-
7F	982	1367	71,8	980	1355	72,3	0,99 (0,95; 1,04) p=0,776	-
9V	892	1317	67,7	897	1294	69,3	0,98 (0,93; 1,03) p=0,382	-
14	797	1370	58,2	738	1366	54,0	1,08 (1,01; 1,15) p=0,029	0,04 (0,00; 0,08) p=0,029
18C	1093	1407	77,7	1111	1396	79,6	0,98 (0,94; 1,01) p=0,220	-
19A	1030	1400	73,6	1069	1379	77,5	0,95 (0,91; 0,99) p=0,016	-0,04 (-0,07; -0,01) p=0,015
19F	894	1405	63,6	935	1397	66,9	0,95 (0,90; 1,00) p=0,067	-
23F	995	1409	70,6	1043	1402	74,4	0,95 (0,91; 0,99) p=0,025	-0,04 (-0,07; 0,00) p=0,025

[‡] na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT03760146

Tab. 37. Immunogenność PCV20 w porównaniu z PPSV23 w populacji w wieku ≥ 60 lat w badaniu Essink 2021: wystąpienie ≥ 4 -krotnego wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał miesiąc po szczepieniu, mierzonego testem OPA (OPA GMT), wobec serotypów wspólnych z PPSV23.

Serotyp	PCV20 [‡]			PPSV23 [‡]			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
8	1053	1353	77,8	1122	1293	86,8	0,90 (0,87; 0,93) p<0,001	-0,09 (-0,12; -0,06) p<0,001
10A	912	1208	75,5	764	1164	65,6	1,15 (1,09; 1,21) p<0,001	0,10 (0,06; 0,14) p<0,001

Serotyp	PCV20 [‡]			PPSV23 [‡]			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
11A	576	973	59,2	515	993	51,9	1,14 (1,05; 1,24) p=0,001	0,07 (0,03; 0,12) p=0,001
12F	1072	1226	87,4	924	1147	80,6	1,09 (1,05; 1,12) p<0,001	0,07 (0,04; 0,10) p<0,001
15B	955	1228	77,8	752	1178	63,8	1,22 (1,16; 1,28) p<0,001	0,14 (0,10; 0,18) p<0,001
22F	974	1178	82,7	888	1156	76,8	1,08 (1,03; 1,12) p<0,001	0,06 (0,03; 0,09) p<0,001
33F	613	1020	60,1	599	1080	55,5	1,08 (1,01; 1,17) p=0,032	0,05 (0,00; 0,09) p=0,031

[‡] na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT03760146

4.4.1.4 Miano przeciwciał w teście OPA ≥ dolna granica oznaczalności

Odsetek osób, u których wystąpiło miano przeciwciał w teście OPA ≥ dolna granica oznaczalności miesiąc po szczepieniu był statystycznie istotnie mniejszy w grupie szczepionych PCV20 w porównaniu z PCV13 wobec 4 z 13 serotypów wspólnych z PCV13. Dla pozostałych 9 z 13 serotypów wspólnych z PCV13 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy szczepionymi PCV20 a PCV13 (Tab. 38).

Odsetek pacjentów z mianem OPA przeciwciał ≥ dolna granica oznaczalności w grupie szczepionych PCV20 w porównaniu z grupą PPSV23 był statystycznie istotnie większy wobec 6 z 7 serotypów wspólnych z PPSV23 i statystycznie istotnie mniejszy wobec 1 z 7 wspólnych serotypów (serotyp 8) (Tab. 38).

Tab. 38. Immunogenność PCV20 w porównaniu z PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat w badaniu Essink 2021: wystąpienie miana przeciwciał wobec serotypów wspólnych z PCV13 ≥ dolna granica oznaczalności miesiąc po szczepieniu, mierzonego testem OPA.

Serotyp	PCV20 [‡]			PCV13 [‡]			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
1	1216	1430	85,0	1247	1419	87,9	0,97 (0,94; 1,00) p=0,027	-0,03 (-0,05; 0,00) p=0,026
3	1191	1415	84,2	1228	1411	87	0,97 (0,94; 1,00) p=0,030	-0,03 (-0,05; 0,00) p=0,030
4	1289	1415	91,1	1298	1409	92,1	0,99 (0,97; 1,01) p=0,325	-
5	1020	1418	71,9	1060	1395	76	0,95 (0,91; 0,99) p=0,014	-0,04 (-0,07; -0,01) p=0,014
6A	1247	1403	88,9	1264	1390	90,9	0,98 (0,95; 1,00) p=0,072	-
6B	1279	1413	90,5	1283	1401	91,6	0,99 (0,97; 1,01) p=0,324	-
7F	1255	1409	89,1	1270	1391	91,3	0,98 (0,95; 1,00) p=0,047	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,047
9V	1247	1399	89,1	1256	1391	90,3	0,99 (0,96; 1,01) p=0,313	-

Serotyp	PCV20 [†]			PCV13 [†]			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
14	1299	1418	91,6	1316	1408	93,5	0,98 (0,96; 1,00) p=0,060	-
18C	1332	1420	93,8	1329	1403	94,7	0,99 (0,97; 1,01) p=0,292	-
19A	1367	1420	96,3	1350	1398	96,6	1,00 (0,98; 1,01) p=0,669	-
19F	1141	1421	80,3	1143	1403	81,5	0,99 (0,95; 1,02) p=0,428	-
23F	1169	1424	82,1	1179	1409	83,7	0,98 (0,95; 1,01) p=0,263	-

[†] na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT03760146

Tab. 39. Immunogenność PCV20 w porównaniu z PPSV23 w populacji w wieku ≥ 60 lat w badaniu Essink 2021: wystąpienie miana przeciwciał wobec serotypów wspólnych z PPSV23, niezwartych w PCV13, \geq dolna granica oznaczalności miesiąc po szczepieniu, mierzonego testem OPA.

Serotyp	PCV20 [†]			PPSV23 [†]			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
8	1276	1374	92,9	1274	1319	96,6	0,96 (0,94; 0,98) p<0,001	-0,04 (-0,05; -0,02) p<0,001
10A	1252	1310	95,6	1123	1263	88,9	1,07 (1,05; 1,10) p<0,001	0,07 (0,05; 0,09) p<0,001
11A	1170	1198	97,7	1153	1209	95,4	1,02 (1,01; 1,04) p=0,002	0,02 (0,01; 0,04) p=0,002
12F	1238	1294	95,7	1091	1222	89,3	1,07 (1,05; 1,10) p<0,001	0,06 (0,04; 0,08) p<0,001
15B	1207	1283	94,1	1040	1249	83,3	1,13 (1,10; 1,16) p<0,001	0,11 (0,08; 0,13) p<0,001
22F	1256	1274	98,6	1160	1227	94,5	1,04 (1,03; 1,06) p<0,001	0,04 (0,03; 0,05) p<0,001
33F	1115	1157	96,4	1115	1201	92,8	1,04 (1,02; 1,06) p<0,001	0,04 (0,02; 0,05) p<0,001

[†] na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT03760146

4.4.2 Immunogenność PCV20 w badaniu Essink 2021 - populacja z czynnikami ryzyka zakażenia

Dane dotyczące immunogenności PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat z czynnikami ryzyka zakażenia *S. pneumoniae* z badania Essink 2021 (1007) dostępne były w raporcie EMA (2022). Analiza została przeprowadzona przez wnioskodawcę *ad-hoc* i nie była zaprojektowana do przeprowadzenia formalnego porównania pomiędzy grupami w tym zakresie (EMA 2022).

Miesiąc po szczepieniu PCV20 stwierdzono duży wzrost wartości OPA GMT przeciwciał wobec serotypów zawartych PCV20 zarówno u osób z obecnymi czynnikami ryzyka, jak i bez nich. U osób z czynnikami ryzyka wartości OPA GMT były nieco mniejsze względem osób bez tych czynników. Tendencja ta dotyczyła zarówno grupy badanej, szczepionej PCV20, jak i grupy szczepionej PCV13 (Tab. 40) i PPSV23 (Tab. 41). Odsetek osób z co najmniej 4-krotnym wzrostem miana OPA wobec serotypów wspólnych z PCV13 miesiąc po szczepieniu był nieznacznie mniejszy w populacji z obecnymi czynnikami ryzyka (od 50,7% do 78,3% po szczepieniu PCV20 oraz od 48,5% do 80,8% po szczepieniu PCV13) w porównaniu z osobami bez tych czynników

(od 57,8% do 81,5% po szczepieniu PCV20 oraz od 57,1% do 85,9% po szczepieniu PCV13) (Tab. 42).

Tab. 40. Immunogenność PCV20 w porównaniu z PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat w zależności od występowania czynników ryzyka w badaniu Essink 2021: stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMR), wobec serotypów wspólnych z PCV13 miesiąc po szczepieniu (EMA 2022).

Serotyp	Czynniki ryzyka zakażenia <i>S. pneumoniae</i> *	PCV20			PCV13			PCV20 vs PCV13	
		n	OPA GMT	95% CI	n	OPA GMT	95% CI	OPA GMR	95% CI
1	Obecne	464	113,4	97,1; 132,4	516	143,1	123,5; 165,8	0,79	0,64; 0,98
	Brak	966	172,1	155,6; 190,3	903	214,6	193,4; 238,2	0,80	0,70; 0,92
3	Obecne	457	40,4	36,0; 45,3	512	49,8	44,7; 55,4	0,81	0,69; 0,95
	Brak	958	43,7	40,6; 47,1	899	50,2	46,5; 54,1	0,87	0,79; 0,97
4	Obecne	459	488,7	409,7; 583,0	512	648,8	549,5; 765,9	0,75	0,59; 0,96
	Brak	956	661,6	588,9; 743,3	897	785,8	696,7; 886,2	0,84	0,71; 0,99
5	Obecne	458	94,0	81,7; 108,2	506	113,6	99,4; 129,8	0,83	0,68; 1,00
	Brak	960	104,6	94,2; 116,1	889	124,2	111,4; 138,4	0,84	0,73; 0,98
6A	Obecne	456	981,5	821,4; 1172,8	508	1229,4	1039,6; 1453,8	0,80	0,63; 1,02
	Brak	947	998,5	884,5; 1127,2	882	1330,2	1172,5; 1509,1	0,75	0,63; 0,89
6B	Obecne	455	1231,0	1040,7; 1456,2	507	1428,0	1219,0; 1672,8	0,86	0,68; 1,09
	Brak	958	1226,4	1093,2; 1375,7	894	1494,8	1327,2; 1683,6	0,82	0,70; 0,97
7F	Obecne	459	895,0	780,8; 1025,9	504	1080,4	948,9; 1230,2	0,83	0,69; 1,00
	Brak	950	1091,2	990,4; 1202,2	887	1261,7	1141,3; 1394,7	0,86	0,75; 0,99
9V	Obecne	450	1348,8	1146,5; 1586,8	504	1565,9	1341,5; 1827,9	0,86	0,69; 1,08
	Brak	949	1659,7	1492,6; 1845,4	887	1732,2	1551,3; 1934,2	0,96	0,82; 1,11
14	Obecne	461	837,4	725,6; 966,3	512	717,6	625,8; 822,9	1,17	0,96; 1,42
	Brak	957	727,9	654,6; 809,4	896	794,5	712,4; 886,1	0,92	0,79; 1,06
18C	Obecne	460	1136,9	959,0; 1347,8	512	1508,9	1284,5; 1772,6	0,75	0,60; 0,95
	Brak	960	1482,2	1315,5; 1669,9	891	1671,5	1477,0; 1891,6	0,89	0,75; 1,05
19A	Obecne	460	502,0	434,4; 580,1	507	627,2	546,4; 720,0	0,80	0,66; 0,98
	Brak	960	622,6	562,6; 689,0	891	779,4	701,5; 866,0	0,80	0,69; 0,92
19F	Obecne	459	263,2	224,1; 309,1	510	356,6	306,3; 415,2	0,74	0,59; 0,92
	Brak	962	312,9	280,2; 349,3	893	377,3	336,6; 423,0	0,83	0,71; 0,97

Serotyp	Czynniki ryzyka zakażenia <i>S. pneumoniae</i> *	PCV20			PCV13			PCV20 vs PCV13	
		n	OPA GMT	95% CI	n	OPA GMT	95% CI	OPA GMR	95% CI
23F	Obecne	461	295,1	240,0; 363,0	511	334,1	274,5; 406,6	0,88	0,66; 1,17
	Brak	963	299,3	259,5; 345,4	898	377,5	325,7; 437,6	0,79	0,65; 0,97

OPA GMT - średnia geometryczna miana przeciwciał w teście OPA; OPA GMR - stosunek średnich geometrycznych mian w teście OPA; * osoby z obecnymi czynnikami ryzyka dotyczą osób z co najmniej jednym schorzeniem w wywiadzie lub innymi czynnikami ryzyka (palenie tytoniu), które narażają je na zwiększone ryzyko poważnej choroby pneumokokowej, osoby bez czynników ryzyka dotyczą osób bez rozpoznawalnego schorzenia lub bez innych czynników ryzyka zakażenia.

Tab. 41. Immunogenność PCV20 w porównaniu z PPSV23 w populacji w wieku ≥ 60 lat w zależności od występowania czynników ryzyka w badaniu Essink 2021: stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMR), wobec siedmiu serotypów wspólnych z PPSV23 (niezawartych w PCV13) miesiąc po szczepieniu (EMA 2022).

Serotyp	Czynniki ryzyka zakażenia <i>S. pneumoniae</i> *	PCV20			PPSV23			PCV20 vs PPSV23	
		n	OPA GMT	95% CI	n	GMT	95% CI	OPA GMT	95% CI
8	Obecne	446	421,0	358,1; 494,8	484	816,2	698,4; 953,8	0,52	0,41; 0,65
	Brak	928	582,9	525,9; 646,0	835	1046,7	939,1; 1166,7	0,56	0,48; 0,65
10A	Obecne	423	1891,2	1604,7; 2229,0	461	1044,8	892,3; 1223,4	1,81	1,44; 2,27
	Brak	887	2219,0	1980,9; 2485,7	802	1179,2	1046,4; 1328,9	1,88	1,60; 2,21
11A	Obecne	379	3593,5	3007,9; 4293,2	439	2535,7	2146,9; 2994,9	1,42	1,11; 1,81
	Brak	819	5349,6	4751,6; 6022,9	770	2768,9	2453,4; 3125,0	1,93	1,63; 2,28
12F	Obecne	427	2244,4	1848,5; 2725,1	451	1630,6	1347,6; 1972,9	1,38	1,05; 1,81
	Brak	867	3636,2	3204,8; 4125,7	771	2414,9	2111,4; 2762,1	1,51	1,26; 1,81
15B	Obecne	426	2155,0	1744,2; 2662,6	452	888,3	722,7; 1091,8	2,43	1,81; 3,26
	Brak	857	2899,0	2492,6; 3371,7	797	819,6	699,6; 960,2	3,54	2,85; 4,39
22F	Obecne	410	3643,3	2985,9; 4445,4	450	1705,2	1410,1; 2061,9	2,14	1,62; 2,81
	Brak	864	4680,0	4106,3; 5333,8	777	2435,7	2127,3; 2788,6	1,92	1,60; 2,31
33F	Obecne	380	4535,6	3850,6; 5342,6	428	3496,9	2999,5; 4076,8	1,30	1,04; 1,62
	Brak	777	6299,7	5601,8; 7084,7	773	4444,7	3952,3; 4998,5	1,42	1,20; 1,67

OPA GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał w teście OPA; OPA GMR – stosunek średnich geometrycznych mian w teście OPA; * osoby z obecnymi czynnikami ryzyka dotyczą osób z co najmniej jednym schorzeniem w wywiadzie lub innymi czynnikami ryzyka (palenie tytoniu), które narażają je na zwiększone ryzyko poważnej choroby pneumokokowej, osoby bez czynników ryzyka dotyczą osób bez rozpoznawalnego schorzenia lub bez innych czynników ryzyka zakażenia.

Tab. 42. Immunogenność PCV20 w porównaniu z PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat w zależności od występowania czynników ryzyka w badaniu Essink 2021: wystąpienie ≥ 4 -krotnego wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał miesiąc po szczepieniu, mierzonego testem OPA (OPA GMT), wobec serotypów wspólnych z PCV13 (EMA 2022).

Serotyp	Czynniki ryzyka zakażenia <i>S. pneumoniae</i> *	PCV20				PCV13			
		N	n	%	95% CI	N	n	%	95% CI
1	Obecne	463	293	63,3	58,7; 67,7	516	344	66,7	62,4; 70,7
	Brak	962	734	76,3	73,5; 79,0	902	716	79,4	76,6; 82,0
3	Obecne	453	237	52,3	47,6; 57,0	510	301	59,0	54,6; 63,3
	Brak	951	550	57,8	54,6; 61,0	891	563	63,2	59,9; 66,4
4	Obecne	443	304	68,6	64,1; 72,9	500	376	75,2	71,2; 78,9
	Brak	927	731	78,9	76,1; 81,4	874	718	82,2	79,4; 84,6
5	Obecne	456	231	50,7	46,0; 55,3	506	302	59,7	55,3; 64,0
	Brak	955	553	57,9	54,7; 61,1	888	543	61,1	57,9; 64,4
6A	Obecne	448	351	78,3	74,2; 82,1	505	408	80,8	77,1; 84,1
	Brak	934	761	81,5	78,8; 83,9	866	744	85,9	83,4; 88,2
6B	Obecne	439	308	70,2	65,6; 74,4	494	372	75,3	71,3; 79,0
	Brak	921	721	78,3	75,5; 80,9	866	683	78,9	76,0; 81,5
7F	Obecne	445	294	66,1	61,5; 70,5	491	323	65,8	61,4; 70,0
	Brak	922	687	74,5	71,6; 77,3	864	656	75,9	72,9; 78,7
9V	Obecne	430	260	60,5	55,7; 65,1	475	309	65,1	60,6; 69,3
	Brak	887	632	71,3	68,1; 74,2	819	588	71,8	68,6; 74,9
14	Obecne	453	252	55,6	50,9; 60,3	495	240	48,5	44,0; 53,0
	Brak	917	545	59,4	56,2; 62,6	871	497	57,1	53,7; 60,4
18C	Obecne	455	322	70,8	66,4; 74,9	508	387	76,2	72,2; 79,8
	Brak	952	771	81,0	78,3; 83,4	888	724	81,5	78,8; 84,0
19A	Obecne	456	312	68,4	63,9; 72,7	501	364	72,7	68,5; 76,5

Serotyp	Czynniki ryzyka zakażenia <i>S. pneumoniae</i> *	PCV20				PCV13			
		N	n	%	95% CI	N	n	%	95% CI
	Brak	944	719	76,2	73,3; 78,9	878	705	80,3	77,5; 82,9
19F	Obecne	454	259	57,0	52,4; 61,7	507	321	63,3	59,0; 67,5
	Brak	951	635	66,8	63,7; 69,8	890	614	69,0	65,8; 72,0
23F	Obecne	458	314	68,6	64,1; 72,8	508	361	71,1	66,9; 75,0
	Brak	951	681	71,6	68,6; 74,5	894	682	76,3	73,4; 79,0

* osoby z obecnymi czynnikami ryzyka dotyczą osób z co najmniej jednym schorzeniem w wywiadzie lub innymi czynnikami ryzyka (palenie tytoniu), które narażają je na zwiększone ryzyko poważnej choroby pneumokokowej, osoby bez czynników ryzyka dotyczą osób bez rozpoznawalnego schorzenia lub bez innych czynników ryzyka zakażenia.

4.4.3 Immunogenność w badaniu Cannon 2021

Poniżej przedstawiono wyniki analizy immunogenności PCV20 z badania Cannon 2021 w populacji zdrowych pacjentów w wieku ≥ 65 lat, którzy byli wcześniej szczepieni przeciwko pneumokokom. W badaniu Cannon 2021 immunogenność oceniono wyłączenie w grupach pacjentów, które otrzymały PCV20.

4.4.3.1 Średnia geometryczna miana przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym

W badaniu Cannon 2021 miesiąc po szczepieniu PCV20 w grupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat średnia geometryczna miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMT) wobec 13 serotypów wspólnych z PCV13 wyniosła (Tab. 43):

- w grupie zaszczepionych wcześniej PPSV23: od 31,1 do 748,7;
- w grupie zaszczepionych wcześniej PCV13: od 54,3 do 1159,4;
- w grupie zaszczepionych wcześniej PCV13 a następnie PPSV23: od 39,3 do 1085,3;

natomiast wobec 7 serotypów wspólnych z PPSV23, niezawartych w PCV13, wyniosła:

- w grupie zaszczepionych wcześniej PPSV23: od 647,1 do 2026,2;
- w grupie zaszczepionych wcześniej PCV13: od 1479,5 do 4156,5;
- w grupie zaszczepionych wcześniej PCV13 a następnie PPSV23: od 1066,9 do 2717,8.

Tab. 43. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat w badaniu Cannon 2021: średnia geometryczna miana przeciwciał mierzona testem OPA (OPA GMT) 1 mies. po szczepieniu PCV20.

Serotyp	PPSV23/PCV20*		PCV13/PCV20*		PCV13/PPSV23/PCV20*	
	OPA GMT (95%CI)	N	OPA GMT (95%CI)	N	OPA GMT (95%CI)	N
Serotypy wspólne z PCV13						
1	50,8 (41,6; 62,0)	246	115,3 (96,3; 137,9)	243	82,1 (61,2; 110,1)	120
3	31,1 (26,7; 36,1)	243	54,3 (46,9; 62,8)	242	39,3 (32,0; 48,2)	119
4	149,9 (118,2; 190,1)	236	334,9 (273,8; 409,5)	241	193,7 (143,2; 262,0)	116
5	62,8 (52,7; 74,9)	244	87,3 (73,2; 104,2)	243	83,5 (64,8; 107,6)	120
6A	748,7 (576,7; 972,0)	242	1080,9 (880,2; 1327,4)	241	1085,3 (796,9; 1478,1)	121
6B	727,3 (573,6; 922,1)	243	1159,4 (950,7; 1413,8)	241	1033,3 (754,6; 1414,8)	121
7F	378,1 (316,4; 451,9)	240	555,4 (466,8; 660,9)	243	345,8 (277,0; 431,7)	120
9V	550,3 (454,0; 666,9)	241	1085,0 (893,5; 1317,5)	237	723,4 (558,1; 937,6)	117
14	391,2 (314,6; 486,3)	240	664,9 (554,1; 797,9)	242	580,5 (433,7; 777,0)	119
18C	551,9 (445,1; 684,4)	245	845,9 (692,5; 1033,1)	240	621,2 (469,9; 821,3)	120
19A	238,6 (197,5; 288,4)	242	365,1 (303,0; 440,0)	242	340,6 (264,1; 439,2)	120
19F	159,0 (131,4; 192,3)	244	242,3 (199,4; 294,3)	242	217,7 (168,1; 281,8)	118
23F	151,6 (115,3; 199,3)	245	450,2 (357,8; 566,4)	243	292,6 (203,6; 420,5)	120
8	211,9 (172,0; 261,0)	230	602,9 (482,9; 752,8)	226	293,8 (220,0; 392,4)	109
Serotypy wspólne z PPSV23, niezawarte w PCV13						
10A	1012,1 (806,7; 1269,8)	219	2005,4 (1586,0; 2535,7)	210	1580,3 (1175,9; 2123,8)	110

Serotyp	PPSV23/PCV20*		PCV13/PCV20*		PCV13/PPSV23/PCV20*	
	OPA GMT (95%CI)	N	OPA GMT (95%CI)	N	OPA GMT (95%CI)	N
11A	1473,2 (1192,4; 1820,2)	216	1908,2 (1541,5; 2362,2)	206	1566,6 (1140,7; 2151,4)	102
12F	1054,5 (822,0; 1352,7)	224	1763,4 (1371,8; 2266,7)	214	1401,2 (1001,8; 1959,7)	110
15B	647,1 (490,8; 853,1)	225	1479,5 (1093,0; 2002,8)	201	1066,9 (721,3; 1578,1)	110
22F	1772,8 (1354,7; 2319,8)	218	4156,5 (3243,8; 5326,2)	206	2717,8 (1978,4; 3733,4)	108
33F	2026,2 (1684,3; 2437,4)	216	3174,9 (2579,1; 3908,3)	208	2182,9 (1638,6; 2907,8)	103

OPA GMT - średnia geometryczna miana przeciwciał w teście OPA; * na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT03835975

4.4.3.2 Krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał

W badaniu Cannon 2021 miesiąc po szczepieniu PCV20 w grupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat wartość OPA GMT przeciwciał wobec poszczególnych serotypów wspólnych z PCV13 wzrosła względem poziomu wyjściowego (Tab. 44):

- w grupie zaszczepionych wcześniej PPSV23: od 1,8-raza do 12,6-raza;
- w grupie zaszczepionych wcześniej PCV13: od 2,3-raza do 9,3-raza;
- w grupie zaszczepionych wcześniej PCV13 a następnie PPSV23: 1,6-raza do 6,5-raza;

natomiast wobec 7 serotypów wspólnych z PPSV23, niezawartych w PCV13, wyniosła:

- w grupie zaszczepionych wcześniej PPSV23: od 1,8-raza do 11,1-raza;
- w grupie zaszczepionych wcześniej PCV13: od 5,4-raza do 66,9-raza
- w grupie zaszczepionych wcześniej PCV13 a następnie PPSV23: od 1,8-raza do 9,8-raza.

Tab. 44. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat w badaniu Cannon 2021: krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał mierzona testem OPA (OPA GMT) 1 mies. po szczepieniu PCV20 względem poziomu wyjściowego.

Serotyp	PPSV23/PCV20*		PCV13/PCV20*		PCV13/PPSV23/PCV20*	
	OPA GMFR (95%CI)	N	OPA GMFR (95%CI)	N	OPA GMFR (95%CI)	N
Serotypy wspólne z PCV13						
1	2,2 (1,9; 2,5)	245	3,4 (2,9; 4,1)	243	2,0 (1,7; 2,4)	120
3	2,4 (2,1; 2,8)	243	3,5 (3,1; 4,1)	240	1,9 (1,6; 2,3)	119
4	4,9 (3,9; 6,1)	231	5,0 (4,1; 6,2)	235	2,4 (1,9; 3,1)	115
5	2,3 (2,0; 2,6)	241	2,3 (2,0; 2,6)	243	1,8 (1,5; 2,0)	120
6A	12,6 (9,5; 16,7)	239	8,3 (6,6; 10,4)	234	6,5 (4,7; 9,1)	118
6B	6,6 (5,2; 8,4)	238	6,7 (5,4; 8,3)	238	4,0 (3,0; 5,2)	119
7F	2,3 (1,9; 2,7)	233	2,6 (2,2; 3,0)	241	1,6 (1,4; 2,0)	119
9V	2,4 (2,1; 2,9)	226	3,1 (2,6; 3,6)	228	2,1 (1,7; 2,6)	114
14	1,8 (1,5; 2,1)	236	2,3 (1,9; 2,8)	237	1,7 (1,4; 2,1)	119

Serotyp	PPSV23/PCV20*		PCV13/PCV20*		PCV13/PPSV23/PCV20*	
	OPA GMFR (95%CI)	N	OPA GMFR (95%CI)	N	OPA GMFR (95%CI)	N
18C	3,2 (2,5; 3,9)	245	3,9 (3,2; 4,8)	240	2,2 (1,8; 2,7)	119
19A	2,9 (2,4; 3,4)	239	2,9 (2,4; 3,4)	239	1,9 (1,6; 2,2)	117
19F	2,6 (2,2; 3,1)	243	2,7 (2,3; 3,2)	241	1,9 (1,5; 2,3)	118
23F	6,6 (5,1; 8,5)	242	9,3 (7,4; 11,8)	242	4,5 (3,4; 6,0)	119
Serotypy wspólne z PPSV23, niezawarte w PCV13						
8	3,6 (2,9; 4,4)	223	22,5 (17,2; 29,4)	219	2,1 (1,6; 2,8)	101
10A	4,5 (3,5; 5,7)	198	14,4 (10,9; 19,0)	199	4,4 (3,3; 6,0)	109
11A	2,5 (2,0; 3,2)	184	6,7 (5,0; 9,0)	183	3,1 (2,2; 4,4)	91
12F	7,2 (5,5; 9,5)	208	31,7 (23,1; 43,4)	200	3,8 (2,7; 5,5)	103
15B	4,3 (3,3; 5,7)	211	18,9 (13,0; 27,4)	184	4,8 (3,1; 7,5)	99
22F	11,1 (8,0; 15,3)	207	66,9 (46,5; 96,4)	191	9,8 (6,2; 15,6)	104
33F	1,8 (1,5; 2,2)	203	5,4 (4,2; 6,8)	196	1,8 (1,4; 2,2)	99

OPA GMFR – krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał, mierzonego testem OPA; * na podstawie danych opublikowanych na stronie [clinicaltrials.gov: NCT03835975](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03835975)

4.4.3.3 Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał w teście OPA

W badaniu Cannon 2021 miesiąc po szczepieniu PCV20 w grupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat odsetek osób z ≥ 4 -krotnym wzrostem OPA GMT przeciwciał wobec 13 serotypów wspólnych z PCV13 wyniósł (Tab. 45):

- w grupie zaszczepionych wcześniej PPSV23: od 15,7% do 61,5%;
- w grupie zaszczepionych wcześniej PCV13: od 24,9% do 58,7%;
- w grupie zaszczepionych wcześniej PCV13 a następnie PPSV23: od 14,3% do 44,9%;

natomiast wobec 7 serotypów wspólnych z PPSV23, niezawartych w PCV13, wyniosła:

- w grupie zaszczepionych wcześniej PPSV23: od 18,7% do 57,0%;
- w grupie zaszczepionych wcześniej PCV13: od 53,6% do 83,2%;
- w grupie zaszczepionych wcześniej PCV13 a następnie PPSV23: od 19,2% do 54,8%.

Tab. 45. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat w badaniu Cannon 2021: wystąpienie ≥ 4 -krotnego wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał miesiąc po szczepieniu, mierzonego testem OPA (OPA GMT).

Serotyp	PPSV23/PCV20*			PCV13/PPSV23*			PCV13/PPSV23/PCV20*		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%
Serotypy wspólne z PCV13									
1	56	245	22,9	98	243	40,3	25	120	20,8
3	72	243	29,6	99	240	41,3	22	119	18,5
4	95	231	41,1	97	235	41,3	29	115	25,2
5	62	241	25,7	66	243	27,2	19	120	15,8
6A	147	239	61,5	132	234	56,4	53	118	44,9
6B	127	238	53,4	131	238	55,0	42	119	35,3

Serotyp	PPSV23/PCV20*			PCV13/PPSV23*			PCV13/PPSV23/PCV20*		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%
7F	61	233	26,2	73	241	30,3	17	119	14,3
9V	64	226	28,3	82	228	36,0	23	114	20,2
14	37	236	15,7	59	237	24,9	19	119	16,0
18C	72	245	29,4	92	240	38,3	21	119	17,6
19A	71	239	29,7	70	239	29,3	18	117	15,4
19F	71	243	29,2	79	241	32,8	20	118	16,9
23F	120	242	49,6	142	242	58,7	51	119	42,9
Serotypy wspólne z PPSV23, niezwane w PCV13									
8	89	223	39,9	159	219	72,6	31	101	30,7
10A	90	198	45,5	141	199	70,9	48	109	44,0
11A	56	184	30,4	100	183	54,6	32	91	35,2
12F	107	208	51,4	153	200	76,5	42	103	40,8
15B	79	211	37,4	122	184	66,3	38	99	38,4
22F	118	207	57	159	191	83,2	57	104	54,8
33F	38	203	18,7	105	196	53,6	19	99	19,2

* na podstawie danych opublikowanych na stronie [clinicaltrials.gov: NCT03835975](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03835975)

4.4.3.4 Miano przeciwciał w teście OPA \geq dolna granica oznaczalności

W badaniu Cannon 2021 miesiąc po szczepieniu PCV20 w grupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat odsetek osób z mianem przeciwciał w teście OPA \geq dolna granica oznaczalności wobec 13 serotypów wspólnych z PCV13 wyniósł (Tab. 46):

- w grupie zaszczepionych wcześniej PPSV23: od 64,8% do 93,8%
- w grupie zaszczepionych wcześniej PCV13: od 74,9% do 96,3%;
- w grupie zaszczepionych wcześniej PCV13 a następnie PPSV23: od 72,5% do 98,3%;

natomiast wobec 7 serotypów wspólnych z PPSV23, niezwartych w PCV13, wyniosła:

- w grupie zaszczepionych wcześniej PPSV23: od 84,9% do 94,0%;
- w grupie zaszczepionych wcześniej PCV13: od 91,0% do 99,0%;
- w grupie zaszczepionych wcześniej PCV13 a następnie PPSV23: od 87,4% do 98,1%.

Tab. 46. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat w badaniu Cannon 2021: wystąpienie miana przeciwciał \geq dolna granica oznaczalności miesiąc po szczepieniu, mierzonego testem OPA.

Serotyp	PPSV23/PCV20*			PCV13/PPSV23*			PCV13/PPSV23/PCV20*		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%
Serotypy wspólne z PCV13									
1	161	246	65,4	213	243	87,7	93	120	77,5
3	185	243	76,1	219	242	90,5	104	119	87,4
4	181	236	76,7	221	241	91,7	101	116	87,1
5	158	244	64,8	182	243	74,9	87	120	72,5

Serotyp	PPSV23/PCV20*			PCV13/PPSV23*			PCV13/PPSV23/PCV20*		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%
6A	204	242	84,3	226	241	93,8	110	121	90,9
6B	211	243	86,8	226	241	93,8	111	121	91,7
7F	178	240	74,2	206	243	84,8	95	120	79,2
9V	185	241	76,8	212	237	89,5	100	117	85,5
14	206	240	85,8	230	242	95,0	111	119	93,3
18C	225	245	91,8	231	240	96,3	115	120	95,8
19A	227	242	93,8	232	242	95,9	118	120	98,3
19F	175	244	71,7	204	242	84,3	100	118	84,7
23F	187	245	76,3	228	243	93,8	105	120	87,5
Serotypy wspólne z PPSV23, niezawartych w PCV13									
8	196	230	85,2	214	226	94,7	99	109	90,8
10A	202	219	92,2	201	210	95,7	106	110	96,4
11A	197	216	91,2	195	206	94,7	91	102	89,2
12F	197	224	87,9	199	214	93,0	101	110	91,8
15B	191	225	84,9	183	201	91,0	99	110	90,0
22F	205	218	94,0	204	206	99,0	106	108	98,1
33F	192	216	88,9	191	208	91,8	90	103	87,4

* na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT03835975

4.5 Analiza skuteczności klinicznej PCV13

4.5.1 Skuteczność kliniczna PCV13 w ogólnej populacji w wieku ≥ 65 lat

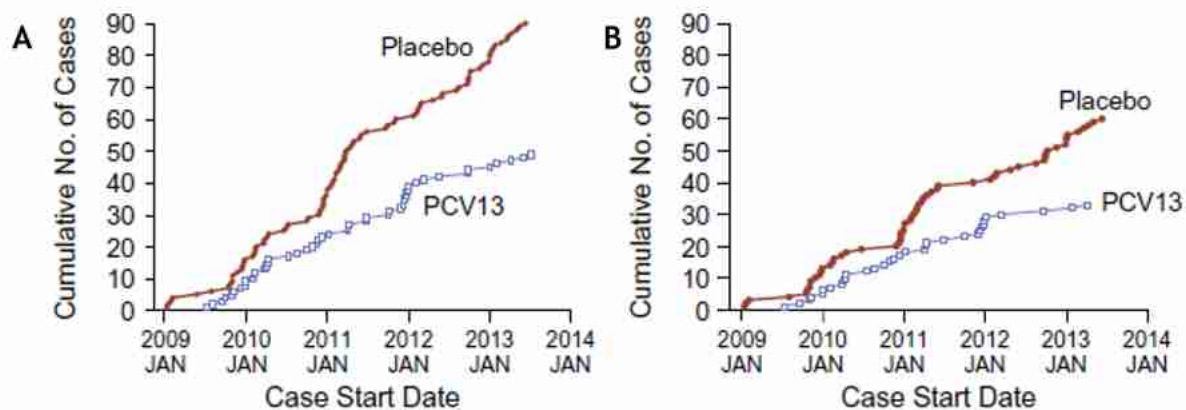
4.5.1.1 Pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane *S. pneumoniae*

W badaniu CAPiTA wykazano, że skuteczność szczepionki PCV13 w populacji per-protocol, w zapobieganiu pierwszemu epizodowi PZP oraz pierwszemu nieinwazyjnemu epizodowi PZP, spowodowanych serotypami szczepionkowymi była podobna i wyniosła odpowiednio 45,6% (95% CI: 21,82; 62,49) i 45,0% (95% CI: 14,2; 65,30). Skuteczność PCV13 w zapobieganiu pierwszemu PZP wywołanemu jakimkolwiek serotypem *S. pneumoniae* była na poziomie 30,6% (95% CI: 9,8; 46,7). Skuteczność ochronna PCV13 w zapobieganiu epizodom PZP bez bakteriemii/nieinwazyjnych, spowodowanych jakimkolwiek serotypem *S. pneumoniae* wyniosła 23%, jednak wynik nie był istotny statystycznie w porównaniu do szczepionki placebo. W populacji mITT wykazano podobną skuteczność PCV13, przy czym skuteczność szczepionki dla poszczególnych punktów końcowych względem kontroli była nieco niższa (Tab. 47).

W analizie *post-hoc* wykazano, że przeżycie wolne od PZP, niebakteriemicznego/nieinwazyjnego PZP, spowodowanych serotypami szczepionkowymi było statystycznie istotnie większe ($p < 0,05$) w grupie osób zaszczepionych PCV13 w porównaniu z szczepionką placebo. Skuteczność szczepienia PCV13 w zapobieganiu pierwszo- i drugorzędowym punktom końcowym w badaniu CAPiTA pojawiała się wkrótce po zaszczepieniu i utrzymywała się przez cały czas trwania badania tj. przez 4 lata (Ryc. 5). Skumulowana skuteczność PCV13 w okresie do 5 lat po szczepieniu w zapobieganiu PZP, niebakteriemicznemu/nieinwazyjnemu

spowodowanych serotypami szczepionkowymi wyniosła odpowiednio 45,6% ($p < 0,001$) i 45,0% ($p < 0,007$), a więc była na podobnym poziomie jak w głównej analizie badania CAPiTA (Patterson 2016, Bonten 2015).

Ryc. 5. Skumulowana liczba przypadków PZP spowodowanych serotypami szczepionkowymi (A) i niebakteriemiczne/nieinwazyjne przypadki CAP spowodowane serotypami szczepionkowymi (B) w populacji ogólnej badania CAPiTA (Bonten 2015, Patterson 2016).



Tab. 47. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego przez *S. pneumoniae* w ogólnej populacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat w badaniu CAPiTA.

Publikacja	Punkt końcowy	Populacja	PCV13			Kontrola			p-value	Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p*
			n	N	%	n	N	%			
Bonten 2015	pierwszy epizod potwierdzonego PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi	per-protocol	49	42 240	0,12	90	42 256	0,21	0,001	45,56 (21,82; 62,49)	<0,001
		mITT	66	42 240	0,16	106	42 256	0,25	0,002	37,74 (14,31; 55,05)	0,003
Bonten 2015	pierwszy epizod potwierdzonego NB/NI PZP, spowodowanego serotypami szczepionkowymi	per-protocol	33	42 240	0,08	60	42 256	0,14	0,005	45,0 (14,2; 65,30)	0,007
		mITT	43	42 240	0,10	73	42 256	0,17	0,005	41,1 (12,70; 60,70)	0,007
Bonten 2015	pierwszy epizod potwierdzonego pneumokokowego PZP	per-protocol	100	42 240	0,24	144	42 256	0,34	0,005	30,6 (9,8; 46,7)	0,008
		mITT	135	42 240	0,32	174	42 256	0,41	0,026	22,4 (2,3; 38,5)	0,05
Bonten 2015	pierwszy epizod potwierdzonego pneumokokowego, NB/NI PZP	per-protocol	66	42 240	0,16	87	42 256	0,21	0,090	24,1 (-5,7; 45,8)	0,11
		mITT	90	42 240	0,21	109	42 256	0,26	0,178	17,4 (-10,2; 38,2)	0,25

n - liczba epizodów,

N - liczba pacjentów, którzy otrzymali daną interwencję,

* na podstawie publikacji źródłowej

NB/NI - niebakteriemiczne/nieinwazyjne

Tab. 48. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc, spowodowanemu przez *S. pneumoniae* w ogólnej populacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat w całym okresie obserwacji badania CAPiTA.

Publikacja	Punkt końcowy	Populacja	PCV13			Kontrola			p-value	Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p*
			n	N	%	n	N	%			
Bonten 2015	wszystkie epizody potwierdzonego PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi	per-protocol	53	42 240	0,13	92	42 256	0,22	0,001	42,4 (18,4; 59,7)	0,004
		mITT	70	42 240	0,17	112	42 256	0,27	0,002	37,5 (15,0; 54,3)	0,006
Webber 2017	wszystkie epizody potwierdzonego NB/NI PZP, spowodowanego serotypami szczepionkowymi	per-protocol	35	42 240	0,08	61	42 256	0,14	0,008	42,62 (11,65; 63,26)	0,0103
		mITT	45	42 240	0,11	74	42 256	0,18	0,008	39,19 (10,74; 58,98)	0,0100
Webber 2017	wszystkie epizody potwierdzonego pneumokokowego PZP	per-protocol	106	42 240	0,25	149	42 256	0,35	0,007	28,86 (8,13; 45,07)	0,0084
		mITT	144	42 240	0,34	185	42 256	0,44	0,024	22,16 (2,69; 37,84)	0,0273
Webber 2017	wszystkie epizody potwierdzonego pneumokokowego, NB/NI PZP	per-protocol	69	42 240	0,16	89	42 256	0,21	0,112	22,47 (-7,37; 44,22)	0,1304
		mITT	94	42 240	0,22	113	42 256	0,27	0,187	16,81 (-10,34; 37,41)	0,2108

n - liczba epizodów,

N - liczba pacjentów, którzy otrzymali daną interwencję,

* na podstawie publikacji źródłowej

NB/NI -niebakteriemiczne/nieinwazyjne

4.5.1.2 Pozaszpitalne zapalenie płuc bez względu na czynnik etiologiczny

Poniżej zestawiono dane dotyczące skuteczności PCV13 w populacji ogólnej badania CAPiTA w zapobieganiu PZP bez względu na czynnik etiologiczny, w zależności od swoistości rozpoznania, tj. spełniającego kryteria rozpoznania radiologicznego oraz klinicznego. Pozaszpitalne zapalenie płuc potwierdzone radiologicznie stanowiło eksploracyjny punkt końcowy w badaniu CAPiTA (Bonten 2015), natomiast potwierdzone klinicznie oceniano wyłączenie w ramach analizy *post-hoc* (Gessner 2019b).

Skuteczność ochronna PCV13 w zapobieganiu pierwszemu i wszystkim epizodom radiologicznie potwierdzonego PZP, bez względu na przyczynę, wyniosła odpowiednio 5,1% (-5,1; 14,2) i 6,7% (-2,4; 15,0). Wykazano, że szczepienie PCV13 wiązało się ze zmniejszeniem liczby pierwszego i wszystkich epizodów klinicznego PZP, bez względu na przyczynę, a skuteczność ochronna oszacowano na odpowiednio 7,3% (95% CI: -0,6; 14,6) i 8,1% (95% CI: 1,0; 14,6) (Tab. 49).

Tab. 49. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pozaszpitalnego zapalenia płuc, bez względu na przyczynę w ogólnej populacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat w badaniu CAPiTA.

Publikacja	Punkt końcowy	Populacja	PCV13			Kontrola			p-value	Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p*
			n	N	%	n	N	%			
Bonten 2015	pierwszy epizod potwierdzonego radiologicznie PZP, bez względu na przyczynę	mITT	747	42 240	1,77	787	42 256	1,86	0,306	5,1 (-5,1; 14,2)	0,32
Gessner 2019b	wszystkie epizody potwierdzonego radiologicznie PZP, bez względu na przyczynę	mITT	876	42 240	2,07	938	42 256	2,22	0,143	6,7 (-2,4; 15,0)‡	0,076
Gessner 2019b	pierwszy epizod potwierdzonego klinicznie PZP	mITT	1126	42 240	2,67	1214	42 256	2,87	0,066	7,3 (-0,6; 14,6)‡	0,036
Gessner 2019b	wszystkie epizody potwierdzonego klinicznie PZP	mITT	1375	42 240	3,26	1495	42 256	3,54	0,023	8,1 (1,0; 14,6)‡	0,013

n - liczba epizodów,

N - liczba pacjentów, którzy otrzymali daną interwencję,

* na podstawie publikacji źródłowej,

‡ 95% CI oszacowane wg metody statystycznej zgodnej z główną publikacją z badania CAPiTA (Bonten 2015), tj. przy użyciu dokładnej metody opartej na warunkowym rozkładzie dwumianowym

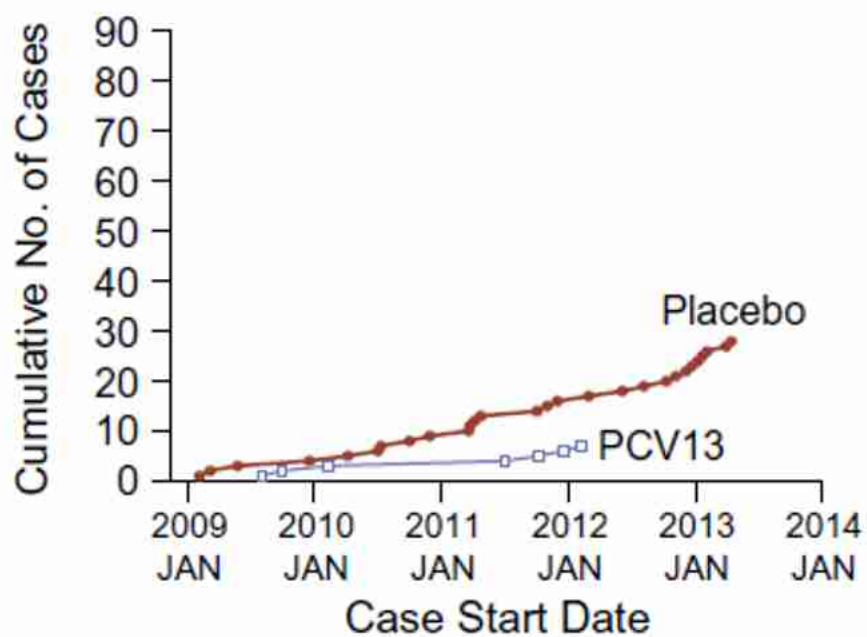
4.5.1.3 Inwazyjna choroba pneumokokowa

W Tab. 50 zestawiono skuteczność ochronną PCV13 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej w ogólnej populacji dorosłych w wieku ≥ 65 lat w badaniu CAPiTA. W populacji *per-protocol*, skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepionką placebo w zapobieganiu pierwszemu epizodowi IChP spowodowanej serotypami szczepionkowymi oraz bez względu na serotyp *S. pneumoniae* wyniosła odpowiednio 75,0% (95% CI: 41,4; 90,8) i 51,8% (95% CI: 22,4; 70,7). Skuteczność PCV13 w zapobieganiu IChP spowodowanej serotypami nieszczepionkowymi wyniosła 32,1%, jednak nie wykazano istotnej statystycznie różnicy względem szczepienia placebo ($p=0,2430$). W populacji mITT skuteczność szczepionki PCV13 była na podobnym poziomie co w populacji *per-protocol* w odniesieniu do zapobiegania IChP spowodowanej serotypami szczepionkowymi i bez względu na serotyp *S. pneumoniae* (Tab. 50).

W trakcie całego okresu obserwacji nie wystąpiły kolejne przypadki IChP spowodowanej serotypami szczepionkowymi oraz serotypami nieszczepionkowymi u tych samych pacjentów. Wobec powyższego skuteczność kliniczna PCV13 w zapobieganiu wszystkim przypadkom IChP była taka sama jak w zapobieganiu pierwszemu epizodowi (Bonten 2015, Webber 2017). Skuteczność PCV13 w zapobieganiu wszystkim przypadkom IChP bez względu na serotyp wyniosła 52,63 (95%CI: 23,87; 71,20).

W analizie *post-hoc* wykazano, że przeżycie wolne od IChP spowodowanej serotypami szczepionkowymi było statystycznie istotnie większe ($p<0,05$) w grupie osób zaszczepionych PCV13 w porównaniu z szczepionymi placebo. Skuteczność szczepienia PCV13 w zapobieganiu pierwszo- i drugorzędowym punktom końcowym w badaniu CAPiTA pojawiała się wkrótce po zaszczepieniu i utrzymywała się przez cały czas trwania badania tj. 4 lata (Ryc. 6). Skumulowana skuteczność PCV13 w okresie do 5 lat po szczepieniu w IChP spowodowanej serotypami szczepionkowymi wyniosła odpowiednio 75% ($p<0,001$), a więc była na podobnym poziomie jak w głównej analizie badania CAPiTA (Patterson 2016, Bonten 2015).

Ryc. 6. Skumulowana liczba przypadków IChP spowodowanych serotypami szczepionkowymi w populacji ogólnej w badaniu CAPiTA (Bonten 2015, Patterson 2016).



Tab. 50. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu IChP w ogólnej populacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat w badaniu CAPiTA.

Publikacja	Punkt końcowy	Populacja	PCV13			Kontrola			p-value	Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p*
			n	N	%	n	N	%			
Bonten 2015	pierwszy** epizod IChP spowodowany serotypami szczepionkowymi <i>S. Pneumoniae</i>	per-protocol	7	42 240	0,02	28	42 256	0,07	<0,001	75,0 (41,4; 90,8)	<0,001
		mITT	8	42 240	0,02	33	42 256	0,08	<0,001	75,8 (46,47; 90,33)	<0,001
Webber 2017	pierwszy** epizod IChP spowodowanej serotypami nieszczepionkowymi <i>S. Pneumoniae</i>	per-protocol	19	42 240	0,05	28	42 256	0,07	0,190	32,14 (-25,91; 64,19)	0,2430
		mITT	25	42 240	0,06	33	42 256	0,08	0,294	24,24 (-31,34; 56,81)	0,3581
Bonten 2015	pierwszy epizod IChP bez względu na serotyp <i>S. Pneumoniae</i>	per-protocol	27	42 240	0,06	56	42 256	0,13	0,001	51,8 (22,4; 70,7)	0,004
		mITT	34	42 240	0,08	66	42 256	0,16	0,001	48,5 (20,9; 67,0)	0,006
Webber 2017	wszystkie epizody IChP bez względu na serotyp <i>S. Pneumoniae</i>	per-protocol	27	42 240	0,06	57	42 256	0,13	0,001	52,63 (23,87; 71,20)	0,0014
		mITT	34	42 240	0,08	67	42 256	0,16	0,001	49,25 (22,22; 67,44)	0,0013

n - liczba epizodów,

N - liczba pacjentów, którzy otrzymali daną interwencję

* na podstawie publikacji źródłowej

** w trakcie całego okresu obserwacji nie odnotowano powtórnych przypadków IChP u tych samych pacjentów (Webber 2017, Bonten 2015).

4.5.1.4 Zgony z powodu PZP lub IChP

W Tab. 51 zestawiono zgony, które zostały określone jako spowodowane PZP lub IChP, tzn. których pierwsze objawy choroby wystąpiły do 7 dni przed wystąpieniem danego punktu końcowego. Nie wykazano, aby szczepionka PCV13 wykazywała istotną statystycznie skuteczność w zapobieganiu zgonom z powodu PZP lub IChP spowodowanych serotypami szczepionkowymi oraz bez względu na serotyp *S. pneumoniae*. Zaznaczyć należy, że liczba zgonów odnotowanych podczas badania CAPiTA była mała. W trakcie 4-letniej obserwacji wystąpiły 4 zgony będące następstwem PZP lub IChP, spowodowane serotypami szczepionkowymi oraz 13 zgonów z powodu IChP, spowodowanej serotypami szczepionkowymi. Liczba zgonów odnotowanych w badaniu CAPiTA była więc zbyt niska by określić miarodajną skuteczność PCV13 w tym zakresie, o czym świadczą szerokie przedziały ufności oszacowania.

Tab. 51. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu zgonom w ogólnej populacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat w badaniu w całym okresie obserwacji badania CAPiTA.

Publikacja	Punkt końcowy	Populacja	PCV13			Kontrola			p-value	Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p*
			n	N	%	n	N	%			
Bonten 2015	zgon z powodu potwierdzonego PZP lub IChP, spowodowanych serotypami szczepionkowymi	per-protocol	2	42 240	0,005	2	42 256	0,005	1,000	0 (-1279,60; 92,75)	>0,999
Bonten 2015	zgon z powodu potwierdzonego PZP lub IChP, bez względu na serotyp <i>S. pneumoniae</i>	per-protocol	6	42 240	0,014	7	42 256	0,017	0,782	14,29 (-197,86; 76,20)	>0,999

* na podstawie publikacji źródłowej

4.5.2 Skuteczność kliniczna PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat w grupach ryzyka

Dane dotyczące skuteczności szczepionki PCV13 w badaniu CAPiTA w zależności od występowania czynników ryzyka pochodziły z trzech analiz *post-hoc*: Suaya 2018, Gessner 2019b i Huijts 2017. Poniżej omówiono skuteczność ochronną PCV13 w podgrupie pacjentów z umiarkowanego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae*.

4.5.2.1 Pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane *S. pneumoniae* w grupie umiarkowanego ryzyka

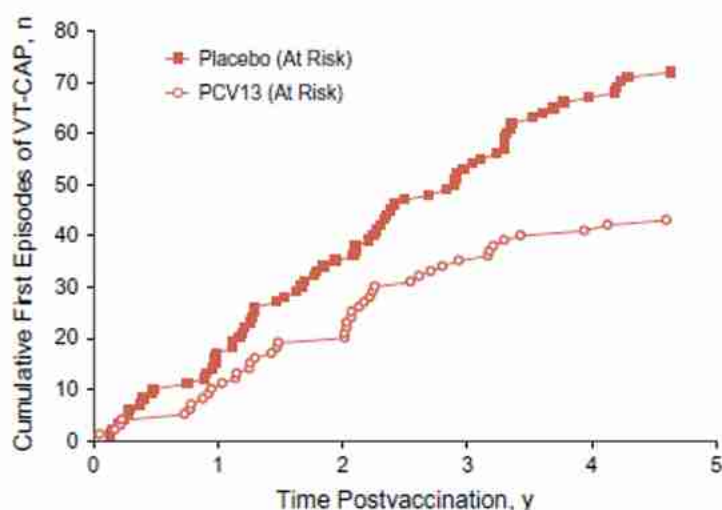
W Tab. 52 przedstawiono skuteczność PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu PZP w podgrupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat, z umiarkowanym ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae*.

W populacji *per-protocol* w podgrupie pacjentów umiarkowanego ryzyka, skuteczność PCV13 w zapobieganiu pierwszemu i wszystkim epizodom PZP spowodowanych serotypami szczepionkowymi, wyniosła odpowiednio 40,3% (95% CI: 11,4; 60,2) i 36,5% (95% CI: 6,9; 57,1). Podobnie, w populacji mITT wykazano istotną statystycznie przewagę PCV13 względem szczepienia placebo, która była na poziomie około 32% dla obu punktów końcowych.

Skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pierwszemu i wszystkim epizodom pneumokokowego PZP, bez względu na serotyp *S. pneumoniae*, wyniosła dla obu punktów końcowych około 22%. Istotną statystycznie przewagę PCV13 względem szczepienia placebo wykazano jedynie w zapobieganiu wszystkim epizodom pneumokokowego PZP.

Na Ryc. 7 przedstawiono skumulowaną liczbę przypadków PZP, spowodowanego serotypami pneumokokowymi, w populacji pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae*. Skuteczność szczepionki utrzymywała się przez cały okres obserwacji badania w badanej podgrupie pacjentów, tj. przez około 4 lata (Suaya 2018).

Ryc. 7. Skumulowana liczba przypadków PZP spowodowanych serotypami szczepionkowymi w populacji pacjentów w podgrupie umiarkowanego ryzyka (ang. *at-risk*) zakażenia *S. Pneumoniae* w badaniu CAPiTA (Suaya 2018).



Tab. 52. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pierwszemu oraz wszystkim epizodom pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego przez *S. pneumoniae* w podgrupie pacjentów z umiarkowanym ryzykiem (ang. *at-risk*) zakażenia *S. pneumoniae* w badaniu CAPiTA.

Publikacja	Punkt końcowy	Populacja	PCV13			Kontrola			Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p*
			liczba epizodów	N	IR/100 tys. pacjentolat	liczba epizodów	N	IR/100 tys. pacjentolat		
Suaya 2018	pierwszy epizod PZP spowodowany serotypami szczepionkowymi	mITT	56	20 680	68,6	83	20 705	101,6	32,5 (3,9; 53,0)	bd
Suaya 2018		per-protocol	43	20 680	52,7	72	20 705	88,2	40,3 (11,4; 60,2)	bd
Suaya 2018	wszystkie epizody PZP spowodowane serotypami szczepionkowymi	mITT	60	20 680	73,5	88	20 705	107,8	31,8 (4,0; 51,9)	bd
Suaya 2018		per-protocol	47	20 680	57,5	74	20 705	90,6	36,5 (6,9; 57,1)	bd
Gessner 2019b	pierwszy epizod pneumokokowego PZP	mITT	106	20 680	129,8	137	20 705	167,8	22,6% (-0,4; 40,5)	0,027 [†]
Gessner 2019b	wszystkie epizody pneumokokowego PZP	mITT	114	20 680	139,6	147	20 705	180,0	22,5% (0,3; 39,8)	0,028 [†]

IR - (ang. *incidence rate*) częstość występowania,

umiarkowane czynniki ryzyka (ang. *at-risk*) dotyczyły: chorób serca, układu oddechowego, astmy, cukrzycy wymagającej bądź nie wymagającej leczenia insuliną, chorób wątroby, palenia tytoniu,

* na podstawie publikacji źródłowej, 95% CI oszacowane wg metody statystycznej zgodnej z główną publikacją z badania CAPiTA (Bonten 2015), tj. przy użyciu dokładnej metody opartej na warunkowym rozkładzie dwumianowym

[†] na podstawie publikacji źródłowej, p-value dla testu jednostronnego

4.5.2.2 Pozaszpitalne zapalenie płuc bez względu na czynnik etiologiczny

W Tab. 56 przedstawiono skuteczność PCV13 w zapobieganiu PZP, bez względu na czynnik etiologiczny, w podgrupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat, z umiarkowanym ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae*.

W populacji mITT, w podgrupie pacjentów umiarkowanego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae*, skuteczność PCV13 w zapobieganiu pierwszemu i wszystkim epizodom PZP potwierdzonym radiologicznie, bez względu na czynnik etiologiczny, wyniosła odpowiednio 4,5% (95% CI: - 7,3; 15,0) i 8,0% (95% CI: -2,2; 17,2). Skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pierwszemu i wszystkim epizodom PZP potwierdzonym klinicznie, wyniosła odpowiednio 6,0% (- 3,3; 14,4) i 8,4% (95% CI: 0,4; 15,8). Istotną statystycznie przewagę PCV13 względem szczepienia placebo wykazano jedynie w zapobieganiu wszystkim epizodom potwierdzonych klinicznie PZP, bez względu na ich etiologię ($p=0,01$).

Tab. 53. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pierwszemu oraz wszystkim epizodom pozaszpitalnego zapalenia płuc bez względu na czynnik etiologiczny w podgrupie pacjentów z umiarkowanym ryzykiem (ang. *at-risk*) zakażenia *S. pneumoniae* w badaniu CAPiTA.

Publikacja	Punkt końcowy	Populacja	PCV13			Kontrola			Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p [†]
			liczba epizodów	N	IR/100 tys. pacjentolat	liczba epizodów	N	IR/100 tys. pacjentolat		
Gessner 2019b	pierwszy potwierdzony radiologicznie epizod PZP, bez względu na czynnik etiologiczny	mITT	574	20 680	702,8	601	20 705	735,9	4,5 (-7,3; 15,0)	0,22
Gessner 2019b	wszystkie potwierdzone radiologicznie PZP, bez względu na czynnik etiologiczny	mITT	678	20 680	830,1	737	20 705	902,4	8,0 (-2,2; 17,2)	0,062
Gessner 2019b	pierwszy klinicznie potwierdzony epizod PZP, bez względu na czynnik etiologiczny	mITT	866	20 680	1060,3	921	20 705	1127,7	6,0 (-3,3; 14,4)	0,10
Gessner 2019b	wszystkie klinicznie potwierdzone PZP, bez względu na czynnik etiologiczny	mITT	1078	20 680	1319,8	1177	20 705	1441,2	8,4 (0,4; 15,8)	0,01

umiarkowane czynniki ryzyka (ang. *at-risk*) dotyczyły: chorób serca, układu oddechowego, astmy, cukrzycy wymagającej bądź niewymagającej leczenia insuliną, chorób wątroby, palenia tytoniu,

IR - (ang. *incidence rate*) częstość występowania,

* na podstawie publikacji źródłowej; 95% CI oszacowane wg metody statystycznej zgodnej z główną publikacją z badania CAPiTA (Bonten 2015), tj. przy użyciu dokładnej metody opartej na warunkowym rozkładzie dwumianowym

† na podstawie publikacji źródłowej, p-value dla testu jednostronnego

4.5.2.3 Inwazyjna choroba pneumokokowa

W Tab. 54 przedstawiono skuteczność PCV13 w zapobieganiu IChP, w podgrupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat, z umiarkowanym ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae*.

W populacji mITT, w podgrupie pacjentów umiarkowanego ryzyka, skuteczność PCV13 w zapobieganiu IChP spowodowanej serotypami szczepionkowymi i bez względu na serotyp *S. pneumoniae* wyniosła odpowiednio 76,9% (95% CI: 42,7; 92,2) i 51,0% (95% CI: 19,4; 70,9). Istotną statystycznie przewagę PCV13 względem szczepienia placebo wykazano w zapobieganiu każdemu z analizowanych punktów końcowych ($p < 0,05$).

Tab. 54. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu IChP w podgrupie pacjentów z umiarkowanym ryzykiem (ang. *at-risk*) zakażenia *S. pneumoniae* w badaniu CAPiTA.

Publikacja	Punkt końcowy†	Populacja	PCV13			Kontrola			Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p*
			liczba epizodów	N	IR/100 tys. pacjentolat	liczba epizodów	N	IR/100 tys. pacjentolat		
Gessner 2019b	IChP spowodowana serotypami szczepionkowymi‡	mITT	6	20 680	7,4	26	20705	31,8	76,9 (42,7; 92,2)	0,0003†
Gessner 2019b	IChP bez względu na serotyp‡	mITT	25	20 680	30,6	51	20705	62,5	51,0 (19,4; 70,9)	0,0019†

umiarkowane czynniki ryzyka (ang. *at-risk*) dotyczyły: chorób serca, układu oddechowego, astmy, cukrzycy wymagającej bądź niewymagającej leczenia insuliną, chorób wątroby, palenia tytoniu,

IR - (ang. *incidence rate*) częstość występowania,

‡ dotyczy wszystkich epizodów IChP w całym horyzoncie obserwacji badania CAPiTA; tylko u jednego pacjenta w grupie kontrolnej wystąpiły 2 epizody IChP, bez względu na serotyp *S. pneumoniae*

* na podstawie publikacji źródłowej, 95% CI oszacowane wg metody statystycznej zgodnej z główną publikacją z badania CAPiTA (Bonten 2015), tj. przy użyciu dokładnej metody opartej na warunkowym rozkładzie dwumianowym

† na podstawie publikacji źródłowej, p-value dla testu jednostronnego

4.5.2.4 Zgony

W Tab. 55 przedstawiono skuteczność PCV13 w zapobieganiu zgonom, w podgrupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat, z umiarkowanym ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae*.

W populacji mITT, w podgrupie pacjentów umiarkowanego ryzyka, szczepionka PCV13 nie wpływała na liczbę zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (skuteczność bliska 0%). Jednocześnie szczepienie PCV13 wiązało się ze zmniejszeniem częstości zgonów z powodu zarażenia lub zakażenia oraz z powodu ostrej infekcji dróg oddechowych o około 22%, jednak różnica względem kontroli nie była istotna statystycznie.

Tab. 55. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu zgonom w podgrupie pacjentów z umiarkowanym ryzykiem (ang. *at-risk*) zakażenia *S. pneumoniae* w badaniu CAPiTA.

Publikacja	Punkt końcowy	Populacja	PCV13			Kontrola			Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p [†]
			liczba epizodów	N	IR/100 tys. pacjentolat	liczba epizodów	N	IR/100 tys. pacjentolat		
Gessner 2019b	zgon z jakiegokolwiek przyczyny	mITT	2044	20 680	2502,6	2058	20705	2520,0	0,7 (-5,6; 6,6)	0,42
Gessner 2019b	zgon związany z zakażeniem lub zarażeniem	mITT	25	20 680	139,6	51	20705	177,6	21,4 (-1,2; 39,0)	0,031
Gessner 2019b	zgon związany z ostrą infekcją dróg oddechowych	mITT	56	20 680	68,56	72	20705	88,16	22,2 (-11,8; 46,2)	0,092

IR - (ang. *incidence rate*) częstość występowania, umiarkowane czynniki ryzyka (ang. *at-risk*) dotyczyły: chorób serca, układu oddechowego, astmy, cukrzycy wymagającej bądź niewymagającej leczenia insuliną, chorób wątroby, palenia tytoniu.

* na podstawie publikacji źródłowej, 95% CI oszacowane wg metody statystycznej zgodnej z główną publikacją z badania CAPiTA (Bonten 2015), tj. przy użyciu dokładnej metody opartej na warunkowym rozkładzie dwumianowym,

[†] na podstawie publikacji źródłowej, p-value dla testu jednostronnego

4.5.3 Skuteczność kliniczna w populacji w wieku ≥ 65 lat w zależności od chorób współistniejących

Huijts i wsp. (2017a) w analizie *post-hoc* ocenili wpływ choroby współistniejącej na skuteczność kliniczną szczepienia PCV13 w populacjach:

- 139 pacjentów z populacji *per-protocol* badania CAPiTA, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy tj. PZP spowodowane serotypami szczepionkowymi. Szczegółowe informacje medyczne dotyczące chorób współistniejących zebrano podczas określonej protokołem badania oceny statusu immunologicznego pacjentów z PZP;
- 40 427 pacjentów z badania CAPiTA, stratyfikowanych wg chorób współistniejących, określonych na podstawie dokumentacji z podstawowej opieki zdrowotnej wg określonych kodów Międzynarodowej Klasyfikacji dla potrzeb Podstawowej Opieki (ang. *International Classification Primary Care*, ICPC).

4.5.3.1 Pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane *S. pneumoniae* w zależności od chorób współistniejących

Według analizy Huijts 2017a, w kohorcie 139 pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu CAPiTA, skuteczność szczepienia PCV13 w zapobieganiu PZP, spowodowanego serotypami szczepionkowymi, u pacjentów z jakimikolwiek chorobami współistniejącymi wyniosła 45,3% (95% CI: 19,9; 62,6) (Tab. 56). Występowanie cukrzycy istotnie statystycznie wpływało na skuteczność szczepionki PCV13 ($p_{\text{interakcji}}=0,002$), a skuteczność PCV13 u pacjentów z cukrzycą była równa 89,5% (95% CI: 65,5; 96,8) w porównaniu do 24,7% (95% CI: -10,4; 48,7) u pacjentów bez cukrzycy (Huijts 2017a). Ponadto szczepienie PCV13 wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem liczby przypadków PZP, spowodowanego serotypami szczepionkowymi, w grupie pacjentów z chorobami serca oraz palących tytoń. Wpływ występowania innych chorób na skuteczność PCV13 w zapobieganiu PZP nie był istotny statystycznie, chociaż wykazano tendencję wpływu chorób układu oddechowego na skuteczność szczepienia ($p_{\text{interakcji}}=0,061$).

W kohorcie 40 427 pacjentów z badania CAPiTA, u który dokonano przeglądu dokumentacji medycznej w ramach równoległego badania obserwacyjnego Etio-CAP, skuteczność PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi w podgrupie pacjentów z cukrzycą i chorobami układu oddechowego wyniosła odpowiednio 85,6% (95% CI: 36,7; 96,7) i 13,5% (95% CI: -65,2; 54,7) (Tab. 57). Występowanie cukrzycy istotnie statystycznie wpływało na skuteczność PCV13 zarówno w oszacowaniu w populacji *per-protocol* jak i mITT (wartość $p_{\text{interakcji}}$ wyniosła odpowiednio 0,020 i 0,013). Uwzględnienie w modelu różnych chorób współistniejących, konsekwentnie wskazywało na wyższą wartość skuteczności PCV13 u pacjentów z cukrzycą w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy (Huijts 2017a).

Tab. 56. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego przez *S. pneumoniae* w zależności od występujących chorób w kohorcie 139 pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędy punkt końcowy podczas badania CAPiTA.

Publi- kacja	Choroba współistnie- jąca	PCV13			Kontrola			Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p*	p dla in- terak- cji**
		liczba epi- zo- dów	N	%	liczba epi- zo- dów	N	%			
Huijts 2017a	Choroba płuc	33	49	67,3	46	90	51,1	27,2 (-13,8; 53,5)	bd	0,0605
Huijts 2017a	Choroba serca	18	49	36,7	35	90	38,9	48,4 (9,0; 70,8)	bd	0,8087
Huijts 2017a	Cukrzyca	3	49	6,1	29	90	32,2	89,5 (65,5; 96,8)	bd	0,0020
Huijts 2017a	Palenie tyto- niu	9	49	18,4	21	90	23,3	57,4 (6,9; 80,5)	bd	0,4878
Huijts 2017a	Jakakolwiek choroba współistnie- jąca†	41	49	83,7	75	90	83,3	45,3 (19,9; 62,6)	bd	0,9567

* na podstawie publikacji źródłowej

** wg modelu surowego

† choroba płuc, serca, cukrzyca choroba wątroby, splenektomia, palenie tytoniu

Tab. 57. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego przez *S. pneumoniae* w zależności od chorób współistniejących w kohorcie 40 427 pacjentów z badania CAPiTA, u których dokonano przeglądu dokumentacji medycznej.

Publikacja	Choroba współistniejąca	Populacja	PCV13			Kontrola			Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p*	p dla interakcji*
			liczba epizodów	N	%	liczba epizodów	N	%			
Huijts 2017a	Choroba układu oddechowego potwierdzona w dokumentacji medycznej	per-protocol	17	2 393	0,7	20	2 417	0,8	13,5 (-65,2; 54,7)	0,661	0,268
Huijts 2017a		mITT	21	2 393	0,9	23	2 417	1,0	7,1 (-67,9; 48,6)	0,808	0,397
Huijts 2017a	Cukrzyca potwierdzona w dokumentacji medycznej	per-protocol	2	2 928	0,1	14	2 958	0,5	85,6 (36,7; 96,7)	0,010	0,020
Huijts 2017a		mITT	4	2 928	0,1	17	2 958	0,6	76,3 (29,6; 92)	0,010	0,013

* na podstawie publikacji źródłowej; oszacowanie wg modelu surowego

† choroba płuc, serca, cukrzyca choroba wątroby splenektomia, palenie tytoniu

4.5.4 Skuteczność kliniczna PCV13 w zależności od wieku

W głównej publikacji badania CAPiTA (Bonten 2015) dostępna była analiza dotycząca oceny skuteczności PCV13 w porównaniu z placebo w podgrupach pacjentów ze względu na wiek. Wyniki analiz należy interpretować z ostrożnością ponieważ badanie CAPiTA nie było zaprojektowane do oceny skuteczności szczepionki w tych podgrupach. Ponadto liczba osób w wieku ≥ 85 lat była niewielka, a populacja ta stanowiła ok. 3,5% całej populacji włączonej do badania CAPiTA.

4.5.4.1 Pozaszpitalne zapalenie płuc wywołane *S. pneumoniae*

Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pierwszemu epizodowi CAP, spowodowanego serotypami szczepionkowymi wyniosła od 32,3% (95% CI: -22,31; 63,19) w grupie pacjentów w wieku ≥ 75 lat do 52,5% (95% CI: 24,09; 70,99) w grupie pacjentów w wieku od 65 do mniej niż 75 lat. Nie wykazano skuteczności PCV13 względem szczepienia placebo w zapobieganiu PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi w populacji w wieku ≥ 85 lat (Tab. 58).

Tab. 58. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego serotypami szczepionkowymi w badaniu CAPiTA.

Publikacja	Wiek pacjentów	Populacja	PCV13			Kontrola			p-value	Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p*
			n	N	%	n	N	%			
Bonten 2015	od ≥ 65 lat do < 75 lat	per-protocol	28	42 240	0,07	59	42 256	0,14	0,001	52,54 (24,09; 70,99)	0,001
Bonten 2015	≥ 75 lat	per-protocol	21	42 240	0,05	31	42 256	0,07	0,166	32,26 (-22,31; 63,19)	0,21
Bonten 2015	od ≥ 75 lat do < 85 lat	per-protocol	15	42 240	0,04	28	42 256	0,07	0,048	46,43 (-4,33; 73,57)	0,07
Bonten 2015	≥ 85 lat	per-protocol	6	42 240	0,01	3	42 256	0,01	0,317	-100 (-1156,63; 57,78)	0,51

n - liczba epizodów,

N - liczba pacjentów, którzy otrzymali daną interwencję,

* na podstawie publikacji źródłowej

4.5.4.2 Pozaszpitalne zapalenie płuc lub inwazyjna choroba pneumokokowa

W analizie *post-hoc* van Werkhoven 2015 dostępne były dane dotyczące skuteczności PCV13 względem szczepienia placebo w zapobieganiu PZP lub IChP spowodowanych serotypami szczepionkowymi w zależności od grupy wiekowej pacjentów.

Skuteczność ochrony PCV13 w zapobieganiu IChP lub PZP spowodowanych serotypami szczepionkowymi w populacji mITT wyniosła od 26,8% (95% CI: -15,2; 55,1) w grupie wiekowej \geq 75 lat do 49,3% (95% CI: 26,2; 67,1) w grupie wiekowej od 65 do 75 lat. Nie wykazano skuteczności PCV13 względem szczepienia placebo w zapobieganiu PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi w populacji w wieku \geq 85 lat (Tab. 59).

Tab. 59. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc lub IChP, spowodowanych serotypami szczepionkowymi w badaniu CAPiTA.

Publikacja	Wiek pacjentów	Populacja	PCV13			Kontrola			p-value	Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p*
			n	N	%	n	N	%			
van Werkhoven 2015	≥ 65 lat	mITT	68	42 240	0,16	116	42 256	0,27	<0,001	41,4% (21,4; 57,4)	<0,001
van Werkhoven 2015	od ≥ 65 lat do < 75 lat	mITT	38	42 240	0,09	75	42 256	0,18	<0,001	49,3% (26,2; 67,1)	<0,001
van Werkhoven 2015	≥ 75 lat	mITT	30	42 240	0,07	41	42 256	0,10	0,192	26,8% (-15,2; 55,1)	0,094
van Werkhoven 2015	od ≥ 75 lat do < 85 lat	mITT	22	42 240	0,05	37	42 256	0,09	0,051	40,5% (3,3; 65,9)	0,023
van Werkhoven 2015	≥ 85 lat	mITT	8	42 240	0,02	4	42 256	0,01	0,248	-100% (-1000; 28,6)	0,824

n - liczba epizodów,

N - liczba pacjentów, którzy otrzymali daną interwencję,

* na podstawie publikacji źródłowej

4.5.5 Skuteczność kliniczna PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat w zależności od statusu immunologicznego

Pacjentów, u których po włączeniu do badania CAPiTA wystąpiły stany lub zaburzenia prowadzące do obniżenia odporności/immunosupresji określone protokołem, włączano wyłącznie do analizy mITT i nie uwzględniano ich w analizie per-protocol.

W głównej publikacji badania CAPiTA dostępne były dane dotyczące skuteczności PCV13 w zależności od statusu immunologicznego, tj. w populacji bez zaburzeń odporności oraz odrębnie w populacji z zaburzeniami odporności/immunosupresją. W okresie 4-letniej obserwacji, epizody CAP lub IChP spowodowane serotypami szczepionkowymi, które wystąpiły u pacjentów po obniżeniu odporności/immunosupresji dotyczyły 82 chorych (39 w grupie szczepionych PCV13 i 43 w grupie otrzymujących placebo) (Bonten 2015).

4.5.5.1 Pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane *S. pneumoniae*

W Tab. 60 przedstawiono skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu PZP w zależności od statusu immunologicznego pacjentów po włączeniu do badania CAPiTA.

Skuteczność PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi PZP oraz niebakteriemicznemu/nieinwazyjnemu PZP, spowodowanych przez serotypy szczepionkowe, w grupie pacjentów z zaburzeniem odporności/immunosupresją wyniosła odpowiednio -27,3% (95% CI: -212,14; 46,70) i 30,0% (95% CI: -105,47; 77,60). Jednocześnie wykazano istotną statystycznie skuteczność PCV13 w zapobieganiu ww. punktom końcowym populacji bez zaburzeń odporności, która była na poziomie około 45,2% ($p < 0,05$).

Tab. 60. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego przez *S. pneumoniae* w zależności od statusu immunologicznego pacjentów w badaniu CAPiTA.

Publikacja	Punkt końcowy	Podgrupa pacjentów	Populacja	PCV13			Kontrola			p-value	Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p*
				n	N	%	n	N	%			
Bonten 2015	pierwszy epizod potwierdzonego VT-CAP	bez zaburzeń odporności	mITT	51	42 240	0,12	93	42 256	0,22	<0,001	45,16 (21,79; 61,93)	<0,001
Bonten 2015		z zaburzeniami odporności/immunosupresją	mITT	14	42 240	0,03	11	42 256	0,03	0,548	-27,27 (-212,14; 46,70)	0,69
Bonten 2015	pierwszy epizod potwierdzonego NB/NI VT-CAP	bez zaburzeń odporności	mITT	35	42 240	0,08	63	42 256	0,15	0,005	44,44 (14,41; 64,48)	0,006
Bonten 2015		z zaburzeniami odporności/immunosupresją	mITT	7	42 240	0,02	10	42 256	0,02	0,467	30,00 (-105,47; 77,60)	0,63

n - liczba epizodów,

N - liczba pacjentów, którzy otrzymali daną interwencję,

* na podstawie publikacji źródłowej

VT-CAP - pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane serotypami szczepionkowymi

NB/NI VT-CAP - pozaszpitalne niebakteriemiczne/nieinwazyjne zapalenie płuc spowodowane serotypami szczepionkowymi

4.5.5.2 Inwazyjna choroba pneumokokowa

W Tab. 61 przedstawiono skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu IChP w zależności od statusu immunologicznego pacjentów po włączeniu do badania CAPiTA.

Skuteczność PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi IChP spowodowanej przez serotypy szczepionkowe, w grupie pacjentów z zaburzeniem odporności/immunosupresją wyniosła 66,7% (95% CI: -315,14; 99,37). Jednocześnie wykazano istotną statystycznie skuteczność PCV13 w zapobieganiu IChP spowodowanej serotypami szczepionkowymi w populacji bez zaburzeń odporności, która była na poziomie około 75,0% (95% CI: 41,43; 90,78).

Tab. 61. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu IChP w zależności od statusu immunologicznego pacjentów w badaniu CAPiTA.

Publika- cja	Punkt końcowy	Podgrupa pacjentów	Populacja	PCV13			Kontrola			p-va- lue	Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p*
				n	N	%	n	N	%			
Bonten 2015	pierwszy epizod IChP spo- wodowanej serotypami szczepionkowymi <i>S.</i> <i>pneumoniae</i>	bez zaburzeń odporno- ści	mITT	7	42 240	0,017	28	42 256	0,066	<0,001	75,00 (41,43; 90,78)	<0,001
Bonten 2015		z zaburzeniami odpor- ności/immunosupresją	mITT	1	42 240	0,002	3	42 256	0,007	0,317	66,67 (-315,14; 99,37)	0,69

n - liczba epizodów,

N - liczba pacjentów, którzy otrzymali daną interwencję,

* na podstawie publikacji źródłowej

4.6 Analiza efektywności praktycznej PCV13

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań obserwacyjnych z grupą kontrolną, [REDACTED]. Do przeglądu kwalifikowano badania przeprowadzone na terenie Europy lub Stanów Zjednoczonych. W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie kohortowe (Kolditz 2019) oraz 2 badania kliniczno-kontrolne, [REDACTED] (McLaughlin 2018 i Prato 2018).

4.6.1 Hsiao 2022

Efektywność szczepienia PCV13 w populacji ogólnej w wieku ≥ 65 lat

Na podstawie danych zebranych od lipca 2015 do czerwca 2018, pochodzących od 192 061 pacjentów wykazano, że stosowanie PCV13 wiązało się ze skorygowaną efektywnością PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi hospitalizacji PZP bez względu na etiologię na poziomie 10,0% (95%CI: 2,4; 17,0) oraz z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych na poziomie 9,4% (2,1; 16,1). Podobne wyniki uzyskano w analizie drugorzędowej, w której efektywność PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi hospitalizacji na sezon. Zarówno w analizie podstawowej, jak i w analizie drugorzędowej różnica pomiędzy zaszczepionymi PCV13 a niezaszczepionymi dla obu punktów końcowych była istotna statystycznie ($p=0,01$; Tab. 62).

Analiza wrażliwości, uwzględniająca dane z sezonu o wyszczepialności PCV13 $<10\%$ (od lipca 2014 do czerwca 2015), była spójna z wynikami analizy głównej (Tab. 63).

Tab. 62. Efektywność praktyczna PCV13 w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu PZP bez względu na etiologię oraz z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych bez względu na etiologię w badaniu kohortowym Hsiao 2022 (na podstawie danych od lipca 2015 do czerwca 2018).

Punkt końcowy	Zaszczepieni PCV13 vs niezaszczepieni PCV13		Skorygowana efektywność szczepienia, % (95%CI)	p-value
	Nieskorygowane ryzyko względne RR (95%CI)	Skorygowane* ryzyko względne RR (95%CI)		
Analiza podstawowa (pierwszy epizod w całym okresie obserwacji)				
Hospitalizacja z powodu PZP bez względu na etiologię	1,07 (1,003; 1,15)	0,90 (0,83; 0,98)	10,0 (2,4;17,0)	0,01
Hospitalizacja z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych bez względu na etiologię	1,07 (1,004; 1,14)	0,90 (0,84; 0,98)	9,4 (2,1;16,1)	0,01
Analiza drugorzędowa (pierwszy epizod w każdym sezonie)				
Hospitalizacja z powodu PZP bez względu na etiologię	1,097 (1,02; 1,18)	0,90 (0,83; 0,98)	9,6 (2,1; 16,6)	0,01
Hospitalizacja z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych bez względu na etiologię	1,15 (1,08; 1,22)	0,91 (0,85; 0,99)	8,7 (1,5; 15,4)	0,02

* modele zostały skorygowane o status szczepienia PPSV23, płeć, rasę, pochodzenie, wiek, wcześniejsze korzystanie z opieki zdrowotnej, wynik Charlsona, otrzymanie szczepionki przeciw grypie w poprzednim

sezonie, otrzymanie szczepionki przeciw grypie w bieżącym sezonie, sezon grypowy i poszczególne choroby współistniejące w wywiadzie.

Tab. 63. Efektywność praktyczna PCV13 w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu PZP bez względu na etiologię oraz z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych bez względu na etiologię w badaniu kohortowym Hsiao 2022 (na podstawie danych od lipca 2014* do czerwca 2018).

Punkt końcowy	Zaszczepieni PCV13 vs niezaszczepieni PCV13		Skorygowana efektywność szczepienia, % (95%CI)	p-value
	Nieskorygowane ryzyko względne RR (95%CI)	Skorygowane* ryzyko względne RR (95%CI)		
Analiza podstawowa (pierwszy epizod w całym okresie obserwacji)				
Hospitalizacja z powodu PZP bez względu na etiologię	1,07 (1,003; 1,15)	0,91 (0,84; 0,99)	8,8 (1,2; 15,9)	0,02
Hospitalizacja z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych bez względu na etiologię	1,07 (1,00; 1,14)	0,92 (0,85; 0,99)	8,2 (0,9; 15,1)	0,03
Analiza drugorzędowa (pierwszy epizod w każdym sezonie)				
Hospitalizacja z powodu PZP bez względu na etiologię	1,05 (0,99; 1,12)	0,91 (0,84; 0,98)	9,0 (1,6; 15,9)	0,02
Hospitalizacja z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych bez względu na etiologię	1,18 (1,11; 1,24)	0,92 (0,85; 0,99)	8,1 (1,0; 14,7)	0,03

* w pierwszym sezonie (od lipca 2014 do czerwca 2015) wyszczepialność szczepionką PCV13 była < 10% w badanej populacji.

4.6.2 Kolditz 2019

Efektywność szczepienia PCV13 w populacji ogólnej w wieku ≥ 60 lat (mediana wieku 75 lat)

W badaniu Kolditz i wsp. (2019) podczas 3-letniej obserwacji w analizowanej kohorcie u 532 osób w wieku ≥ 60 lat (mediana wieku włączonych pacjentów 75 lat) po szczepieniu PCV13 wystąpił co najmniej 1 epizod PZP bez względu na etiologię, podczas gdy w grupie kontrolnej - u 1812 pacjentów. Szczepienie PCV13 wiązało się z istotną statystycznie redukcją bezwzględną ryzyka PZP bez względu na etiologię o 0,63% (95%CI: 0,07; 1,20; p=0,028) i redukcją względną o 11,9% (p=0,028) (Tab. 64).

Szczepienie PCV13 powodowało względną redukcję ryzyka PZP o 7,7% (p=0,313) w populacji w wieku 60-79 lat i o 11,0% (p=0,162) w populacji w wieku ≥ 80 lat względem osób niezaszczepionych. Analiza w podgrupach wykazała, że szczepienie PCV13 powodowało istotną statystycznie redukcję ryzyka PZP bez względu na etiologię u kobiet w wieku ≥ 60 lat oraz u kobiet w wieku ≥ 80 lat. W populacji mężczyzn szczepienie PCV13 również powodowało zmniejszenie ryzyka PZP, jednak wynik nie był istotny statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną (Tab. 64).

Śmiertelność 30-dniowa od wystąpienia PZP nie różniła się istotnie pomiędzy grupą zaszczepionych PCV13 (81/532, 15,22%) a grupą niezaszczepionych (242/1596, 15,16%; $p=0,98$) w trakcie 3-letniej obserwacji.

Tab. 64. Efektywność praktyczna PCV13 w zapobieganiu PZP bez względu na etiologię w badaniu kohortowym Kolditz 2019.

Populacja	Zaszczepieni PCV13	Niezaszczepieni PCV13	Bezwzględna redukcja ryzyka, % (95%CI)	Względna redukcja ryzyka, % (p-value)
	Epizody PZP/N (%)	Epizody PZP/N (%)		
Populacja w wieku 60-99 lat	532/11 395 (4,67%)	1812/34 185 (5,30%)	0,63 (0,07; 1,20)	11,9 (0,028)
Mężczyźni	307/4716 (6,51%)	956/14 148 (6,76%)	0,25 (-0,74; 1,23)	3,7 (0,623)
Kobiety	228/6689 (3,41%)	844/20 067 (4,21%)	0,79 (0,16; 1,44)	19,0 (0,015)
Populacja w wieku 60-79 lat	279/7799 (3,57%)	908/23 397 (3,88%)	0,30 (-0,29; 0,89)	7,7 (0,313)
Populacja w wieku ≥ 80 lat	253/3596 (7,04%)	853/10 788 (7,91%)	0,87 (-0,35; 2,09)	11,0 (0,162)
Mężczyźni w wieku 60-79 lat	178/3543 (5,02 %)	553/10629 (5,20 %)	0,18 (-0,83; 1,19)	3,5 (0,729)
Kobiety w wieku 60-79 lat	101/4256 (2,37 %)	352/12768 (2,76 %)	0,38 (-0,29; 1,05)	14,1 (0,261)
Mężczyźni w wieku ≥ 80 lat	128/1172 (10,92 %)	395/3516 (11,23 %)	0,31 (-2,20; 2,83)	2,8 (0,807)
Kobiety w wieku ≥ 80 lat	125/2424 (5,16 %)	475/7272 (6,53 %)	1,38 (0,06; 2,69)	21,0 (0,041)

4.6.3 McLaughlin 2018

Efektywność szczepienia PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat z czynnikami ryzyka zakażenia pneumokokami

W badaniu przeprowadzonym na terenie Stanów Zjednoczonych (McLaughlin 2018), efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu płuc wymagającego hospitalizacji, spowodowanego zakażeniem serotypami szczepionkowymi oszacowano w ogólnej populacji włączanej do badania, a więc w populacji w wieku $u \geq 65$ lat. 87,9% pacjentów włączonych do badania McLaughlin 2018 miało co najmniej jeden czynnik umiarkowanego lub wysokiego ryzyka choroby pneumokokowej, a 45,8% - co najmniej jeden czynnik wysokiego ryzyka.

Efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu płuc wymagającego hospitalizacji, spowodowanego serotypami szczepionkowymi w podstawowej analizie wyniosła 72,8% (95% CI: 12,8%; 91,5%). Podobnie wysoką efektywność PCV13 wykazano w zapobieganiu pneumokokowemu PZP bez bakteriemii, spowodowanego serotypami szczepionkowymi (70,1%; 95% CI: 4,1; 90,7; Tab. 65). W modelu jedno- i wieloczynnikowym nie wykazano wpływu żadnego z czynników charakterystyki klinicznej i demograficznej pacjentów, w tym dotyczących kategorii ryzyka zakażenia *S. pneumoniae*, historii szczepień przeciw grypie i przeciw pneumokokom za pomocą szczepionki polisacharydowej, na oszacowanie efektywności szczepionki (Tab. 65).

McLaughlin i wsp. (2018) przeprowadzili dodatkową analizę wrażliwości, w której grupę kontrolną zdefiniowano jako pacjentów z pneumokokowym PZP, spowodowanym przez serotypy niezawarte w PCV13 (N=96), a więc wykluczono przypadki niepneumokokowego PZP z grupy kontrolnej względem głównej analizy. Efektywność PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu PZP wymagającego hospitalizacji, spowodowanego serotypami szczepionkowymi wyniosła wówczas 64,3%, jednak wynik nie był istotny statystycznie. W kolejnej analizie wrażliwości kontrolę stanowiła populacja z niepneumokokowym PZP (N=1870), a oszacowana efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu PZP wywołanym przez serotypy szczepionkowe była zbliżona do wyników głównej analizy i wyniosła 73,1% (95% CI: 13,9; 91,6).

Tab. 65. Efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pneumokokowym, pozaszpitalnym zapaleniom płuc wymagającym hospitalizacji, spowodowanych serotypami szczepionkowymi (McLaughlin 2018).

Porównane grupy	Punkt końcowy	
	Wszystkie pneumokokowe PZP spowodowane serotypami szczepionkowymi (N=2 034)	Pneumokokowe PZP bez bakteriemii, spowodowane serotypami szczepionkowymi (N=2 014)
Przypadki (PZP spowodowane serotypami szczepionkowymi), n	68	62
Kontrola (PZP, w których nie zidentyfikowano serotypów szczepionkowych <i>S. pneumoniae</i> , w tym o etiologii innej niż pneumokokowa), n	1966	1952
Efektywność szczepienia PCV13 (95% CI)		
Model surowy (analiza główna)*	72,8 (12,8; 91,5)	70,1 (4,1; 90,7)
Model z korektą jednoczynnikową uwzględniającą:		
sezonowość	72,4 (11,4; 91,4)	69,2 (0,8; 90,4)
grupę wiekową	72,8 (13,0; 91,5)	70,2 (4,4; 90,7)
pleć	72,3 (11,3; 91,4)	69,8 (2,9; 90,7)
rasę	72,9 (13,3; 91,6)	70,4 (4,9; 90,8)
pochodzenie etniczne	72,8 (12,9; 91,5)	70,2 (4,1; 90,7)
miejsce zamieszkania	73,3 (14,4; 91,7)	70,5 (5,3; 90,8)
kategorię ryzyka zakażenia <i>S. pneumoniae</i>	73,3 (14,2; 91,7)	70,7 (5,9; 90,9)
BMI	72,1 (10,4; 91,3)	69,3 (1,3; 90,5)
PSI	72,3 (11,3; 91,4)	69,8 (2,9; 90,6)
wizyty w placówkach opieki zdrowotnej	72,6 (12,1; 91,4)	69,9 (3,3; 90,6)
tygodniowy kontakt z dziećmi <5 lat	72,8 (12,7; 91,5)	70,4 (4,8; 90,8)
szczepienie przeciw grypie	71,1 (6,9; 91,0)	67,5 (-5,2; 90,0)
szczepienie PPSV23 w ciągu ostatnich 5 lat	72,8 (12,7; 91,5)	70,1 (4,1; 90,7)
Model uwzględniający wszystkie powyższe czynniki	71,2 (6,1; 91,2)	67,6 (-6,2; 90,1)

* surowy model stanowił analizę główną, ponieważ nie wykazano żadnych dowodów na wpływ poszczególnych czynników w modelu jedno- lub wieloczynnikowym

4.6.4 Prato 2018

Efektywność szczepienia PCV13 w populacji ogólnej w wieku ≥ 65 lat

W badaniu przeprowadzonym na terenie Włoch (Prato 2018), w populacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat, efektywność PCV13 w zapobieganiu PZP, niezależnie od serotypu *S. pneumoniae* wyniosła 33,2% (95%CI: -106,6%; 82%), a w zapobieganiu zapaleniu płuc wywołanemu serotypami szczepionkowymi 38,1% (95%CI: -131,9%; 89%). Wśród pacjentów z największym odsetkiem wyszczepialności (65-75 lat), efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu PZP wywołanemu serotypami szczepionkowymi wyniosła 42,3% (95%CI: -244,1%; 94,7%).

Efektywność szczepienia w populacji w wieku ≥ 65 lat z czynnikami ryzyka zakażenia pneumokokami

W badaniu Prato 2018 w populacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat i z ≥ 1 współistniejącą chorobą, efektywność szczepionki w zapobieganiu pneumokokowemu PZP oraz PZP wywołanemu serotypami szczepionkowymi wyniosła odpowiednio 34,6% (95%CI: -104,6%; 82,5%) oraz 40,1% (95%CI: -127,5%; 89,4%) (Tab. 66). Autorzy badania przeprowadzili analizę *post-hoc*, obejmującą podgrupę pacjentów z PZP leczonych w ramach podstawowej opieki, a więc nie wymagających hospitalizacji. Grupę kontrolną stanowiły osoby bezobjawowe, objęte opieką zdrowotną w ośrodkach medycznych włączonych do badania. Każdemu przypadkowi losowo dobrano 3 osoby z grupy kontrolnej, które dopasowano pod względem czynników takich jak: lekarz prowadzący, wiek i płeć. Co najmniej jedną chorobę współistniejącą miało 76,2% osób z grupy badanej i 57,1% z grupy kontrolnej. Efektywność PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu PZP, bez względu na serotyp, nie wymagającego hospitalizacji, wyniosła ogółem 88,1% (95% CI: 4,2%; 98,5%) i 91,7% (95% CI 13,1% do 99,2%) w warunkowej regresji logistycznej, kontrolującej występowanie chorób współistniejących.

Tab. 66. Efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc w populacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat, w badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym we Włoszech (Prato 2018).

Punkt końcowy	Przypadki zaszczepieni/niezaszczepieni	Kontrola zaszczepieni/niezaszczepieni	Skuteczność szczepienia
pneumokokowe PZP w populacji ogólnej badania	5/54	15/108†	33,2 (-106,6; 82)
PZP spowodowane serotypami szczepionkowymi <i>S. pneumoniae</i> w populacji ogólnej badania	3/36	17/126‡	38,1 (-131,9; 89)
PZP spowodowane serotypami szczepionkowymi <i>S. pneumoniae</i> w populacji z najwyższą wyszczepialnością (65-74 lata)	2/14	8/32‡	42,3 (-244,1; 94,7)
pneumokokowe PZP w populacji z ≥ 1 chorobą przewlekłą	5/46	15/90†	34,6 (-104,6; 82,5)
PZP spowodowane serotypami szczepionkowymi <i>S. pneumoniae</i> w populacji z ≥ 1 chorobą przewlekłą	3/31	17/105‡	40,1 (-127,5; 89,4)

† kontrolę stanowili pacjenci z PZP o etiologii innej niż *S. pneumoniae*,

‡ kontrolę stanowili pacjenci z PZP spowodowanym nieszczepionkowymi lub nieokreślonymi serotypami *S. pneumoniae* lub niepneumokokowym zapaleniem płuc.

4.7 Analiza bezpieczeństwa szczepionki PCV20

4.7.1 Populacja osób w wieku ≥ 60 lat, nieszczepiona wcześniej przeciwko pneumokokom

Na podstawie danych z badania Essink 2021 przeprowadzono analizę bezpieczeństwa szczepionki PCV20 w porównaniu z PCV13/PPSV23 w populacji osób zdrowych w wieku ≥ 60 lat. W grupie kontrolnej szczepionka PPSV23 podawana była 1 mies. po podaniu PCV13.

4.7.1.1 Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane

Częstość jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, które wystąpiło w okresie 1 mies. od otrzymanego szczepienia w populacji osób w wieku ≥ 60 lat wyniosła 9,8% w grupie szczepionych PCV20 i 11,1% w grupie szczepionych PCV13. Ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami (Tab. 67).

Tab. 67. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 60 lat, wcześniej nie szczepionych przeciwko pneumokokom: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca po szczepieniu.

Badanie	PCV20			PCV13			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Essink 2021	148	1507	9,8	166	1490	11,1	0,88 (0,71; 1,09) p=0,238	-

4.7.1.2 Natychmiastowe zdarzenia niepożądane

W populacji osób w wieku ≥ 60 lat częstość natychmiastowych zdarzeń niepożądanych (występujących w ciągu pierwszych 30 min. po podaniu szczepionki) była niska zarówno w grupie szczepionych PCV20 (0,2%), jak i PCV13 (0,2%). Ryzyko względne wystąpienia natychmiastowego zdarzenia niepożądanego nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami (Tab. 68).

Tab. 68. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 60 lat, wcześniej nie szczepionych przeciwko pneumokokom: natychmiastowe zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca po szczepieniu.

Badanie	PCV20			PCV13			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Essink 2021	3	1507	0,2	3	1490	0,2	0,99 (0,20; 4,89) p=0,989	-

4.7.1.3 Zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem

W populacji osób w wieku ≥ 60 lat częstość zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem była niska zarówno w grupie szczepionych PCV20 (0,9%), jak i PCV13 (1,5%). Ryzyko względne wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z podaniem szczepionki w okresie 1 mies. nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami (Tab. 69).

Tab. 69. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 60 lat, wcześniej nie szczepionych przeciwko pneumokokom: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem w okresie 1. miesiąca po szczepieniu.

Badanie	PCV20			PCV13			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Essink 2021	14	1507	0,9	23	1490	1,5	0,60 (0,31; 1,17) p=0,132	-

4.7.1.4 Poważne zdarzenia niepożądane

W badaniu Essink 2021 poważne (ang. *severe*) zdarzenia niepożądane raportowano w okresie do 1 mies. od szczepienia. Ryzyko względne wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w populacji osób w wieku ≥ 60 lat nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą szczepioną PCV20 a grupą szczepioną PCV13 (Tab. 70).

Tab. 70. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 60 lat, wcześniej nie szczepionych przeciwko pneumokokom: poważne zdarzenia niepożądane w okresie 1 mies. od szczepienia.

Badanie	PCV20			PCV13			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Essink 2021	12	1507	0,8	12	1490	0,8	0,99 (0,45; 2,19) p=0,978	-

4.7.1.5 Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

W badaniu Essink 2021 ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *Serious Adverse Events*, SAE) raportowano w okresie do 1 mies. oraz do 6 mies. od szczepienia. Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupą szczepionych PCV20 a grupą kontrolną w każdym z okresów obserwacji (Tab. 70).

Tab. 71. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13/PPSV23 u osób w wieku ≥ 60 lat, wcześniej nie szczepionych przeciwko pneumokokom: ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE).

Badanie	Okres obserwacji	PCV20/placebo*			PCV13/PPSV23*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
Essink 2021	1 mies.	8	1507	0,5	8	1490	0,5	0,99 (0,37; 2,63) p=0,982	-
	6 mies.	36	1507	2,4	29	1490	1,9	1,23 (0,76; 1,99) p=0,407	-

* placebo lub szczepionka PPSV23 podawane były 1 mies. po podaniu odpowiednio PCV20 lub PCV13

4.7.1.6 Nowozdiagnozowane przewlekłe stany chorobowe

W badaniu Essink 2021 raportowano występowanie nowozdiagnozowanych przewlekłych stanów chorobowych w okresie do 1 mies. oraz do 6 mies. od szczepienia PCV20 lub PPSV23. Częstość nowozdiagnozowanych przewlekłych stanów chorobowych nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupą szczepionych PCV20 a grupą kontrolną w każdym z okresów obserwacji (Tab. 73).

Tab. 72. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13/PPSV23 u osób w wieku ≥ 60 lat, wcześniej nie szczepionych przeciwko pneumokokom: nowozdiagnozowany przewlekły stan chorobowy 1. miesiąca po szczepieniu.

Badanie	Okres obserwacji	PCV20/placebo*			PCV13/PPSV23*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
Essink 2021	1 mies.	7	1461	0,5	6	1445	0,4	1,15 (0,39; 3,43) p=0,797	-
	6 mies.	34	1507	2,3	35	1490	2,3	0,96 (0,60; 1,53) p=0,865	-

* placebo lub szczepionka PPSV23 podawane były 1 mies. po podaniu odpowiednio PCV20 lub PCV13

4.7.1.7 Zgony

W badaniu Essink 2021 podczas 6 mies. obserwacji wystąpił jeden zgon w grupie osób w wieku ≥ 60 lat zaszczepionych PCV20, który nie był związany z przyjętym szczepieniem. Ryzyko względne wystąpienia zgonu nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami (Tab. 72).

Tab. 73. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13/PPSV23 u osób w wieku ≥ 60 lat, wcześniej nie szczepionych przeciwko pneumokokom: zgony w ciągu 6 mies. od szczepienia.

Badanie	PCV20/placebo			PCV13/PPSV23*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Essink 2021	1	1507	0,1	0	1490	0,0	2,97 (0,12; 72,76) p=0,505	-

* placebo lub szczepionka PPSV23 podawane były 1 mies. po podaniu odpowiednio PCV20 lub PCV13

4.7.1.8 Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych

W badaniu Essink 2021 odsetek osób w wieku ≥ 60 lat, którzy przerwali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych był niewielki i wyniósł $<1\%$ zarówno w grupie szczepionej PCV20 jak i PCV13/PPSV23. Ryzyko względne przerwania badania z powodu zdarzenia niepożądanego nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami (Tab. 74).

Tab. 74. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13/PPSV23 u osób w wieku ≥ 60 lat, wcześniej nie szczepionych przeciwko pneumokokom: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 6 mies. od szczepienia.

Badanie	PCV20/placebo*			PCV13/PPSV23*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Essink 2021	11	1507	0,7	8	1490	0,5	1,36 (0,55; 3,37) p=0,507	-

* placebo lub szczepionka PPSV23 podawane były 1 mies. po podaniu odpowiednio PCV20 lub PCV13

4.7.1.9 Zdarzenia niepożądane w miejscu podania szczepionki

W badaniu Essink 2021 zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji raportowano w okresie 10 dni od podania szczepionki. W populacji osób w wieku ≥ 60 lat zaszczepionych PCV20 częstość występowania zaczerwienienia, opuchnięcia w miejscu iniekcji i bólu w miejscu iniekcji nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu z osobami zaszczepionymi PCV13. Większość reakcji niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia zarówno w grupie PCV20, jak i PCV13 była łagodna lub umiarkowana (Tab. 75).

Tab. 75. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 60 lat, wcześniej nie szczepionych przeciwko pneumokokom: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, w okresie 10 dni po szczepieniu.

Zdarzenie niepożądane	PCV20*			PCV13*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji								
Jakiegokolwiek stopnia	110	1505	7,3	92	1483	6,2	1,18 (0,90; 1,54) p=0,230	-
Łagodne	56	1505	3,7	56	1483	3,8	0,99 (0,69; 1,42) p=0,937	-
Umiarkowane	42	1505	2,8	33	1483	2,2	1,25 (0,80; 1,97) p=0,324	-
O dużym nasileniu	12	1505	0,8	3	1483	0,2	3,94 (1,11; 13,94) p=0,033	-
Opuchnięcie w miejscu iniekcji								
Jakiegokolwiek stopnia	113	1505	7,5	119	1483	8,0	0,94 (0,73; 1,20) p=0,598	-
Łagodne	72	1505	4,8	73	1483	4,9	0,97 (0,71; 1,34) p=0,860	-
Umiarkowane	36	1505	2,4	42	1483	2,8	0,84 (0,54; 1,31) p=0,451	-
O dużym nasileniu	5	1505	0,3	4	1483	0,3	1,23 (0,33; 4,58) p=0,756	-
Ból w miejscu iniekcji								
Jakiegokolwiek stopnia	834	1505	55,4	802	1483	54,1	1,02 (0,96; 1,09) p=0,463	-
Łagodne	682	1505	45,3	661	1483	44,6	1,02 (0,94; 1,10) p=0,683	-
Umiarkowane	149	1505	9,9	136	1483	9,2	1,08 (0,87; 1,35) p=0,497	-
O dużym nasileniu	3	1505	0,2	4	1483	0,3	0,74 (0,17; 3,30) p=0,692	-

* na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT03760146

4.7.1.10 Uogólnione zdarzenia niepożądane

W badaniu Essink 2021 uogólnione zdarzenia niepożądane raportowano w okresie 7 dni od podania szczepionki. W populacji osób w wieku ≥ 60 lat zaszczepionych PCV20 częstość występowania gorączki, zmęczenia, bólu głowy, bólu mięśni i bólu stawów nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu z osobami zaszczepionymi PCV13. Większość uogólnionych zdarzeń niepożądanych zarówno w grupie PCV20, jak i PCV13 była łagodna lub umiarkowana (Tab. 76).

Tab. 76. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 60 lat, wcześniej nie szczepionych przeciwko pneumokokom: uogólnione zdarzenia niepożądane, w okresie 7 dni po szczepieniu.

Zdarzenie niepożądane	PCV20*			PCV13*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Gorączka								
$\geq 38,0$ °C	14	1505	0,9	12	1483	0,8	1,15 (0,53; 2,48) p=0,722	-
$\geq 38,0 - 38,4$ °C	5	1505	0,3	6	1483	0,4	0,82 (0,25; 2,68) p=0,744	-
$> 38,4 - 38,9$ °C	5	1505	0,3	3	1483	0,2	1,64 (0,39; 6,86) p=0,496	-
$>38,9 - 40,0$ °C	0	1505	0	0	1483	0	-	-
$>40,0$ °C	5	1505	0,3	3	1483	0,2	1,64 (0,39; 6,86) p=0,496	-
Zmęczenie								
Jakiegokolwiek stopnia	455	1505	30,2	455	1483	30,7	0,99 (0,88; 1,10) p=0,790	-
Łagodne	242	1505	16,1	260	1483	17,5	0,92 (0,78; 1,08) p=0,289	-
Umiarkowane	193	1505	12,8	176	1483	11,9	1,08 (0,89; 1,31) p=0,427	-
O dużym nasileniu	18	1505	1,2	18	1483	1,2	0,99 (0,51; 1,89) p=0,965	-
Ból głowy								
Jakiegokolwiek stopnia	324	1505	21,5	346	1483	23,3	0,92 (0,81; 1,05) p=0,238	-
Łagodny	233	1505	15,5	252	1483	17	0,91 (0,77; 1,07) p=0,263	-
Umiarkowany	81	1505	5,4	87	1483	5,9	0,92 (0,68; 1,23) p=0,566	-
O dużym nasileniu	11	1505	0,7	4	1483	0,3	2,71 (0,86; 8,49) p=0,087	-
Ból mięśni								
Jakiegokolwiek stopnia	588	1505	39,1	553	1483	37,3	1,05 (0,96; 1,15) p=0,317	-
Łagodny	435	1505	28,9	397	1483	26,8	1,08 (0,96; 1,21) p=0,194	-
Umiarkowany	147	1505	9,8	148	1483	10	0,98 (0,79; 1,22) p=0,846	-

Zdarzenie niepożądane	PCV20*			PCV13*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
O dużym nasileniu	6	1505	0,4	7	1483	0,5	0,84 (0,28; 2,51) p=0,761	-
Ból stawów								
Jakiegokolwiek stopnia	190	1505	12,6	203	1483	13,7	0,92 (0,77; 1,11) p=0,390	-
Łagodny	104	1505	6,9	105	1483	7,1	0,98 (0,75; 1,27) p=0,856	-
Umiarkowany	81	1505	5,4	93	1483	6,3	0,86 (0,64; 1,15) p=0,300	-
O dużym nasileniu	5	1505	0,3	3	1483	0,2	1,64 (0,39; 6,86) p=0,496	-

* na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT03760146

4.7.2 Populacja osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej szczepiona przeciwko pneumokokom

Na podstawie danych z badania Cannon 2021 przeprowadzono analizę bezpieczeństwa szczepionki PCV20 w porównaniu z PCV13 w populacji osób w wieku ≥ 65 lat zaszczepionych wcześniej PPSV23 oraz z PPSV23 w populacji zaszczepionych wcześniej PCV13. Dodatkowo przedstawiono częstość zdarzeń niepożądanych w populacji osób zaszczepionych wcześniej PCV13 i PPSV23.

4.7.2.1 Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane

W populacji osób w wieku ≥ 65 lat zaszczepionych wcześniej PPSV23, ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych 1 mies. od szczepienia PCV20 w porównaniu ze szczepieniem PCV13 nie różniło się istotnie statystycznie (Tab. 77).

W populacji osób w wieku ≥ 65 lat zaszczepionych wcześniej PCV13, ryzyko względne wystąpienia analizowanego punktu końcowego było istotnie mniejsze w grupie PCV20 w porównaniu z PPSV23 (Tab. 78).

Częstość jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych w populacji osób w wieku ≥ 65 lat zaszczepionych wcześniej PCV13 i PPSV23, po szczepieniu PCV20 była na poziomie 10,4% (Tab. 79).

Tab. 77. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PPSV23: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca po szczepieniu.

Badanie	PPSV23/PCV20			PPSV23/PCV13			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Cannon 2021	19	253	7,5	11	122	9,0	0,83 (0,41; 1,69) p=0,614	-

Tab. 78. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PPSV23 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca po szczepieniu.

Badanie	PCV13/PCV20			PCV13/PPSV23			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Cannon 2021	12	246	4,9	14	127	11,0	0,44 (0,21; 0,93) p=0,031	-0,06 (-0,12; 0,00) p=0,047

Tab. 79. Bezpieczeństwo PCV20 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13 i PPSV23: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca po szczepieniu.

Badanie	PCV13/PCV20		
	n	N	%
Cannon 2021	13	125	10,4

4.7.2.2 Zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem

W populacji osób w wieku ≥ 65 lat zaszczepionych wcześniej PPSV23, ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą PCV20 a PCV13 (Tab. 80).

Podobnie w populacji osób zaszczepionych wcześniej PCV13 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą PCV20 a PPSV23 w zakresie ryzyka wystąpienia analizowanego punktu końcowego (Tab. 81).

U osób w wieku ≥ 65 zaszczepionych wcześniej PCV13 i PPSV23, w okresie miesiąca od podania PCV20 nie odnotowano zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem (Tab. 82).

Tab. 80. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PPSV23: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem w okresie 1 mies. po szczepieniu.

Badanie	PPSV23/PCV20			PPSV23/PCV13			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Cannon 2021	1	253	0,4	0	122	0	1,45 (0,06; 35,41) p=0,819	-

Tab. 81. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PPSV23 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem w okresie 1 mies. po szczepieniu.

Badanie	PCV13/PCV20			PCV13/PPSV23			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Cannon 2021	4	246	1,6	3	127	2,4	0,69 (0,16; 3,03) p=0,621	-

Tab. 82. Bezpieczeństwo PCV20 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13 i PPSV23: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem w okresie 1 mies. po szczepieniu.

Badanie	PCV13/PPSV23/PCV20		
	n	N	%
Cannon 2021	0	125	0

4.7.2.3 Poważne zdarzenia niepożądane

Ryzyko względne wystąpienia poważnych (ang. *severe*) zdarzeń niepożądanych w okresie 1 mies. od szczepienia, nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą PCV20 a PCV13 w populacji osób w wieku ≥ 65 lat zaszczepionych wcześniej PPSV23 (Tab. 83).

Podobnie w populacji osób zaszczepionych wcześniej PCV13 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą PCV20 a PPSV23 w zakresie ryzyka wystąpienia analizowanego punktu końcowego (Tab. 84).

U osób w wieku ≥ 65 zaszczepionych wcześniej PCV13 i PPSV23, w okresie miesiąca od podania PCV20 nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych (Tab. 85).

Tab. 83. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PPSV23: poważne zdarzenia niepożądane w okresie 1 mies. po szczepieniu.

Badanie	PPSV23/PCV20			PPSV23/PCV13			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Cannon 2021	2	253	0,8	2	122	1,6	0,48 (0,07; 3,38) p=0,463	-

Tab. 84. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PPSV23 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13: poważne zdarzenia niepożądane w okresie 1 mies. po szczepieniu.

Badanie	PCV13/PCV20			PCV13/PPSV23			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Cannon 2021	4	246	1,6	3	127	2,4	0,69 (0,16; 3,03) p=0,621	-

Tab. 85. Bezpieczeństwo PCV20 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13 i PPSV23: poważne zdarzenia niepożądane w okresie 1 mies. po szczepieniu.

Badanie	PCV13/PPSV23/PCV20		
	n	N	%
Cannon 2021	0	125	0

4.7.2.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

W populacji osób w wieku ≥ 65 lat zaszczepionych wcześniej PPSV23, ryzyko względne wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events*) w okresie 6 mies. od szczepienia nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą PCV20 a PCV13 (Tab. 86).

Podobnie w populacji osób zaszczepionych wcześniej PCV13 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą PCV20 a PPSV23 w zakresie ryzyka względnego wystąpienia SAE (Tab. 87).

U osób w wieku ≥ 65 zaszczepionych wcześniej PCV13 i PPSV23, w okresie 6 mies. od podania PCV20 częstość SAE wyniosła 1,6% (Tab. 88).

Tab. 86. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PPSV23: ciężkie zdarzenia niepożądane (ASE) w okresie 6 mies. po szczepieniu.

Badanie	PPSV23/PCV20			PPSV23/PCV13			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Cannon 2021	2	253	0,8	2	122	1,6	0,48 (0,07; 3,38) p=0,463	-

Tab. 87. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PPSV23 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13: ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) w okresie 6 mies. po szczepieniu.

Badanie	PCV13/PCV20			PCV13/PPSV23			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Cannon 2021	6	246	2,4	2	127	1,6	1,55 (0,32; 7,56) p=0,589	-

Tab. 88. Bezpieczeństwo PCV20 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13 i PPSV23: ciężkie zdarzenia niepożądane w okresie 6 mies. po szczepieniu.

Badanie	PCV13/PPSV23/PCV20		
	n	N	%
Cannon 2021	2	125	1,6

4.7.2.5 Nowozdiagnozowane przewlekłe stany chorobowe

W populacji osób w wieku ≥ 65 lat zaszczepionych wcześniej PPSV23, ryzyko względne wystąpienia nowozdiagnozowanych przewlekłych stanów chorobowych (ang. *newly diagnosed chronic medical condition*, NDCMC) w okresie 6 mies. od szczepienia nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą PCV20 a PCV13 (Tab. 89).

Podobnie w populacji osób zaszczepionych wcześniej PCV13 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą PCV20 a PPSV23 w zakresie ryzyka wystąpienia analizowanego punktu końcowego (Tab. 90).

U osób w wieku ≥ 65 zaszczepionych wcześniej PCV13 i PPSV23, w okresie 6 mies. od podania PCV20 częstość nowozdiagnozowanych przewlekłych stanów chorobowych wyniosła 4,0% (Tab. 91).

Tab. 89. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PPSV23: nowozdiagnozowane przewlekłe stany chorobowe (NDCMC) w okresie 6 mies. po szczepieniu.

Badanie	PPSV23/PCV20			PPSV23/PCV13			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Cannon 2021	5	253	2	1	122	0,8	2,41 (0,28; 20,41) p=0,419	-

Tab. 90. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PPSV23 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13: nowozdiagnozowane przewlekłe stany chorobowe (NDCMC) w okresie 6 mies. po szczepieniu.

Badanie	PCV13/PCV20			PCV13/PPSV23			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Cannon 2021	7	246	2,8	3	127	2,4	1,20 (0,32; 4,58) p=0,785	-

Tab. 91. Bezpieczeństwo PCV20 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13 i PPSV23: nowozdiagnozowane przewlekłe stany chorobowe (NDCMC) w okresie 6 mies. po szczepieniu.

Badanie	PCV13/PPSV23/PCV20		
	n	N	%
Cannon 2021	5	125	4,0

4.7.2.6 Zdarzenia niepożądane w miejscu podania szczepionki

W populacji osób w wieku ≥ 65 zaszczepionych wcześniej PPSV23, częstość zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji (zaczernienia, opuchnięcia i bólu w miejscu iniekcji), które wystąpiły w okresie 10 dni od podania szczepionek, nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupą PCV20 a PCV13 (Tab. 92).

W populacji osób w wieku ≥ 65 zaszczepionych wcześniej PCV13, częstość zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji, które wystąpiły w okresie 10 dni od podania szczepionek, nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupą PCV20 a PPSV23 (Tab. 93).

W populacji osób w wieku ≥ 65 lat zaszczepionych wcześniej PCV13 i PPSV23, częstość poszczególnych zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji po podaniu PCV20 była na podobnym poziomie co w populacji osób szczepionych tylko PCV13 lub PPSV23. Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji były o łagodnym i umiarkowanym nasileniu (Tab. 94).

Tab. 92. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PPSV23: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, w okresie 10 dni po szczepieniu.

Zdarzenie niepożądane	PPSV23/PCV20*			PPSV23/PCV13*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Zaczernienie w miejscu iniekcji								
Jakiegokolwiek stopnia	20	253	7,9	3	121	2,5	3,19 (0,97; 10,52) p=0,057	-
Łagodne	9	253	3,6	2	121	1,7	2,15 (0,47; 9,81) p=0,322	-
Umiarkowane	8	253	3,2	1	121	0,8	3,83 (0,48; 30,25) p=0,203	-
Silne	3	253	1,2	0	121	0,0	3,36 (0,18; 64,58) p=0,421	-
Opuchnięcie w miejscu iniekcji								
Jakiegokolwiek stopnia	25	253	9,9	8	121	6,6	1,49 (0,69; 3,22) p=0,304	-
Łagodne	13	253	5,1	8	121	6,6	0,78 (0,33; 1,83) p=0,563	-
Umiarkowane	9	253	3,6	0	121	0,0	9,13 (0,54; 155,52) p=0,126	-
Silne	3	253	1,2	0	121	0,0	3,36 (0,18; 64,58) p=0,421	-
Ból w miejscu iniekcji								
Jakiegokolwiek stopnia	127	253	50,2	52	121	43,0	1,17 (0,92; 1,48) p=0,203	-
Łagodne	116	253	45,8	47	121	38,8	1,18 (0,91; 1,53) p=0,212	-

Zdarzenie niepożądane	PPSV23/PCV20*			PPSV23/PCV13*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Umiarkowane	11	253	4,3	4	121	3,3	1,32 (0,43; 4,05) p=0,633	-
Silne	0	253	0	1	121	0,8	0,16 (0,01; 3,90) p=0,261	-

* na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT03835975

Tab. 93. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PPSV23 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, w okresie 10 dni po szczepieniu.

Zdarzenie niepożądane	PCV13/PCV20*			PCV13/PPSV23*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji								
Jakiegokolwiek stopnia	21	245	8,6	16	126	12,7	0,68 (0,37; 1,25) p=0,210	-
Łagodne	7	245	2,9	6	126	4,8	0,60 (0,21; 1,75) p=0,349	-
Umiarkowane	13	245	5,3	9	126	7,1	0,74 (0,33; 1,69) p=0,479	-
Silne	1	245	0,4	1	126	0,8	0,51 (0,03; 8,15) p=0,637	-
Opuchnięcie w miejscu iniekcji								
Jakiegokolwiek stopnia	23	245	9,4	18	126	14,3	0,66 (0,37; 1,17) p=0,155	-
Łagodne	14	245	5,7	8	126	6,3	0,90 (0,39; 2,09) p=0,806	-
Umiarkowane	9	245	3,7	9	126	7,1	0,51 (0,21; 1,26) p=0,147	-
Silne	0	245	0	1	126	0,8	0,17 (0,01; 4,19) p=0,280	-
Ból w miejscu iniekcji								
Jakiegokolwiek stopnia	150	245	61,2	71	126	56,3	1,09 (0,90; 1,30) p=0,375	-
Łagodne	134	245	54,7	51	126	40,5	1,35 (1,06; 1,72) p=0,014	-
Umiarkowane	15	245	6,1	18	126	14,3	0,43 (0,22; 0,82) p=0,011	-
Silne	1	245	0,4	2	126	1,6	0,26 (0,02; 2,81) p=0,266	-

* na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT03835975

Tab. 94. Bezpieczeństwo PCV20 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13 i PPSV23: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, w okresie 10 dni po szczepieniu.

Zdarzenie niepożądane	PCV13/PPSV23/PCV20*		
	n	N	%
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji			
Jakiegokolwiek stopnia	6	125	4,8
Łagodne	2	125	1,6
Umiarkowane	4	125	3,2
Silne	0	125	0

Zdarzenie niepożądane	PCV13/PPSV23/PCV20*		
	n	N	%
Opuchnięcie w miejscu iniekcji			
Jakiegokolwiek stopnia	5	125	4
Łagodne	2	125	1,6
Umiarkowane	3	125	2,4
Silne	0	125	0
Ból w miejscu iniekcji			
Jakiegokolwiek stopnia	66	125	52,8
Łagodne	59	125	47,2
Umiarkowane	7	125	5,6
Silne	0	125	0

* na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT03835975

4.7.2.7 Uogólnione zdarzenia niepożądane

W populacji osób w wieku ≥ 65 zaszczepionych wcześniej PPSV23, częstość uogólnionych zdarzeń niepożądanych (gorączki, zmęczenia, bólu głowy, bólu mięśni i bólu stawów), które wystąpiły w okresie 7 dni od podania szczepionek, nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupą PCV20 a PCV13 (Tab. 95).

W populacji osób w wieku ≥ 65 zaszczepionych wcześniej PCV13, częstość bólu głowy bez względu na stopień nasilenia oraz stopnia łagodnego, bólu mięśni bez względu na stopień nasilenia, które wystąpiły w okresie 7 dni od podania szczepionek, była statystycznie istotnie mniejsza w grupie PCV20 w porównaniu z PPSV23. W zakresie pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tab. 96).

W populacji osób w wieku ≥ 65 lat zaszczepionych wcześniej PCV13 i PPSV23, częstość poszczególnych uogólnionych zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji po podaniu PCV20 była na podobnym poziomie co w populacji osób szczepionych tylko PCV13 lub PPSV23. Nie odnotowano przypadków gorączki, a częstość pozostałych uogólnionych zdarzeń niepożądanych była łagodnego i umiarkowanego stopnia nasilenia (Tab. 97).

Tab. 95. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PPSV23: uogólnione zdarzenia niepożądane, w okresie 7 dni po szczepieniu.

Zdarzenie niepożądane	PPSV23/PCV20*			PPSV23/PCV13*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Gorączka								
$\geq 38,0$ °C	2	253	0,8	0	121	0,0	2,40 (0,12; 49,64) p=0,571	-
$\geq 38,0 - 38,4$ °C	2	253	0,8	0	121	0,0	2,40 (0,12; 49,64) p=0,571	-
$> 38,4 - 38,9$ °C	0	253	0	0	121	0,0	-	-
$>38,9 - 40,0$ °C	0	253	0	0	121	0,0	-	-
$>40,0$ °C	0	253	0	0	121	0,0	-	-
Zmęczenie								
Jakiegokolwiek stopnia	73	253	28,9	27	121	22,3	1,29 (0,88; 1,90) p=0,190	-

Zdarzenie niepożądane	PPSV23/PCV20*			PPSV23/PCV13*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Łagodne	45	253	17,8	12	121	9,9	1,79 (0,99; 3,26) p=0,056	-
Umiarkowane	28	253	11,1	12	121	9,9	1,12 (0,59; 2,12) p=0,737	-
Silne	0	253	0	3	121	2,5	0,07 (0,00; 1,32) p=0,076	-
Ból głowy								
Jakiegokolwiek stopnia	45	253	17,8	22	121	18,2	0,98 (0,62; 1,55) p=0,926	-
Łagodny	32	253	12,6	15	121	12,4	1,02 (0,57; 1,81) p=0,945	-
Umiarkowany	12	253	4,7	7	121	5,8	0,82 (0,33; 2,03) p=0,668	-
Silny	1	253	0,4	0	121	0,0	1,44 (0,06; 35,12) p=0,823	-
Ból mięśni								
Jakiegokolwiek stopnia	81	253	32,0	38	121	31,4	1,02 (0,74; 1,40) p=0,906	-
Łagodny	66	253	26,1	29	121	24,0	1,09 (0,74; 1,59) p=0,661	-
Umiarkowany	14	253	5,5	6	121	5,0	1,12 (0,44; 2,83) p=0,817	-
Silny	1	253	0,4	3	121	2,5	0,16 (0,02; 1,52) p=0,110	-
Ból stawów								
Jakiegokolwiek stopnia	17	253	6,7	13	121	10,7	0,63 (0,31; 1,25) p=0,182	-
Łagodny	12	253	4,7	6	121	5,0	0,96 (0,37; 2,49) p=0,927	-
Umiarkowany	5	253	2	6	121	5,0	0,40 (0,12; 1,28) p=0,122	-
Silny	0	253	0	1	121	0,8	0,16 (0,01; 3,90) p=0,261	-

* na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT03835975

Tab. 96. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PPSV23 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13: uogólnione zdarzenia niepożądane, w okresie 7dni po szczepieniu.

Zdarzenie niepożądane	PCV13/PCV20*			PCV13/PPSV23*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Gorączka								
$\geq 38,0$ °C	0	245	0	2	126	1,6	0,10 (0,00; 2,13) p=0,142	-
$\geq 38,0 - 38,4$ °C	0	245	0	1	126	0,8	0,17 (0,01; 4,19) p=0,280	-
$> 38,4 - 38,9$ °C	0	245	0	1	126	0,8	0,17 (0,01; 4,19) p=0,280	-
$>38,9 - 40,0$ °C	0	245	0	0	126	0,0	-	-
$>40,0$ °C	0	245	0	0	126	0,0	-	-
Zmęczenie								

Zdarzenie niepożądane	PCV13/PCV20*			PCV13/PPSV23*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Jakiegokolwiek stopnia	76	245	31	42	126	33,3	0,93 (0,68; 1,27) p=0,649	-
Łagodne	48	245	19,6	25	126	19,8	0,99 (0,64; 1,52) p=0,954	-
Umiarkowane	25	245	10,2	17	126	13,5	0,76 (0,42; 1,35) p=0,343	-
Silne	3	245	1,2	0	126	0,0	3,61 (0,19; 69,43) p=0,394	-
Ból głowy								
Jakiegokolwiek stopnia	33	245	13,5	27	126	21,4	0,63 (0,40; 1,00) p=0,048	-0,08 (-0,16; 0,00) p=0,062
Łagodny	24	245	9,8	26	126	20,6	0,47 (0,28; 0,79) p=0,004	-0,11 (-0,19; -0,03) p=0,008-
Umiarkowany	9	245	3,7	1	126	0,8	4,63 (0,59; 36,13) p=0,144	-
Silny	0	245	0	0	126	0,0	-	-
Ból mięśni								
Jakiegokolwiek stopnia	83	245	33,9	58	126	46,0	0,74 (0,57; 0,95) p=0,020	-0,12 (-0,23; -0,02) p=0,024
Łagodny	62	245	25,3	40	126	31,7	0,80 (0,57; 1,11) p=0,184	-
Umiarkowany	21	245	8,6	15	126	11,9	0,72 (0,38; 1,35) p=0,304	-
Silny	0	245	0	3	126	2,4	0,07 (0,00; 1,42) p=0,084	-
Ból stawów								
Jakiegokolwiek stopnia	29	245	11,8	20	126	15,9	0,75 (0,44; 1,26) p=0,276	-
Łagodny	19	245	7,8	13	126	10,3	0,75 (0,38; 1,47) p=0,405	-
Umiarkowany	10	245	4,1	7	126	5,6	0,73 (0,29; 1,88) p=0,521	-
Silny	0	245	0	0	126	0,0	0,10 (0,00; 2,13) p=0,142	-

* na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT03835975

Tab. 97. Bezpieczeństwo PCV20 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13 i PPSV23: uogólnione zdarzenia niepożądane, w okresie 7 dni po szczepieniu.

Zdarzenie niepożądane	PCV13/PPSV23/PCV20*		
	n	N	%
Gorączka			
$\geq 38,0$ °C	0	125	0
$\geq 38,0 - 38,4$ °C	0	125	0
$> 38,4 - 38,9$ °C	0	125	0
$>38,9 - 40,0$ °C	0	125	0
$>40,0$ °C	0	125	0
Zmęczenie			
Jakiegokolwiek stopnia	41	125	32,8

Zdarzenie niepożądane	PCV13/PPSV23/PCV20*		
	n	N	%
Łagodne	24	125	19,2
Umiarkowane	15	125	12,0
Silne	2	125	1,6
Ból głowy			
Jakiegokolwiek stopnia	24	125	19,2
Łagodny	16	125	12,8
Umiarkowany	7	125	5,6
Silny	1	125	0,8
Ból mięśni			
Jakiegokolwiek stopnia	47	125	37,6
Łagodny	35	125	28
Umiarkowany	11	125	8,8
Silny	1	125	0,8
Ból stawów			
Jakiegokolwiek stopnia	21	125	16,8
Łagodny	16	125	12,8
Umiarkowany	5	125	4,0
Silny	0	125	0

* na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT03835975

4.8 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

Do dnia 13.06.2022 na stronach EMA, FDA i URPL nie opublikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa szczepionki PCV20.

Szczepionka PCV20 (Apexxnar®) jest dodatkowo monitorowany przez EMA, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Bezpieczeństwo szczepionki PCV20 zostało ocenione w sześciu badaniach klinicznych, w których wzięło udział łącznie około 4 500 uczestników w wieku ≥ 18 lat oraz niemal 2 500 uczestników w grupach kontrolnych (ChPL Apexxnar). U uczestników w wieku ≥ 60 lat w badaniu 1007 (główne badanie kliniczne III fazy) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból w miejscu wstrzyknięcia (55,4%), ból mięśni (39,1%), zmęczenie (30,2%), ból głowy (21,5%) i ból stawów (12,6%). Działania te miały na ogół nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowały w ciągu kilku dni po szczepieniu. U uczestników w wieku ≥ 65 lat w badaniu III fazy 1006 z różnym statusem szczepienia przeciwko pneumokokom (zaszczepieni wcześniej PPSV23, PCV13 lub PCV13, a następnie PPSV23), najczęściej zgłaszane działania niepożądane występowały z podobną częstością jak u uczestników w wieku ≥ 60 lat, wcześniej nieszczepionych przeciwko pneumokokom. Nieznacznie częściej odnotowano występowanie bólu w miejscu wstrzyknięcia (61,2%) u uczestników, którzy otrzymywali wcześniej szczepionkę PCV13 oraz bólu stawów (16,8%) u uczestników, którzy otrzymywali wcześniej szczepionkę PCV13, a następnie PPSV23. W badaniach klinicznych profil bezpieczeństwa szczepionki PCV20 był podobny do

profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13, zawierającej 13 tych samych swoistych dla serotypów, koniugatów polisacharydów otoczkowych oraz te same substancje pomocnicze co szczepionka Apexxnar®. Nie zidentyfikowano żadnych nowych działań niepożądanych podczas stosowania PCV20 w porównaniu ze szczepionką PCV13 (ChPL Apexxnar).

Po wprowadzeniu do obrotu szczepionki PCV13 zgłaszano działania niepożądane, które również mogą wystąpić podczas stosowania PCV20. Działania te pochodzą ze zgłoszeń dobrowolnych w populacji o nieokreślonej wielkości. W związku z tym nie można wiarygodnie oszacować ich częstości ani ustalić dla wszystkich działań związku przyczynowo-skutkowego z ekspozycją na szczepionkę. Działania niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu PCV13 do obrotu dotyczą (ChPL Apexxnar):

- zaburzeń układu immunologicznego - reakcji anafilaktycznej/anafilaktoidalnej, w tym wstrząsu,
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej - rumienia wielopostaciowego,
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania - zapalenia skóry w miejscu podania szczepionki.

5 Ograniczenia

Ograniczeniem analizy jest brak danych dotyczących skuteczności klinicznej PCV20 w zapobieganiu zakażeniom pneumokokowym we wnioskowanej populacji. Ponieważ wykazano skuteczność kliniczną szczepionki PCV13 (Prevenar 113®) w zapobieganiu pneumokokowemu PZP i IChP u osób w wieku ≥ 65 lat nie przeprowadzono badań skuteczności klinicznej szczepionki nowszej generacji, zawierającej 7 dodatkowych serotypów względem PCV13. Poza dodatkowymi pneumokokowymi antygenami polisacharydowymi skoniugowanymi z białkiem CRM197 charakterystycznymi dla 7 dodatkowych serotypów, szczepionka PCV20 zawiera te same substancje pomocnicze co szczepionka PCV13. Przeprowadzone badania kliniczne PCV20 dotyczyły określenia immunogenności, ocenianej za pomocą miana przeciwciał wobec serotypów szczepionkowych w teście aktywności opsonofagocytarnej (OPA). Miano przeciwciał teście OPA jest powszechnie stosowanym surogatem efektu ochronnego szczepionki. Miano OPA odzwierciedla aktywność przeciwciał i ich zdolność do opsonizacji i stymulowania fagocytozy, czyli indukowania mechanizmów immunologicznych, stanowiących główny mechanizm ochronny przed zakażeniem *S. pneumoniae* (Poolman 2010, Karyński 2010). W przeciwieństwie do badań immunogenności przeprowadzonych w populacji dzieci, w populacji dorosłych nie ustalono minimalnego stężenia przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym po szczepieniu (EMA 2022). Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne PCV20 miały więc na celu porównanie immunogenności z PCV13 dla 13 wspólnych serotypów i z PPSV23 dla dodatkowych 7 serotypów (wspólnych z PPSV23, jednak nie występujących w PCV13) - czyli szczepionek o udowodnionej skuteczności klinicznej w badanej populacji. Podejście to jest zgodne z wytycznymi EMA (EMA 2007, EMA 2022).

Kolejnym ograniczeniem dostępnych danych jest brak danych immunogenności PCV20 w populacji niezaszczepionych wcześniej przeciwko pneumokokom [REDACTED]. Włączone do analizy wyniki z badania Essink 2021 dotyczyły populacji w wieku ≥ 60 lat [REDACTED]. Niemiej liczebność włączonej populacji [REDACTED]. Do przeglądu włączono również badanie Cannon 2021, które dotyczyło populacji w wieku ≥ 65 lat wcześniej zaszczepionej przeciwko pneumokokom. Jest to ważna podgrupa pacjentów [REDACTED], ponieważ skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom (PCV13) jest dostępna na rynku dla osób dorosłych od kilku lat, a szczepionka polisacharydowa PPSV23 od kilkunastu. Jest więc prawdopodobne, że część osób [REDACTED] zwłaszcza w zaawansowanym wieku lub obciążona czynnikami ryzyka, w przeszłości otrzymała co najmniej jedno szczepienie przeciwko pneumokokom. Pewnym ograniczeniem badania Cannon 2021 może być brak ilościowego porównania immunogenności po szczepieniu PCV20 względem PCV13/PPSV23. Badanie nie zostało zaprojektowane do dokonania porównań immunogenności PCV20 z innymi szczepionkami (tj. pomiędzy kohortami A, B, C), a pierwszorzędnym punktem końcowym była ocena bezpieczeństwa. Autorzy badania Cannon 2021 przeprowadzili analizę opisową wyników immunogenności PCV20 w każdej badanej kohorcie, którą przytoczono w niniejszym opracowaniu.

Z uwagi na brak badań skuteczności klinicznej PCV20 do przeglądu włączono badane skuteczności klinicznej szczepienia PCV13 w porównaniu z szczepionką placebo przeciwko pneumokokom w populacji dorosłych w wieku ≥ 65 lat (badanie CAPiTA). Obserwowana skuteczność kliniczna PCV13 w badaniu klinicznym CAPiTA może różnić się w innych populacjach w zależności od charakterystyki epidemiologicznej serotypów szczepionkowych w danym

regionie. Badanie CAPiTA przeprowadzono w jednym kraju (Holandii), w jednorodnej populacji, w której zapadalność na chorobę pneumokokową była stosunkowo niska (Hak 2008). W Holandii od 2006 roku do powszechnego programu szczepień dzieci wprowadzono 7-walentną szczepionkę przeciw pneumokokom, a od 2011 roku - szczepionkę 10-walentną. W 2008 roku odnotowano około 68% przypadków IChP spowodowanych serotypami szczepionkowymi PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat (van Deursen 2012, Bonten 2015). Natomiast w roku 2013, gdy trwało badanie CAPiTA, odsetek IChP spowodowanych serotypami szczepionkowymi w populacji w wieku ≥ 65 lat spadł do poziomu 42%, co było wynikiem pośredniego wpływu szczepień przeciwko pneumokokom w populacji dzieci (Bonten 2015).

Dane dotyczące skuteczności szczepionki PCV13 w grupie umiarkowanego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae* pochodziły z analizy *post-hoc* badania CAPiTA, która miała charakter eksploacyjny. W analizie nie uwzględniono pacjentów z zaburzeniami odporności/immunosupresją, a więc z grupy wysokiego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae*, co było zgodne z kryteriami włączenia do badania CAPiTA. Należy podkreślić, że w ok. 41-tysięcznej populacji pacjentów z umiarkowanym ryzykiem wystąpiło ok. 83% (115/139) wszystkich epizodów pierwszego PZP, spowodowanego serotypami szczepionkowymi. Przemawia to za wiarygodnością oszacowania skuteczności szczepionki w tej podgrupie pacjentów, pomimo faktu, że przeprowadzono je w ramach analizy *post-hoc*.

W badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym na terenie Stanów Zjednoczonych (McLaughlin 2018), odsetek pacjentów zaszczepionych PCV13 w okresie badawczym był stosunkowo niski (około 14%). Niemniej jednak historię szczepień przeciw pneumokokom zebrano w rygorystyczny sposób, który wymagał dostępu do dokumentacji medycznej w celu weryfikacji statusu zaszczepienia. Ponadto wyszczepialność PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat odzwierciedla ówczesny stan zaszczepienia populacji w regionie, w którym przeprowadzono badanie. Według danych bazy ubezpieczeniowej pod koniec 2015 roku poziom zaszczepienia populacji w wieku ≥ 65 lat wyniósł od 15% do 20% (Black 2017). Podobnie w drugim z włączonych badań kliniczno-kontrolnych, przeprowadzonym we Włoszech (Prato 2018) odsetek pacjentów zaszczepionych PCV13 w regionie objętym badaniem był na poziomie 32% w populacji w wieku 65-75 lat oraz 10% w populacji pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Ponadto badanie to mogło być obarczone błędem selekcji pacjentów do badania. Rekrutacja do badania była niższa niż pierwotnie założona, tj. włączono jedynie ok. 30% pacjentów z potwierdzonym PZP, z założonej początkowo wielkości próby. Ponadto u około 18% pacjentów z potwierdzonym radiologicznie PZP nie było możliwe pobranie materiału biologicznego do określenia etiologii zakażenia, co mogło wpłynąć na niedoszacowanie przypadków o etiologii pneumokokowej.

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dwudziestowalentnej skoniugowanej, polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom - PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji dorosłych [REDACTED]. W analizie klinicznej zawarto również ocenę skuteczności klinicznej szczepionki trzynastowalentnej (PCV13, Prevenar 13®), która przedstawia skuteczność kliniczną i efektywność praktyczną szczepionki wobec 13 serotypów wspólnych z PCV20. Dodatkowo w analizie przedstawiono dostępne dane dotyczące skuteczności PCV20 i PCV13 w podgrupie osób w podwyższonym ryzyku zakażenia pneumokokami i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV20 (Apexxnar®) oraz odrębnie PCV13 (Prevenar 13®) w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją, spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook. Badania z grupą kontrolną z niższego poziomu wiarygodności oceniono wg skali NOS.

Dostępne dane dotyczące skuteczności szczepionki PCV20

Do dnia 13.06.2022 zidentyfikowano dwa randomizowane, kontrolowane badania kliniczne dotyczące porównania immunogenności szczepionki PCV20 z PCV13 i PPSV23 w którym dostępne były dane dotyczące populacji osób w wieku ≥ 60 lat nieszczepionych wcześniej przeciwko pneumokokom (Essink 2021) oraz badanie dotyczące populacji w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PPSV23, PCV13 lub PCV13 i PPSV23 (Cannon 2021). W badaniu Essink 2021 wyniki przedstawiono wyłącznie w kohorcie w wieku ≥ 60 lat [REDACTED]. W obu badaniach immunogenność szczepionki PCV20 oceniono na podstawie oceny miana przeciwciał wobec 20 serotypów zawartych w PCV20 w teście opsonofagocytozy (OPA, ang. *opsonophagocytic assay*), miesiąc po szczepieniu. Ponadto w badaniach oceniano krotność wzrostu miana OPA względem stanu początkowego oraz odsetek osób z ≥ 4 -krotnym wzrostem miana OPA przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym. W badaniach Essink 2021 i Cannon 2021 nie przedstawiono odrębnych wyników w podgrupie osób z czynnikami ryzyka. Badanie Essink 2021 charakteryzowało się wysoką jakością i niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane Handbook. Badanie Cannon 2021 było badaniem o wysokim ryzyku błędu systematycznego ze względu na brak zaślepienia badaczy i pacjentów oraz brak zaślepienia oceny efektów leczenia (oceny bezpieczeństwa). W zakresie pozostałych domen nie zidentyfikowano ryzyka błędu systematycznego w badaniu.

Nie zidentyfikowano randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych lub badań z niższego poziomu wiarygodności odnoszących się do skuteczności szczepionki PCV20 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej lub pneumokokowemu zapaleniu płuc we wnioskowanej populacji.

Dostępne dane dotyczące skuteczności szczepionki PCV20

Do dnia 13.06.2022 nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności PCV20 w populacji [REDACTED]. Jedynym odnalezionym badaniem klinicznym było randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne CAPiTA, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepionką placebo, w populacji osób w wieku ≥ 65 lat. **Wyniki badania CAPiTA dostarczają dowodów na skuteczność PCV13 w zapobieganiu IChP i pneumokokowemu PZP. Z tego powodu oczekuje się podobnej skuteczności PCV20 w zakresie 13 serotypów wspólnych dla obu szczepionek.** Badanie CAPiTA było badaniem wielośrodkowym, przeprowadzonym w Holandii, obejmującym łącznie 84 492 pacjentów w wieku 65 lat i starszych, bez stanów obniżających odporność, którzy nie byli wcześniej szczepieni przeciw pneumokokom. Czas obserwacji w badaniu wynosił średnio 3,97 lat. Badanie charakteryzowało się wysoką jakością i niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane Handbook. Dane dotyczące skuteczności szczepionki PCV13 w badaniu CAPiTA, w podgrupie pacjentów z umiarkowanymi czynnikami ryzyka zakażenia *S. pneumoniae* dostępne były w trzech analizach *post-hoc*: Suaya 2018, Gessner 2019b i Huijts 2017. Uczestnicy badania CAPiTA z grupy umiarkowanego ryzyka (ang. *at-risk*) zakażenia *S. pneumoniae*, tj. którzy zgłaszali występowanie chorób przewlekłych/czynników ryzyka (takich jak choroby serca, układu oddechowego, astma, cukrzyca wymagająca bądź nie leczenia insuliną, choroby wątroby, palący tytoń), stanowili około 49% włączonych pacjentów (N=41 385). Pierwszorzędownymi punktami końcowymi w badaniu CAPiTA była skuteczność szczepionki w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego, pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP), wywołanego przez serotypy szczepionkowe. W ramach drugorzędownego punktu końcowego oceniano skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego niebakteriemicznego/nieinwazyjnego zapalenia płuc oraz inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) wywołanej przez serotypy szczepionkowe.

W wyniku systematycznego przeglądu medycznych baz danych: Medline, Cochrane Library i Embase zidentyfikowano 2 retrospektywne badania kohortowe (III D; Hsiao 2022, Kolditz 2019) i 2 badania kliniczno-kontrolne (III E; McLaughlin 2018, Prato 2018), dotyczące efektywności praktycznej szczepionki PCV13. Trzy z włączonych badań dotyczyło populacji w wieku ≥ 65 lat. Do jednego z badań kohortowych włączano pacjentów w wieku ≥ 60 lat, jednak mediana wieku włączonych pacjentów wyniosła 75 lat. Włączone badania obserwacyjne charakteryzowały się wysoką jakością w skali NOS. Badanie Kolditz 2019 otrzymało 9/9 możliwych punktów, natomiast badanie Hsiao 2022 8/9 punktów w skali NOS. W badaniu Hsiao 2022 odjęto punkt za czynniki zakłócające w badaniu. Z kolei badania McLaughlin 2018 i Prato 2018 otrzymały odpowiednio 8 i 7 punktów. W obu badaniach odjęto punkt za czynniki zakłócające, a dodatkowo w badaniu Prato 2018 za dobór pacjentów. Rekrutacja pacjentów do badania Prato 2018 była niższa niż pierwotnie założona, tj. włączono jedynie ok. 30% pacjentów z potwierdzonym PZP, z założonej początkowo wielkości próby. Ponadto u około 18% pacjentów z potwierdzonym radiologicznie PZP nie było możliwe pobranie materiału biologicznego do określenia etiologii zakażenia, co mogło wpłynąć na niedoszacowanie przypadków o etiologii pneumokokowej. W badaniu kohortowym oceniono efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu PZP bez względu na etiologię, a w obu badaniach kliniczno-kontrolnych - efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanego przez serotypy szczepionkowe.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

6.2.1 Immunogenność szczepionki PCV20

Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat, niezaszczepionej w przeszłości przeciwko pneumokokom (Essink 2021, N=3009 w wieku ≥ 60 lat

Populacja ogólna włączona do badania

W badaniu Essink 2021 pierwszorzędnym punktem końcowym było wykazanie nie gorszej (ang. *noninferior*) odpowiedzi immunologicznej po podaniu PCV20 w porównaniu z PCV13 dla 13 wspólnych serotypów i w porównaniu z PPSV23 dla 7 dodatkowych serotypów (niezawartych w PCV13). Kryterium *noninferiority* stanowiło przekroczenie dolnej granicy dwustronnego 95% przedziału ufności dla stosunku średniej geometrycznej (GMT) miana OPA przeciwciał dla danego serotypu o $> 0,5$ w grupie badanej względem grupy kontrolnej (OPA GMT PCV20/ OPA GMT PCV13 lub PPSV23). W populacji pacjentów w wieku ≥ 60 lat w grupie szczepionej PCV20 kryterium *noninferiority* zostało spełnione dla wszystkich trzynastu wspólnych serotypów z PCV13. Kryterium to zostało spełnione również dla 6 z 7 dodatkowych serotypów wspólnych z PPSV23 (niezawartych w PCV13). Wyjątkiem był serotyp 8, dla którego stosunek miana przeciwciał OPA GMT w grupie PCV20 w porównaniu z grupą PPSV23 wyniósł 0,55, a dolna granica 95% przedziału ufności była $< 0,5$ (95% CI: 0,49; 0,62). Wyniki pozostałych punktów końcowych dotyczących immunogenności wykazały jednak, że szczepionka PCV20 powodowała silną odpowiedź przeciwko serotypowi 8 w zakresie podobnym jak wobec serotypów wspólnych z PCV13. Miesiąc po szczepieniu PCV20 następował 22-krotny wzrost wartości OPA GMT przeciwciał przeciwko serotypowi 8, a 77,8% osób miało ≥ 4 -krotny wzrost miana przeciwciał przeciwko temu serotypowi względem okresu przed szczepieniem (Essink 2021).

Wyniki analizy pozostałych punktów końcowych wskazują na podobną immunogenność PCV20 względem PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat. Miesiąc po szczepieniu PCV20 następował wzrost OPA GMT przeciwciał wobec serotypów wspólnych z PCV13 na poziomie od 4,8-raza do 34,3-raza (zależnie od konkretnego serotypu). Krotność wzrostu miana przeciwciał w grupie PCV20 w porównaniu z grupą PCV13 nie różniła się istotnie dla 5 z 13 serotypów PCV13, a dla 8 z 13 serotypów była statystycznie istotnie mniejsza. Odsetek osób z co najmniej 4-krotnym wzrostem OPA GMT przeciwciał wobec serotypów wspólnych z PCV13 po szczepieniu PCV20 był istotnie mniejszy dla 6 z 13 serotypów i istotnie większy dla 1 z 13 serotypów. Szczepienie PCV20 w porównaniu ze szczepionką PPSV23 indukowało mocniejszą odpowiedź immunologiczną względem 6 z 7 serotypów wspólnych z tą szczepionką. Krotność wzrostu OPA GMT oraz odsetek pacjentów z ≥ 4 -krotnym wzrostem OPA GMT przeciwciał wobec 6 z 7 dodatkowych serotypów był statystycznie istotnie większy w grupie szczepionej PCV20 względem grupy szczepionej PPSV23. Zarówno krotność wzrostu OPA GMT oraz odsetek osób z ≥ 4 -krotnym wzrostem OPA GMT przeciwciał wobec serotypu 8 był statystycznie istotnie mniejszy w grupie PCV20 w porównaniu z PPSV23.

Znaczenie kliniczne słabszej odpowiedzi immunologicznej na serotyp 8 po szczepieniu PCV20 nie jest znane. W oparciu o inne punkty końcowe, które dodatkowo charakteryzują odpowiedź immunologiczną na serotyp 8, oczekuje się że będzie ona na podobnym poziomie jak dla pozostałych serotypów. Miesiąc po szczepieniu PCV20 wskaźnik GMFR dla przeciwciał przeciwko serotypowi 8 wyniósł 22,1, co jest w zakresie GMFR dla przeciwciał wobec 13

serotypów wspólnych z PCV13 (od 5,8 dla serotypu 3 do 42,6 dla serotypu 6A). Około 78% badanych osób osiągnęło co najmniej 4-krotny wzrost miana OPA przeciwciał przeciwko serotypowi 8, co również mieści się w zakresie odsetka osób z takim wzrostem przeciwciał przeciwko 13 serotypom wspólnym z PCV13 (od 54% dla serotypu 14 do 84% dla serotypu 6A). Mając więc na uwadze całość danych dotyczących immunogenności PCV20 wobec serotypu 8 i korzystne cechy szczepionki skoniugowanej (zdolność do wywoływania długotrwałej pamięci immunologicznej i indukcję silniejszej odpowiedzi immunologicznej po ponownym kontakcie z danym serotypem (de Velasco 1995; Henriksen 1997)) oczekuje się, że odpowiedź immunologiczna na ten serotyp będzie wystarczająca do zapewnienia skutecznej ochrony jak wobec pozostałych 19 serotypów, które spełniły założone kryterium *non-inferiority*.

Populacja z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka zakażenia pneumokokami

Sponsor badania przeprowadził dodatkową analizę eksploracyjną, przygotowaną *ad-hoc* na prośbę EMA, w której oszacowano immunogenność PCV20 w zależności od występowania czynników ryzyka w populacji włączonej do badania (EMA 2022, strona 52). Odsetek pacjentów z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka zakażenia pneumokokami w kohorcie w wieku ≥ 60 lat wyniósł 26,5% (758/2855). Szczepionka PCV20 miesiąc po szczepieniu w kohorcie osób w wieku ≥ 60 lat powodowała duży wzrost wartości OPA GMT przeciwciał wobec poszczególnych serotypów szczepionkowych względem wartości początkowej, bez względu na występowanie czynników ryzyka. Od około 50% do 80% pacjentów odpowiedziało na szczepienie PCV20 ≥ 4 -krotnym wzrostem miana OPA przeciwciał wobec serotypów szczepionkowych. Wartości OPA GMT przeciwciał wobec kilku serotypów były nieco niższe w populacji, u której występowały czynniki ryzyka niż w populacji zdrowej. Efekt ten zaobserwowano zarówno w grupie badanej, szczepionej PCV20, jak i grupie kontrolnej, szczepionej PCV13 i PPSV23. Nieco słabsza odpowiedź immunologiczna u osób z czynnikami ryzyka jest znana również dla PCV13. Podobnie jak w populacji ogólnej w wieku ≥ 60 lat, u osób z czynnikami ryzyka odpowiedź na serotyp 8 po szczepieniu PCV20 była słabsza (EMA 2022).

Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat, zaszczepionej w przeszłości przeciwko pneumokokom (Cannon 2021, N=875)

W badaniu Cannon 2021 oceniono immunogenność po szczepieniu PCV20 w kohortach pacjentów w wieku ≥ 65 lat różniących się przyjętą w przeszłości szczepieniem przeciwko pneumokokom: PPSV23, PCV13 lub PCV13 i PPSV23. Badanie nie zostało zaprojektowane do przeprowadzenia porównań immunogenności po szczepieniu PCV20 pomiędzy kohortami. Autorzy badania przeprowadzili analizę opisową wyników immunogenności szczepionki PCV20 w każdej kohorcie osobno.

We wszystkich badanych grupach, niezależnie od przyjętej wcześniej szczepionki przeciwko pneumokokom, miesiąc po szczepieniu PCV20 stwierdzono wzrost miana OPA GMT przeciwciał wobec wszystkich dwudziestu serotypów szczepionkowych.

Najsilniejsza odpowiedź na szczepienie PCV20 wystąpiła w populacji osób zaszczepionych wcześniej PCV13, a zakres wartości OPA GMT przeciwciał wobec serotypów szczepionkowych wyniósł od 54,3 dla serotypu 3 do 4156,5 dla serotypu 22F. U osób zaszczepionych wcześniej PPSV23 wartości OPA GMT wyniosły od 31,1 dla serotypu 3 do 2026,2 dla serotypu 33F. Wartości OPA GMT w grupie zaszczepionej wcześniej PCV13 i PPSV23 mieściły się w przedziale od 39,3 (serotyp 3) do 2717,8 (serotyp 22F).

Odpowiedź immunologiczna na szczepienie PCV20 wobec 13 serotypów wspólnych z PCV13 była najsilniejsza w populacji zaszczepionej wcześniej PCV13. Różnice w wartościach OPA GMT przeciwciał w poszczególnych kohortach pacjentów były jednak niewielkie. Krotność wzrostu OPA GMT przeciwciał wobec 13 serotypów wspólnych z PCV13 po szczepieniu PCV20 wzrosła względem wartości początkowej od 2,3-raza do 9,3-raza w grupie zaszczepionych PCV13, od 1,8-raza do 12,6-raza w grupie zaszczepionych PPSV23 (odpowiednio dla serotypów 33F i 6A) i od 1,6-raza do 6,5-raza w grupie zaszczepionych PCV13 oraz PPSV23 (odpowiednio dla serotypów 7F i 6A). Zaznaczyć należy, że wcześniejsze szczepienie miało wpływ na wyjściowy poziom przeciwciał wobec serotypów zawartych w PCV13 był liczbowo najwyższy u osób zaszczepionych PCV13 i PPSV23, następnie u osób zaszczepionych wyłącznie PCV13 i najniższy u osób zaszczepionych tylko PPSV23 (Cannon 2021).

Odpowiedź immunologiczna po szczepieniu PCV20 na siedem dodatkowych serotypów była najsilniejsza w grupie osób zaszczepionych wcześniej PCV13, a więc tych które nie miały wcześniej kontaktu z tymi serotypami. W populacji zaszczepionej wcześniej PCV13 wartość OPA GMT przeciwciał wobec siedmiu dodatkowych serotypów wzrosła, w zależności od serotypu, o od 5,4-raza do 66,9-raza względem wartości początkowej (33F i 22F), podczas gdy w grupie zaszczepionych wcześniej PPSV23 od 1,8-raza do 11,1-raza (33F i 22F), a w grupie zaszczepionej wcześniej PCV13 i PPSV23 od 1,8-raza do 9,8-raza (33F i 22F). Podobnie w populacji zaszczepionej wcześniej PCV13 odsetek osób ze wzrostem miana OPA przeciwciał wobec siedmiu dodatkowych serotypów miesiąc po szczepieniu PCV20 był wyższy (od 53,6% do 83,2%) niż u osób zaszczepionych wcześniej PPSV23 (od 18,7% do 57,0%) lub PCV13 i PPSV23 (od 19,2% do 54,8%).

6.2.2 Bezpieczeństwo szczepionki PCV20

Bezpieczeństwo PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat, niezaszczepionej w przeszłości przeciwko pneumokokom (Essink 2021, N=3009 w wieku ≥ 60 lat)

Bezpieczeństwo szczepionki PCV20 w populacji osób w wieku ≥ 60 lat, niezaszczepionych wcześniej przeciwko pneumokokom, nie różniło się istotnie statystycznie w porównaniu z podaniem sekwencyjnym szczepionek PCV13 i PPSV23 szczepionką PCV13/PPSV23 w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych. W trakcie 6-miesięcznej obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą PCV20 a grupą zaszczepioną PCV13/PPSV23 w zakresie ryzyka względnego wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), nowozdiagnozowanych przewlekłych stanów chorobowych, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych. W czasie 1 mies. od szczepienia częstość występowania jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w grupie PCV20 nie różniła się istotnie statystycznie względem grupy PCV13.

W okresie 10 dni od padania PCV20 u zaszczepionych osób odnotowywano łagodne do umiarkowanych reakcje miejscowe (zaczerwienienia, opuchnięcia i bólu w miejscu iniekcji). Ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych w miejscu podania szczepionki nie różniło się istotnie pomiędzy grupą PCV20 a grupą PCV13. Najczęstszym był ból w miejscu podania szczepionki, który wystąpił u 55,4% osób zaszczepionych PCV20. Zaczerwienienie w miejscu iniekcji oraz opuchnięcie w miejscu iniekcji po szczepieniu PCV20 występowało z dużo mniejszą częstością wynoszącą odpowiednio 7,3% i 7,5%.

W zakresie uogólnionych zdarzeń niepożądanych (gorączki, zmęczenia, bólu głowy, bólu mięśni i bólu stawów) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy PCV20 a PCV13 w okresie 7 dni od szczepienia. Większość uogólnionych zdarzeń niepożądanych była o łagodnym i umiarkowanym nasileniu zarówno w grupie zaszczepionych PCV20, jak i PCV13. W okresie 7 dni od szczepienia PCV20 najczęściej odnotowywanym uogólnionym zdarzeniem niepożądającym był ból mięśni jakiegokolwiek stopnia, który wystąpił u 39,1% zaszczepionych. Najrzadziej odnotowywana była gorączka, która wystąpiła u 0,9% zaszczepionych PCV20.

Bezpieczeństwo PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat, zaszczepionej w przeszłości przeciwko pneumokokom (Cannon 2021, N=875)

W populacji osób w wieku ≥ 65 roku życia zaszczepionych wcześniej przeciwko pneumokokom profil bezpieczeństwa PCV20 był podobny jak w populacji osób w wieku ≥ 60 lat wcześniej niezaszczepionych przeciwko pneumokokom. Ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 1 mies. od przyjęcia PCV20 nie różniło się istotnie statystycznie względem osób zaszczepionych PCV13 lub PPSV23. Częstość zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem PCV20 była niska i wyniosła 1,6% zaszczepionych wcześniej PCV13 i 0,4% w grupie zaszczepionych wcześniej PPSV23. W grupie osób w wieku ≥ 65 lat, które w przeszłości otrzymały PCV13 i PPSV23, nie odnotowano zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem w okresie 1 mies. od szczepienia PCV20.

Ryzyko względne wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz nowozdiagnozowanych przewlekłych stanów chorobowych nie różniło się istotnie pomiędzy grupami zaszczepionymi PCV20 a grupami kontrolnymi, zaszczepionymi PCV13 lub PPSV23 w okresie 6-mies. obserwacji.

Częstość zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji (zaczerwienienia, opuchnięcia i bólu w miejscu iniekcji), które wystąpiły w okresie 10 dni od podania szczepionek, nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupą PCV20 a grupami kontrolnymi. Po szczepieniu PCV20 najczęściej odnotowywany był ból w miejscu iniekcji, który wystąpił u 50,2% osób zaszczepionych wcześniej PPSV23, 61,2% osób zaszczepionych wcześniej PCV13 i 52,8% osób zaszczepionych PCV13 i PPSV23.

Częstość uogólnionych zdarzeń niepożądanych (gorączki, zmęczenia, bólu głowy, bólu mięśni i bólu stawów) była podobna zarówno w grupach zaszczepionych PCV20, jak i grupie zaszczepionych PCV13 i grupie zaszczepionych PPSV23. Jedynym wyjątkiem był ból mięśni jakiegokolwiek stopnia, który był istotnie mniejszy po szczepieniu PCV20 w porównaniu z PPSV23 w grupie pacjentów wcześniej zaszczepionych PCV13 (RR=0,74; 95%CI: 0,57; 0,95; p=0,020).

6.2.3 Skuteczność kliniczna PCV13

Skuteczność PCV13 w ogólnej populacji badania CAPiTA (N=84 492)

W populacji ogólnej w wieku ≥ 65 lat skuteczność kliniczna PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc spowodowanego serotypami szczepionkowymi w analizie *per-protocol* wyniosła 45,6% (95% CI: 21,82; 62,49), a nieinwazyjnému PZP spowodowanym serotypami szczepionkowymi: 45,0% (95% CI: 14,2; 65,30). Szczepienie PCV13 w populacji *per-protocol* wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania pierwszych epizodów PZP spowodowanego jakimkolwiek serotypem *S. pneumoniae*, a skuteczność

ochronna szczepionki w tym zakresie wyniosła 30,6% (95% CI: 9,8; 46,7). W całym 4-letnim horyzoncie badania CAPiTA, szczepienie PCV13 względem szczepienia placebo powodowało istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania wszystkich przypadków PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi (75,05; 95%CI: 31,36; 92,67 w populacji *per-protocol*) oraz przypadków PZP bez bakteriemii/inwazyjnych (42,6%; 95% CI: 11,65; 63,26 w populacji *per-protocol*). Skuteczność PCV13 w zapobieganiu wszystkim epizodom pneumokokowego PZP, bez względu na serotyp wyniosła 28,9% (95% CI: 8,13; 45,07).

Wykazano, że szczepienie PCV13 w populacji mITT wiązało się z redukcją ryzyka względnego wystąpienia pierwszego i wszystkich epizodów klinicznego PZP, bez względu na przyczynę, o odpowiednio 7,3% (95% CI: -0,6; 14,6) i 8,1% (95% CI: 1,0; 14,6). Skuteczność ochronna PCV13 w zapobieganiu pierwszemu i wszystkim epizodom radiologicznie potwierdzonego PZP, bez względu na przyczynę, wyniosła odpowiednio 5,1% i 6,7%, przy czym różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Szczepionka PCV13 skutecznie zapobiegała IChP w populacji osób w wieku ≥ 65 lat. Szczepienie PCV13 w populacji *per-protocol* wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem liczby IChP spowodowanej serotypami szczepionkowymi i bez względu na serotyp w porównaniu z szczepionką placebo, o odpowiednio 75,0% (95% CI: 41,4; 90,8) i 51,8% (95% CI: 22,4; 70,7). Jednocześnie skuteczność ochronna PCV13 w zapobieganiu przypadkom IChP spowodowanej serotypami nieszczepionkowym miała skuteczność ochronną na poziomie 32,14%, jednak różnica nie była istotna statystycznie względem szczepienia placebo.

Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji mITT była spójna z wynikami uzyskanymi w populacji *per-protocol*, przy czym punktowe wartości skuteczności były nieco niższe. Niższa skuteczność szczepionki w tej populacji prawdopodobnie wynikała z uwzględnienia pacjentów, u których w trakcie badania CAPiTA wystąpiło zaburzenie odporności/immunosupresja (N=82).

W badaniu CAPiTA wykazano, że przeżycie wolne od PZP i IChP spowodowanych serotypami szczepionkowymi było statystycznie istotnie większe ($p < 0,05$) w grupie osób zaszczepionych PCV13 w porównaniu z szczepionką placebo. Skuteczność szczepienia PCV13 w zapobieganiu pierwszo- i drugorzędowym punktom końcowym w badaniu CAPiTA pojawiała się wkrótce po zaszczepieniu i utrzymywała się na stałym poziomie przez cały czas trwania badania tj. 4 lata (Patterson 2016, Bonten 2015).

Nie wykazano, aby szczepionka PCV13 wykazywała istotną statystycznie skuteczność w zapobieganiu zgonom z powodu PZP lub IChP spowodowanych serotypami szczepionkowymi oraz bez względu na serotyp *S. pneumoniae*. Zaznaczyć należy, że liczba zgonów spowodowanych PZP lub IChP, odnotowanych w badaniu CAPiTA była zbyt niska (łącznie 17 zgonów) by określić miarodajną skuteczność PCV13 w tym zakresie, o czym świadczą szerokie przedziały ufności oszacowania.

Skuteczność PCV13 w podgrupie pacjentów umiarkowanego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae* (N=41 385).

Dane dotyczące skuteczności szczepionki PCV13 w zależności od występowania czynników ryzyka pochodziły z trzech analiz *post-hoc* badania CAPiTA: Suaya 2018, Gessner 2019b i Huijts 2017.

W analizach Suaya i wsp. (2018) i Gessner 2019b dostępne były dane dotyczące skuteczności szczepienia PCV13 w podgrupie pacjentów z umiarkowanego ryzyka (ang. *at-risk*) zakażenia

S. pneumoniae tj. z chorobami przewlekłymi/czynnikami ryzyka, takimi jak: chorobami serca, układu oddechowego, astmą, cukrzycą wymagającą bądź niewymagającą leczenia insuliną, z chorobami wątroby, palących tytoń. Uczestnicy badania CAPiTA z grupy umiarkowanego ryzyka (ang. *at-risk*) zakażenia *S. pneumoniae*, tj. którzy zgłaszali występowanie co najmniej jednej choroby przewlekłej/czynnika ryzyka, stanowili 49% włączonych pacjentów (N=41 385) (Suaya 2018).

Analiza Suaya 2018 wykazała, że PCV13 była skuteczna w zapobieganiu PZP o etiologii pneumokokowej oraz IChP w podgrupie pacjentów z umiarkowanym ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae*. W populacji per-protocol, skuteczność ochronna PCV13 w zapobieganiu pierwszemu i wszystkim epizodom PZP spowodowanym serotypami szczepionkowymi była na poziomie odpowiednio 40,3% (95% CI: 11,4; 60,2) i 36,5% (95% CI: 6,9; 57,1). W populacji mITT również wykazano istotną statystycznie przewagę PCV13 względem szczepienia placebo, przy czym skuteczność ochronna PCV13 dla obu punktów końcowych była na poziomie około 32%. Szczepienie PCV13 wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem epizodów pneumokokowego PZP, a skuteczność ochronna szczepionki wyniosła 22,5% (95% CI: 0,3; 39,8). Podobnie jak w ogólnej populacji badania CAPiTA, skuteczność PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanym serotypami szczepionkowymi w podgrupie pacjentów umiarkowanego ryzyka utrzymywała się przez cały 4-letni okres obserwacji.

W podgrupie pacjentów z umiarkowanym ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae*, częstość występowania potwierdzonego radiologicznie PZP, bez względu na etiologię nie różniło się istotnie statystycznie względem grupy kontrolnej. Istotną statystycznie przewagę PCV13 względem szczepienia placebo wykazano jedynie w zapobieganiu wszystkim epizodom potwierdzonym klinicznie PZP, bez względu na ich etiologię. Skuteczność ochronna PCV13 w tym zakresie wyniosła 8,4% (95% CI: 0,4; 15,8) ($p=0,01$). Podobną zależność obserwowano w ogólnej grupie pacjentów badania CAPiTA.

W analizie *post-hoc* dotyczącej danych z badania CAPiTA, Huijts i wsp. (2017a) zbadali wpływ chorób współistniejących (chorób serca, chorób układu oddechowego, cukrzycy i palenia tytoniu) na skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi PZP spowodowanego przez serotypy szczepionkowe. Wykazano, że występowanie cukrzycy modyfikowało istotnie efekt szczepienia ($p_{\text{interakcji}}=0,0020$), a skuteczność PCV13 w podgrupie z cukrzycą wyniosła 89,5% (95% CI: 65,5; 96,8). Niemniej jednak skuteczność ochronna PCV13 w zapobieganiu pierwszemu PZP spowodowanemu serotypami szczepionkowymi w populacji pacjentów z co najmniej jedną chorobą współistniejącą (w tym asplenią) była zbliżona do analizy Suaya i wsp. (2018) i wyniosła 45,3% (95% CI: 19,9; 62,6) (Huijts 2017a).

Szczepienie PCV13 w podgrupie pacjentów umiarkowanego ryzyka wiązało się z wysoką skutecznością zapobiegania chorobie inwazyjnej, która wyniosła 76,9% (95% CI: 42,7; 92,2) w zapobieganiu IChP spowodowanej serotypami szczepionkowymi i 51,0% (95% CI: 19,4; 70,9) w zapobieganiu IChP bez względu na serotyp *S. pneumoniae*. Szczepienie PCV13 nie wpływało na liczbę zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z grupą kontrolną (skuteczność bliska 0%).

Podsumowując, odnotowana skuteczność ochronna szczepionki PCV13 w badaniu CAPiTA w zakresie pierwszorzędowego i drugorzędowych punktów końcowych była nieco niższa wśród pacjentów w wieku ≥ 65 lat z czynnikami umiarkowanego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae* w porównaniu do pacjentów bez tych czynników, jednak istotna statystycznie względem szczepienia placebo.

Skuteczność PCV13 w zależności od grupy wiekowej, w ogólnej populacji badania CAPiTA.

W badaniu CAPiTA odnotowano spadek skuteczności szczepionki wraz z rosnącym wiekiem pacjenta. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu PZP wywołanemu przez serotypy szczepionkowe wynosiła VE=53% (95%CI: 24; 71) w grupie wiekowej 65-74 lat, VE=46% (95%CI: -4; 74) w grupie wiekowej 75-84 lat oraz VE=-100% (95%CI: -1156; 58) dla pacjentów w wieku 85 i więcej lat. Należy podkreślić, że populacja w wieku ≥ 85 lat stanowiła 3,5% całej populacji włączonej do badania CAPiTA, a badanie nie zostało zaprojektowane do oceny skuteczności PCV13 w zależności od wieku chorych.

van Werkhoven i wsp. (2015) przeprowadzili analizę modelową skuteczności ochronnej PCV13 w zapobieganiu PZP lub IChP spowodowanych serotypami szczepionkowymi, w której wykazano spadek skuteczności ochronnej PCV13 od 65% (95% CI: 38; 81) u pacjentów w wieku 65 lat do 40% (95% CI: 17; 56) u pacjentów w wieku 75 lat. Obserwowane różnice w skuteczności PCV13 w poszczególnych grupach wiekowych w badaniu CAPiTA mogą być związane ze zmniejszeniem aktywności układu immunologicznego wraz z wiekiem. W badaniach dotyczących 7-walentnej skoniugowanej szczepionki (PCV7) oraz 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom (PPSV23), odnotowano zmniejszenie odpowiedzi immunologicznej u osób powyżej 75 roku życia w porównaniu z osobami w wieku od 60 do 75 lat (Macintyre 2014). Inne związane z wiekiem zmiany w układzie odpornościowym, takie jak zmniejszona funkcja fagocytarna makrofagów, również mogą wyjaśniać obserwowany spadek skuteczności szczepionki pomimo braku obniżenia różnic w poziomie przeciwciał i zdolności przeciwciał do fagocytozy (Solana 2012). Podobne zależności zmniejszenia skuteczności u osób starszych obserwowano w przypadku innych szczepionek (Dbaiibo 2013, Vermeiren 2013).

Skuteczność PCV13 w zależności od statusu immunologicznego, w ogólnej populacji badania CAPiTA.

W trakcie badania CAPiTA, u 82 pacjentów wystąpienie pneumokokowe PZP lub IChP, było poprzedzone obniżeniem odporności/immunosupresją. Populację tych pacjentów włączano wyłącznie do analizy mITT. W dodatkowej analizie badania CAPiTA nie wykazano skuteczności ochronnej PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi w podgrupie osób z obniżoną odpornością/immunosupresją. W przypadku drugorzędowych punktów końcowych skuteczność PCV13 została wykazana, jednak nie potwierdzona statystycznie. Należy podkreślić, że badanie nie zostało zaprojektowane do wykazania różnicy w tej podgrupie pacjentów. Podgrupa ta była niewielka, a przedziały ufności oszacowania były szerokie. Ponadto pacjenci, u których wystąpił stan obniżonej odporności/immunosupresji po włączeniu do badania CAPiTA mogli różnić się od chorych, u których przyczyny zaburzenia odporności były znane i od dłuższego czasu kontrolowane za pomocą leczenia. Jednocześnie wykazano istotną statystycznie skuteczność PCV13 w zapobieganiu ww. punktem końcowym w populacji bez zaburzeń odporności, która była na poziomie odpowiadającej wynikom w ogólnej populacji z badania CAPiTA (Bonten 2015).

6.2.4 Efektywność szczepienia PCV13

W retrospektywnym badaniu kohortowym Hsiao 2022 wykazano, że w trakcie 3-letniej obserwacji efektywność praktyczna PCV13 u osób w wieku ≥ 65 lat w zapobieganiu pierwszemu epizodowi hospitalizacji z powodu PZP lub z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych, bez względu na ich etiologię wyniosła odpowiednio 10,0% (95%CI: 2,4; 17,0) i 9,4% (95%CI: 2,1; 16,1) (Hsiao 2022). Podobne wyniki uzyskano w badaniu kohortowym Kolditz 2019, w którym szczepienie PCV13 wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka bezwzględnego i względnego PZP bez względu na etiologię o odpowiednio 0,63% (95%CI: 0,07; 1,20) i 11,9% ($p=0,028$) w populacji osób w wieku ≥ 60 lat (mediana wieku osób włączonych do badania wyniosła 75 lat) w trakcie 3-letniej obserwacji. Kolditz i wsp. (2019) oszacowali, że liczba osób w wieku ≥ 60 lat potrzebna do zaszczepienia, która zapobiegnie wystąpieniu 1 przypadkowi PZP bez względu na etiologię, wynosi 159. Nie wykazano wpływu szczepienia PCV13 na 30-dniową śmiertelność po PZP bez względu na etiologię. Jak wskazują autorzy badania, liczba zdarzeń w czasie 3-letniej obserwacji była zbyt niska, aby móc wyciągnąć wnioski dotyczące wpływu szczepienia PCV13 na śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny po zapaleniu płuc. Efektywność PCV13 w zapobieganiu PZP bez względu na etiologię względem osób niezaszczepionych była liczbowo wyższa w grupie wiekowej ≥ 80 lat (redukcja względna 11,0%) w porównaniu do grupy wiekowej 60-79 lat (7,7%), chociaż w obu podgrupach wynik nie był istotny statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną. Zarówno w badaniu Hsiao 2022, jak i Kolditz 2019 nie przedstawiono odrębnego oszacowania efektywności PCV13 w populacji pacjentów w podgrupie z czynnikami ryzyka zakażenia pneumokokami.

Wysokiej jakości badanie kliniczno-kontrolne, przeprowadzone na terenie Stanów Zjednoczonych, potwierdziło skuteczność PCV13 w zapobieganiu pneumokokowym PZP wymagającym hospitalizacji, spowodowanych serotypami szczepionkowym w populacji osób w wieku ≥ 65 lat z podwyższonym ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae* (McLaughlin 2018). Efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu zapaleniu płuc z powodu zakażenia serotypami szczepionkowymi wyniosła 72,8% (95% CI: 12,8%; 91,5%), natomiast w zapobieganiu PZP bez bakteriemii, spowodowanego serotypami szczepionkowymi, 70,1% (95% CI: 4,1; 90,7). Efektywność szczepienia PCV13 w warunkach rzeczywistej praktyki była więc wyższa względem skuteczności ochronnej szczepienia w warunkach randomizowanego badania klinicznego CAPiTA (45,6%; 95%CI: 21,82; 62,49; w zapobieganiu PZP spowodowanym serotypami pneumokokowymi oraz 45,0%; 95%CI: 14,2; 65,3; w zapobieganiu PZP spowodowanym serotypami szczepionkowymi bez bakteriemii/nieinwazyjnego). Do badania kliniczno-kontrolnego włączono pacjentów zarówno z umiarkowanym jak i wysokim ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae*. W badaniu McLaughlin 2018 87,9% pacjentów miało co najmniej jeden czynnik umiarkowanego lub wysokiego ryzyka choroby pneumokokowej, a 45,8% - co najmniej jeden czynnik wysokiego ryzyka. Natomiast do badania CAPiTA włączano pacjentów bez zaburzeń odporności/immunosupresji. Ponadto 35,4% pacjentów w badaniu McLaughlin 2018 było w wieku ≥ 80 lat (McLaughlin 2018), podczas gdy w badaniu CAPiTA 3,5% pacjentów było w wieku ≥ 85 lat (Bonten 2015). Tym samym populacja w badaniu McLaughlin 2018 była bardziej narażona na ryzyko zakażenia *S. pneumoniae* w porównaniu z populacją w badaniu CAPiTA.

W badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym w jednym z regionów Włoch, efektywność szczepionki w zapobieganiu PZP, niezależnie od serotypu *S. pneumoniae* oraz PZP wywołanemu serotypami szczepionkowymi wyniosła odpowiednio 34,6% (95%CI: -104,6%; 82,5%) oraz 40,1% (95%CI: -127,5%; 89,4%) wśród pacjentów z ≥ 1 współistniejącą chorobą

predysponującą do podwyższonego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae*. Prato i wsp. w analizie *post-hoc* wykazali, że efektywność PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu PZP bez względu na serotyp, nie wymagającego hospitalizacji, wyniosła ogółem 88,1% (95% CI: 4,2%; 98,5%) i 91,7% (95% CI: 13,1%; 99,2%) w warunkowej regresji logistycznej, kontrolującej występowanie chorób współistniejących. Należy podkreślić, że badanie to mogło być obarczone błędem selekcji pacjentów. Rekrutacja do badania była niższa niż pierwotnie założona, tj. włączono jedynie ok. 30% pacjentów z potwierdzonym PZP, z założonej początkowo wielkości próby. Ponadto u około 18% pacjentów z potwierdzonym radiologicznie PZP nie było możliwe pobranie materiału biologicznego do określenia etiologii zakażenia, co mogło wpłynąć na niedoszacowanie lub przeszacowanie przypadków o etiologii pneumokokowej.

6.3 Wyniki innych analiz

6.3.1 Metaanalizy i przeglądy systematyczne

Do dnia 13.06.2022 nie odnaleziono przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dwudziestodwuletniej szczepionki przeciw pneumokokom (PCV20, Apexxnar®). W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 opracowanie wtórne, które spełniało kryteria włączenia do przeglądu systematycznego (Berild 2020).

Przegląd systematyczny Berild 2020 został przeprowadzony na potrzeby norweskiego, duńskiego i szwedzkiego instytutu zdrowia publicznego w celu zaktualizowania dowodów dotyczących skuteczności szczepionek przeciw pneumokokom w zapobieganiu IChP oraz PZP w populacji osób starszych. Opracowanie wtórne dotyczyło skuteczności szczepień w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej oraz pneumokokowemu zapaleniu płuc u osób starszych, jednak odnosiło się do szerszej populacji, bez ograniczenia tylko do pacjentów będących w grupach ryzyka. W przeglądzie wykazano skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu zapaleniu płuc wywołanemu przez serotypy szczepionkowe. Analiza badań obserwacyjnych wskazuje na efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu zapaleniu płuc wywołanemu przez serotypy szczepionkowe w populacji w wieku ≥ 65 lat, wynoszącej od 38% (95%CI: -132; 89) w badaniu kohortowym przeprowadzonym na terenie Włoch do 71% (95%CI: 6; 91) w badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym na terenie Stanów Zjednoczonych (typu *test-negative design*, TND). Jak wskazują Berild i wsp. (2020), badanie przeprowadzone na terenie Włoch było niskiej jakości wg skali NOS, włączono w nim tylko 10% planowanej populacji, a rekrutację do badania przerwano przed zaplanowanym terminem. Ponadto w analizie efektywności nie uwzględniono czynników zakłócających. Badanie przeprowadzone na terenie Stanów Zjednoczonych zostało ocenione na badanie wysokiej jakości wg NOS. Niemniej jednak wyniki odnalezionych badań obserwacyjnych zawierają się w 95%-owych przedziale ufności skuteczności PCV13, obserwowanej w randomizowanym badaniu CAPiTA.

W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym na terenie Hiszpani (Vila-Corcoles 2018) nie wykazano żadnego efektu ochronnego szczepienia PCV13 w zapobieganiu zapalenia płuc powstałego z jakiegokolwiek przyczyny lub pneumokokowego zapalenia płuc w populacji w wieku ≥ 50 lat [REDACTED]. Należy mieć na uwadze istotne ograniczenia badania Vila-Corcoles 2018, w którym odsetek pacjentów zaszczepionych PCV13

wyniósł tylko 0,2%. Populacja zaszczepiona PCV13 była istotnie bardziej obciążona chorobami współistniejącymi w porównaniu do grupy kontrolnej (niezaszczepieni PCV13), w której 34% pacjentów stanowiła populacja z zaburzeniami odporności w porównaniu do 5,3% w grupie kontrolnej. Ponadto 27% pacjentów w grupie zaszczepionych PCV13 było w wieku 80 lat lub więcej w porównaniu do 16% w grupie kontrolnej (Vila-Corcoles 2018). Tym samym w badaniu Vila-Corcoles 2018 populacja zaszczepiona PCV13 nie była reprezentatywna dla populacji ogólnej i, co ważniejsze, istotnie różniła się względem grupy kontrolnej.

6.3.2 Skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanym serotypem 3

Opracowanie McLaughlin 2019 dotyczyło skuteczności szczepień PCV13 w zapobieganiu zakażeniom wywołanym przez serotyp 3 *S. pneumoniae*, w populacji osób w wieku ≥ 65 lat. Ocena skuteczności PCV13 w stosunku do serotypu 3 jest szczególnie ważna, ponieważ serotyp 3 odpowiada za znaczącą część zakażeń pneumokokowych w populacji dorosłych (McLaughlin 2019).

W wyniku systematycznego przeglądu bazy PubMed, zidentyfikowano i włączono 1 RCT (CapiTA) oraz 1 badanie kliniczno-kontrolne przeprowadzone na terenie Stanów Zjednoczonych (McLaughlin 2018). Dodatkowo do analizy włączono jedno nieopublikowane badanie kliniczno-kontrolne, przeprowadzone na terenie Argentyny, opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego (Lopardo 2018). We wszystkich ww. badaniach dostępne były dane dotyczące liczby PZP spowodowanych serotypem 3. W analizie grupę kontrolną stanowiły osoby z PZP spowodowanym serotypami nieszczepionkowymi (tj. niezawartymi w PCV13). Do analizy włączono łącznie dane 3 965 pacjentów ze wszystkich trzech badań.

Wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc, serotyp 3 został zidentyfikowany u 67 (1,7%) pacjentów, w tym u 29 z badania CapiTA, 27 z badania amerykańskiego oraz 11 z badania argentyńskiego. Przypadki z wykrytym serotypem 3 rzadziej dotyczyły pacjentów, którzy otrzymali szczepienie PCV13 (11/67, 16,4%) w porównaniu do kontroli (1108/3898, 28,4%). W celu skumulowania wyników z randomizowanego badania CapiTA z pozostałymi badaniami kliniczno-kontrolnymi, dane z badania CapiTA zostały tak ustrukturyzowane, aby odzwierciedlały badanie kliniczno-kontrolne. Skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanego serotypem 3, oszacowana na podstawie skumulowanych danych z trzech badań, wyniosła 52,5% (95%CI: 6,2; 75,9) (Tab. 98). Podobne wyniki otrzymano, gdy wagi dla każdego badania stanowiły odwrotności wariancji zamiast średniej ważonej (52,6%; 95%CI: 6,8; 75,9) lub jeśli wykluczono badanie nieopublikowane (53,6%; 95% CI: 95%CI: 6,7; 76,9).

Tab. 98. Efektywność PCV13 w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc, spowodowanego serotypem 3 *S. pneumoniae*, oszacowana na podstawie wyników z 3 badań (CAPiTA, McLaughlin 2019, Lopardo 2018).

Badanie	Państwo, w którym badanie było przeprowadzone	Przypadki PZP spowodowane serotypem 3 <i>S. pneumoniae</i>	Grupa kontrolna Przypadki PZP spowodowane przez serotypy nieszczepionkowe	Efektywność PCV13 % (95% CI)
		zaszczepieni PCV13/brak szczepienia PCV13		
CAPiTA*	Holandia	9/20	806/826	53,9 (-1,9; 79,1)
McLaughlin 2018	Stany Zjednoczone	2/25	285/1861	52,8 (-100; 88,9)
Lopardo 2018	Argentyna	0/11	17/283	100 (29,6 [†]) (-1145; 96,0)
Wynik skumulowany		11/56	1108/2790	52,5 (6,2; 75,9)

* wyrażone jako badanie typu *test-negative design* (TND),

† w badaniu Lopardo 2018 nie odnotowano żadnego przypadku PZP spowodowanego serotypem 3; wobec powyższego autorzy przyjęli korektę 0,5 zamiast 0 w grupie badanej, aby móc oszacować przedział ufności. Skuteczność szczepionki przy zastosowaniu ww. korekty wyniosła 29,6% (95% CI: -1145; 96,0).

6.3.3 Dodatkowe dane z innych badań obserwacyjnych

Badanie Lewnard 2021 było 3-letnim badaniem obserwacyjnym (IX 2016 - XII 2019), do którego włączono osoby objęte ubezpieczeniem zdrowotnym w Kaiser Permanente Southern California (KPSC, populacja około 4,7 mln osób) w Kalifornii w Stanach Zjednoczonych. Do badania włączano osoby w wieku ≥ 65 lat, które otrzymały PCV13 w sezonach 2016-2017, 2017-2018 lub 2018-2019, dla których dostępne były dane z 1 roku przed i po otrzymaniu szczepienia. Do badania zakwalifikowano 42 700 osób. Efektywność szczepienia PCV13 oceniono porównując częstość wystąpienia punktów końcowych po szczepieniu PCV13 względem okresu przed szczepieniem u tej samej osoby (ang. *self-matched analysis*). W analizie podstawowej oszacowano skorygowany współczynnik ryzyka (ang. *adjusted Hazard Ratio*, aHR) dla pierwszego rozpoznania zakażenia dolnych dróg oddechowych oraz pierwszego epizodu zapalenia płuc z jakiegokolwiek przyczyny po przyjęciu szczepienia PCV13 względem okresu przed szczepieniem. Do analizy wykorzystano modele proporcjonalnego ryzyka Coxa, uwzględniające wiek, status zaszczepienia przeciwko grypie oraz występowanie czynników ryzyka zakażenia pneumokokami. Efektywność szczepionki zdefiniowano jako $(1 - \text{aHR}) \times 100\%$. Spośród kohorty włączonej do badania 47,9% pacjentów było w wieku 65-69 lat. 55,9% nie miało zidentyfikowanych żadnych z czynników ryzyka choroby pneumokokowej wg *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP 2019). Pacjenci będący w podwyższonym ryzyku zakażenia pneumokokami wg ACIP (ang. *at risk*) stanowili 37,3% a pacjenci w wysokim ryzyku 6,8% (Lewnard 2021).

Efektywność szczepienia PCV13 w populacji ogólnej badania

W analizowanej kohorcie roczna częstość pierwszej infekcji dolnych dróg oddechowych przed i po szczepieniu PCV13 wyniosła odpowiednio 7,5 i 6,5 epizodów na 100 osobolat. Roczna częstość pierwszego zapalenia płuc przed i po otrzymaniu PCV13 wyniosła odpowiednio 5,3 i 4,5 epizodów na 100 osobolat. Punktowe oszacowanie częstości zarówno infekcji dolnych dróg oddechowych, jak i PZP z jakiegokolwiek przyczyny było mniejsze w populacji osób zaszczepionych PCV13 względem niezaszczepionych we wszystkich grupach wiekowych z wyjątkiem populacji w wieku ≥ 85 lat (Ryc. 8). Efektywność szczepienia PCV13 wyniosła

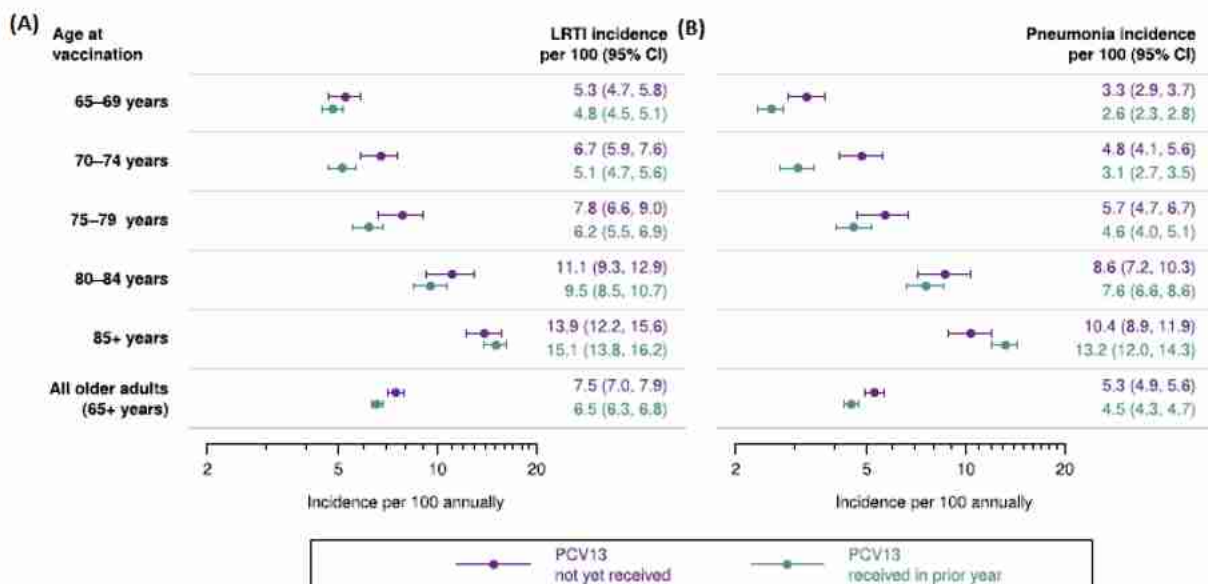
9,9% (95%CI: 1,1; 17,9) dla pierwszego epizodu infekcji dolnych dróg oddechowych, z jakiegokolwiek przyczyny, wymagających leczenia i 8,8% (95%CI: -0,2; 17,0) dla pierwszego epizodu zapalenia płuc z jakiegokolwiek przyczyny (Tab. 99). W analizie dodatkowej nie zidentyfikowano dowodów na skuteczność PPSV23 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi infekcji dolnych dróg oddechowych (VE=3,9%; 95%CI: -9,4; 15,6) lub zapaleniu płuc (VE=1,0%; 95%CI: -18,0; 17,0) (Lewnard 2021).

Efektywność szczepienia PCV13 w populacji z czynnikami ryzyka zakażenia pneumokokami

Efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu infekcji dolnych dróg oddechowych w kohorcie osób w wieku ≥ 65 lat, immunokompetentnych (brak czynników ryzyka wg ACIP 2019) wyniosła 12,7% (95%CI: -1,9; 25,2), natomiast w kohorcie osób w podwyższonym i wysokim ryzyku zakażenia pneumokokami 9,5% (95%CI: 0,0; 18,0). Efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu zapaleniu płuc z jakiegokolwiek przyczyny w populacji bez czynników ryzyka i populacji z co najmniej podwyższonym ryzykiem zakażenia pneumokokami wyniosła odpowiednio 12,5% (95%CI: -6,3; 27,9) i 10,3% (-0,9; 20,3) (Lewnard 2021).

Jak wskazują autorzy badania, liczebność populacji w grupach ryzyka była zbyt mała do wiarygodnego oszacowania efektywności szczepienia PCV13. Ponadto zastosowanie *self-matched analysis* pozwoliło zmniejszyć potencjalne różnice pomiędzy porównywanymi grupami kosztem mniejszej mocy statystycznej oszacowań (Lewnard 2021). Niemniej wyniki badania Lewnard 2021 dla ogólnej populacji w wieku ≥ 65 lat są spójne z wynikami randomizowanego badania klinicznego CAPiTA, w którym skuteczność PCV13 w zapobieganiu klinicznie potwierdzonego PZP z jakiegokolwiek przyczyny było na poziomie około 8% (Gessner 2019b).

Ryc. 8. Roczna częstość pierwszej infekcji dolnych dróg oddechowych (A) i zapalenia płuc (B) z jakiegokolwiek przyczyny przed i po otrzymaniu PCV13 w sezonach bezpośrednio poprzedzających i następujących po szczepieniu ze stratyfikacją wg wieku w badaniu obserwacyjnym Lewnard 2021 (N=42 700).



Tab. 99. Efektywność PCV13 w zapobieganiu infekcji dolnych dróg oddechowych z jakiegokolwiek przyczyny wymagających leczenia i zapalenia płuc z jakiegokolwiek przyczyny w badaniu obserwacyjnym Lewnard 2021.

Punkt końcowy	Ekspozycja na szczepionkę PCV13	Zapadalność/100 osobolat (liczba pierwszych epizodów/osobolata)	Efektywność szczepienia (95%CI)	
			Analiza z dopasowaniem o wiek i sezonowe szczepienie przeciwko grypie	Analiza z dopasowaniem o wiek, sezonowe szczepienie przeciwko grypie i czynniki ryzyka zakażenia pneumokokami
Pierwszy epizod infekcji dolnych dróg oddechowych z jakiegokolwiek przyczyny, wymagający leczenia	Przed zaszczepieniem PCV13	7,5 (1 112/14 898)	nd	nd
	Po zaszczepieniu PCV13	6,5 (2 561/39 142)	9,7% (2,5; 16,4)	9,9% (1,1; 17,9)
Pierwszy epizod zapalenia płuc z jakiegokolwiek przyczyny	Przed zaszczepieniem PCV13	5,3 (789/14 964)	nd	nd
	Po zaszczepieniu PCV13	4,5 (1 776/39 588)	9,5 (2,2; 16,3)	8,8 (-0,2; 17,0)

7 Wnioski

Wyniki niniejszego przeglądu systematycznego wskazują, że immunogenność dwudziestowalentnej, skoniugowanej szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV20, Apexxnar®) w populacji w wieku ≥ 60 lat, nieszczepionej wcześniej przeciwko pneumokokom, nie różni się istotnie w porównaniu ze szczepionką PCV13 (w zakresie 13 serotypów wspólnych z tą szczepionką) oraz w porównaniu ze szczepionką PPSV23 (w zakresie 6 z 7 serotypów wspólnych z tą szczepionką, które jednocześnie nie są zawarte w PCV13). Odpowiedź immunologiczna na 19 z 20 serotypów zawartych w PCV20 spełniła założone kryterium *non-inferiority*. Kryterium *non-inferiority* nie zostało spełnione dla serotypu 8. Jednak w oparciu o inne punkty końcowe dotyczące immunogenności, które dodatkowo charakteryzują odpowiedź immunologiczną na serotyp 8 (krotność wzrostu miana przeciwciał oraz odsetek osób z co najmniej 4-krotnym wzrostem miana przeciwciał), oczekuje się że ochrona będzie na podobnym poziomie jak dla pozostałych serotypów zawartych w PCV20. Mając więc na uwadze całość danych dotyczących immunogenności PCV20 wobec serotypu 8 i korzystne cechy szczepionki skoniugowanej (zdolność do wywoływania długotrwałej pamięci immunologicznej i indukcję silniejszej odpowiedzi immunologicznej po ponownym kontakcie z danym serotypem) oczekuje się, że odpowiedź immunologiczna na ten serotyp będzie wystarczająca do zapewnienia skutecznej ochrony jak wobec pozostałych 19 serotypów, które spełniły założone kryterium *non-inferiority*. [REDACTED]

[REDACTED] Szczepionka PCV20 wywołuje również silną odpowiedź immunologiczną u dorosłych w wieku ≥ 65 lat, niezależnie od wcześniejszej historii szczepień przeciw pneumokokom (PPSV23, PCV13 lub PCV13 i PPSV23). W zakresie bezpieczeństwa szczepionka PCV20 nie różni się istotnie względem szczepionki PCV13 w zakresie uogólnionych zdarzeń niepożądanych oraz reakcji w miejscu podania. Podczas 6-miesięcznej obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane były rzadkie a ich częstość podobna pomiędzy grupami. Żadne z odnotowanych SAE nie było związane z podaniem PCV20 lub kontroli. Nowozdiagnozowane przewlekłe schorzenia zgłosiło $< 2,3\%$ uczestników i były one zgodne z częstością w ogólnej populacji w tym wieku. Żaden ze zgłoszonych stanów medycznych nie został uznany za mający związek ze szczepionką PCV20. Wyniki randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego CAPiTA (84 492 włączonych uczestników) stanowią podstawę, aby stwierdzić, że oczekiwana skuteczność PCV20 [REDACTED] będzie podobna do skuteczności PCV13 w zapobieganiu zakażeniom pneumokokowym spowodowanym przez 13 serotypów wspólnych dla obu szczepionek. Szczepionka PCV20 ma analogiczny skład jak zarejestrowana do stosowania u dorosłych szczepionka PCV13, która została rozszerzona o 7 dodatkowych serotypów. Szczepionka PCV13 została wprowadzona w około 180 krajów do programów szczepień dzieci. Szacuje się, że w ciągu ostatniej dekady PCV13 została zastosowana u około 100 milionów osób na świecie (Horn 2021). [REDACTED]

[REDACTED] W badaniu CAPiTA wykazano również skuteczność profilaktyki za pomocą PCV13 w populacji obciążonej dodatkowymi czynnikami ryzyka zakażenia

pneumokokami. Profilaktyka zakażeń pneumokokowych za pomocą szczepionki PCV20 o największym pokryciu serotypowym wśród szczepionek skoniugowanych przeciw pneumokokom (szacowane pokrycie serotypowe dla szczepionki PCV20 [REDACTED]) będzie miała istotny wpływ na ograniczenie hospitalizacji z powodu pneumokokowego PZP oraz chorobom inwazyjnym we wnioskowanej populacji.

8 Aneks

8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dotyczących PCV20

Tab. 100. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej dwudziestowalentnej skoniugowanej - PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Medline (PubMed) na dzień 13.06.2022.

1.	"20-valent pneumococcal vaccine"[Text Word]	1
2.	"prevnar20"[Text Word]	0
3.	"20-valent"[Text Word]	22
4.	"pcv-20"[Text Word]	17
5.	"twenty-valent"[Text Word]	0
6.	"pcv20"[Text Word]	31
7.	"Apexxnar"[Text Word]	0
8.	"prevnar 20"[Text Word]	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	53

Tab. 101. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej dwudziestowalentnej skoniugowanej - PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Embase na dzień 13.06.2022.

1.	'20-valent pneumococcal vaccine'	1
2.	prevnar20	2
3.	'20-valent'	32
4.	'pcv-20'	23
5.	twenty valent'	0
6.	pcv20	79
7.	Apexxnar	0
8.	'prevnar 20'	6
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	116

Tab. 102. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej dwudziestowalentnej skoniugowanej - PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Cochrane na dzień 13.06.2022.

1.	("20-valent pneumococcal vaccine"):ti,ab,kw	1
2.	(prevnar20):ti,ab,kw	0
3.	("20-valent"):ti,ab,kw	23
4.	(pcv-20):ti,ab,kw	3
5.	(twenty-valent):ti,ab,kw	0
6.	(PCV20):ti,ab,kw	13
7.	(Apexxnar):ti,ab,kw	0
8.	("prevnar 20"):ti,ab,kw	2
9.	("20 valent"):ti,ab,kw	23
10.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	28

8.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dotyczących PCV13

Tab. 103. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej skoniugowanej - PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Medline (PubMed) na dzień 13.06.2022.

1.	"13-valent pneumococcal vaccine"[Supplementary Concept]	1 022
2.	"13 valent pneumococcal vaccine"[Text Word]	1 052
3.	"prevenar13"[Text Word]	25
4.	"prevnar 13"[Text Word]	65
5.	"13-valent"[Text Word]	188
6.	"pcv-13"[Text Word]	243
7.	"thirteen-valent"[Text Word]	32
8.	"pcv13"[Text Word]	1 894
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	249
10.	[REDACTED]	[REDACTED]
11.	[REDACTED]	[REDACTED]
12.	[REDACTED]	[REDACTED]
13.	[REDACTED]	[REDACTED]
14.	[REDACTED]	[REDACTED]
15.	[REDACTED]	[REDACTED]
16.	[REDACTED]	[REDACTED]
17.	[REDACTED]	[REDACTED]
18.	[REDACTED]	[REDACTED]
19.	[REDACTED]	[REDACTED]
20.	#9 AND #19	1 278

Tab. 104. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej skoniugowanej - PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Embase na dzień 13.06.2022.

1.	'13-valent pneumococcal vaccine':ab,ti AND [embase]/lim	80
2.	prevenar13:ab,ti AND [embase]/lim	36
3.	'prevenar 13':ab,ti AND [embase]/lim	60
4.	'prevnar 13':ab,ti AND [embase]/lim	89
5.	'13-valent':ab,ti AND [embase]/lim	2 014
6.	'pcv-13':ab,ti AND [embase]/lim	390
7.	'thirteen-valent':ab,ti AND [embase]/lim	45
8.	pcv13:ab,ti AND [embase]/lim	2 581
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	3 274
10.	[REDACTED]	[REDACTED]
11.	[REDACTED]	[REDACTED]
12.	[REDACTED]	[REDACTED]
13.	[REDACTED]	[REDACTED]
14.	[REDACTED]	[REDACTED]

15.	[REDACTED]	[REDACTED]
16.	[REDACTED]	[REDACTED]
17.	[REDACTED]	[REDACTED]
18.	[REDACTED]	[REDACTED]
19.	[REDACTED]	[REDACTED]
20.	#9 AND #19 AND [embase]/lim	1 779

Tab. 105. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej skoniugowanej - PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Cochrane na dzień 13.06.2022.

1.	("13-valent pneumococcal vaccine"):ti,ab,kw	17
2.	("PCV-13"):ti,ab,kw	32
3.	(PCV13):ti,ab,kw	291
4.	(prevenar13):ti,ab,kw	30
5.	(prevenar 13):ti,ab,kw	113
6.	(prevnar 13):ti,ab,kw	72
7.	(thirteen-valent):ti,ab,kw	2
8.	("13-valent"):ti,ab,kw	351
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	553
10.	MeSH descriptor: [Aged] explode all trees	220 640
11.	MeSH descriptor: [Adult] explode all trees	493 133
12.	[REDACTED]	[REDACTED]
13.	[REDACTED]	[REDACTED]
14.	[REDACTED]	[REDACTED]
15.	[REDACTED]	[REDACTED]
16.	[REDACTED]	[REDACTED]
17.	[REDACTED]	[REDACTED]
18.	[REDACTED]	[REDACTED]
19.	[REDACTED]	[REDACTED]
20.	#9 AND #19	285

8.3 Skala AMSTAR

Tab. 106. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).

Pytanie	Kod badania	Kod badania
<p>1. Czy badanie zaprojektowano a priori? Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu. <i>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i></p>	Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy	
<p>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone? Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu.</p>		

Pytanie	Kod badania	Kod badania
<p><i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>		
<p>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury? Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p>		
<p>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia? Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni स्पечызовать, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p>		
<p>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych? <i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>		
<p>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu? Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń).</p> <p><i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i></p>		
<p>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu? <i>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</i></p>		
<p>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków? <i>Uwaga: np.: „wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu”, w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i></p>		
<p>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników? W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności Chi²).</p>		

Pytanie	Kod badania	Kod badania
<p>W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy.</p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i></p>		
<p>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?</p> <p>Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena).</p> <p><i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i></p>		
<p>11. Czy uwzględniono konflikt interesów?</p> <p>Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach.</p> <p><i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i></p>		
<p>Podsumowanie wyników</p>	liczba punktów/11	liczba punktów/11
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.</p> <p>Interpretacja wyniku: <5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.</p>		

8.4 Kryteria Cook'a

Tab. 107 Kryteria Cook'a (Cook 1997)

Kryteria Cook'a
Sprecyzowane pytanie badawcze: tak/nie
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: tak/nie
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: tak/nie
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: tak/nie
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: tak/nie
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)

8.5 Grupy ryzyka zakażenia pneumokokami u osób w wieku ≥ 65 lat

Według Obwieszczenia MZ z dnia 21 lutego 2022 szczepionka PCV13 refundowana jest u osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekiem płynu mózgowo-rdzeniowego, wrodzoną lub nabytą asplenią, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu litego (MZ 2022).

8.6 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 108. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Bada- nie	Randomi- zacja	Ukrycie kodu ran- domizacji	Zaślepie- nie bada- czy i pa- cjentów	Zaślepie- nie oceny efektów	Niekom- pletne dane zaadreso- wane	Selektywne raportowa- nie	Inne źró- dła błę- dów

Legenda (Cochrane Handbook):

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego

- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu

8.7 Skala NOS

8.7.1 Badania kohortowe

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zaktócające*.

Dobór pacjentów

1) Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik:

- a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *

- b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji *
 - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
 - d. brak opisu
- 2) Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik:
- a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji *
 - b. dobrani w inny sposób
 - c. brak opisu
- 3) W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
- a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
 - b. ustrukturyzowany wywiad *
 - c. spontaniczne raportowanie
 - d. brak opisu
- 4) Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania:
- a. tak *
 - b. nie

Czynniki zakłócające

- 1) Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
- a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

- 1) Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
- a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *
 - b. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) *
 - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - d. brak opisu
- 2) Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
- a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) *
 - b. nie
- 3) Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- a. tak *
- b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania *
- c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- d. nie podano.

8.7.2 Badania kliniczno-kontrolne

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Dobór pacjentów

- 1) Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?
 - a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej) *
 - b. tak, np. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*; łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
 - c. brak opisu
- 2) Reprezentatywność grupy klinicznej:
 - a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków *
 - b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- 3) Dobór pacjentów do grupy kontrolnej:
 - a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej *
 - b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
 - c. brak opisu
- 4) Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?
 - a. brak choroby w wywiadzie *
 - b. brak opisu

Czynniki zakłócające

- 1) Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

- 1) Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *
 - b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy *
 - c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
 - d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
 - e. brak opisu
- 2) Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
 - a. tak *
 - b. nie
- 3) Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy:
 - a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach *
 - b. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
 - c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu.

8.8 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych PCV20

Kod badania	Referencja
Essink 2021	Essink B, Sabharwal C, Cannon K, et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults 18 Years and Older. Clin Infect Dis. 2021 Dec 23:ciab990.
	NCT03760146. Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Pneumococcal Vaccine-naïve Adults. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03760146?term=NCT03760146&draw=2&rank=1 [dostęp: 13.06.2022]
	European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Apexxnar. EMA/12384/2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/apexxnar-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 09.03.2022]

Kod badania	Referencja
Cannon 2021	Cannon K, Elder C, Young M, et al. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults ≥ 65 years of age with different prior pneumococcal vaccination. <i>Vaccine</i> . 2021 Dec 17;39(51):7494-7502
	NCT03835975. Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Vaccine in Adults 65 Years of Age or Older With Prior Pneumococcal Vaccination. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03835975?term=NCT03835975&draw=2&rank=1 [dostęp: 13.06.2022]
	European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Apexxnar. EMA/12384/2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/apexxnar-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 09.03.2022]

8.9 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych PCV20

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Hurley 2021	Hurley D, Griffin C, Young M, Scott DA, Pride MW, Scully IL, et al. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) in Adults 60 to 64 Years of Age. <i>Clinical infectious diseases</i> . 2021;73(7):e1489-e97.	[REDACTED]

8.10 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych PCV13

Kod badania	Referencja
Berild 2020	Berild JD, Winje BA, Vestrheim DF, Slotved HC, Valentiner-Branth P, Roth A, Storsäter J. A Systematic Review of Studies Published between 2016 and 2019 on the Effectiveness and Efficacy of Pneumococcal Vaccination on Pneumonia and Invasive Pneumococcal Disease in an Elderly Population. <i>Pathogens</i> . 2020 Apr 3;9(4):259.

8.11 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych PCV13

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Cafiero-Fonseca 2017	Kraicer-Melamed H, O'Donnell S, Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: A systematic review and meta-analysis. <i>Vaccine</i> 2016; 34:1540-1550	Brak punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej szczepienia PCV13.
Chilson 2020	Chilson E, Scott DA, Schmoele-Thoma B, Watson W, Moran MM, Isturiz R. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with immunocompromising conditions: a review of available evidence. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2020 Nov 1;16(11):2758-2772.	Nieodpowiednie punkty końcowe - przegląd dotyczy wyłącznie immunogenności.
Garrido 2020	Garrido HMG, Schnyder JL, Tanck MWT, Vollaard A, Spijker R, Grobusch MP, Goorhuis A. Immunogenicity of pneumococcal vaccination in HIV infected individuals: A systematic review and meta-analysis. <i>EClinicalMedicine</i> 2020; 29-30:100576	Nieodpowiednie punkty końcowe - przegląd dotyczy wyłącznie immunogenności.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Marra 2019	Marra F, Vadlamudi NK. Efficacy and Safety of the Pneumococcal Conjugate-13 Valent Vaccine in Adults. <i>Aging Dis.</i> 2019 Apr 1;10(2):404-418.	Brak cech przeglądu systematycznego.
McLaughlin 2019	McLaughlin JM. Pneumococcal conjugate vaccine against serotype 3 pneumococcal pneumonia in adults: A systematic review and pooled analysis. <i>Vaccine.</i> 2019 Oct 8;37(43):6310-6316.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Tin Tin Htar 2017	Tin Tin Htar M, Stuurman AL, Ferreira G, Alicino C, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies. <i>PLoS One.</i> 2017 May 23;12(5):e0177985	Do przeglądu nie włączono badań dotyczących PCV13.
Vadlamudi 2019a	Vadlamudi NK, Chen A, Marra F. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Clin Infect Dis.</i> 2019 Jun 18;69(1):34-49.	Dotyczy wpływu narodowych programów szczepień w populacji dzieci na epidemiologię zakażeń <i>S. pneumoniae</i> w populacji > 65 lat.
Vadlamudi 2019b	Vadlamudi NK. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent pneumococcal polysaccharide in immunocompetent adults: A systematic review and meta-analysis. <i>Vaccine</i> 2019; 37:1021-1029	Nieodpowiedni komparator (PPSV23).
Winje 2019	Winje BA, Berild JD, Vestrheim DF, Denison E, Lepp T, Roth A, Valentiner-Branth P, Slotved HC, Storsæter J. Efficacy and effectiveness of pneumococcal vaccination in adults - an update of the literature. Report 2019. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2019	Brak cech przeglądu systematycznego.
Marques Antunes 2021	Marques Antunes M, Duarte GS, Brito D, Borges M, Costa J, Ferreira JJ, et al. Pneumococcal vaccination in adults at very high risk or with established cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. <i>Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.</i> 2021;7(1):97-106.	Nieodpowiednie punkty końcowe.

8.12 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych PCV13

Kod badania	Referencja
Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	
CAPiTA	Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Mar 19;372(12):1114-25.
	Webber C, Patton M, Patterson S, Schmoele-Thoma B, Huijts SM, Bonten MJ; CAPiTA Study Group. Exploratory efficacy endpoints in the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA). <i>Vaccine.</i> 2017 Mar 1;35(9):1266-1272.
	Analizy <i>post-hoc</i>
	Gessner BD, Jiang Q, van Werkhoven CH, et al. A public health evaluation of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine impact on adult disease outcomes from a randomized clinical trial in the Netherlands. <i>Vaccine</i> 2019; 37:5777-5787.
	Huijts SM, van Werkhoven CH, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJM. <i>Post-hoc</i> analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. <i>Vaccine.</i> 2017 Aug 3;35(34):4444-4449.
	Patterson S, Webber C, Patton M, et al. A post hoc assessment of duration of protection in CAPiTA (Community Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults). <i>Trials in Vaccinology</i> 5 (2016) 92-96.

Kod badania	Referencja
	Suaya JA, Jiang Q, Scott DA, Gruber WC, Webber C, Schmoele-Thoma B, Hall-Murray CK, Jodar L, Isturiz RE. Post hoc analysis of the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type community-acquired pneumonia in at-risk older adults. <i>Vaccine</i> 2018; 36:1477-1483.
	van Werkhoven CH, Huijts SM, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJ. The Impact of Age on the Efficacy of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Elderly. <i>Clin Infect Dis.</i> 2015 Dec 15;61(12):1835-8.
Badania obserwacyjne z grupą kontrolną	
Hsiao 2022	Hsiao A, Hansen J, Timbol J, et al. Incidence and Estimated Vaccine Effectiveness Against Hospitalizations for All-Cause Pneumonia Among Older US Adults Who Were Vaccinated and Not Vaccinated With 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. <i>JAMA Netw Open.</i> 2022 Mar 1;5(3):e221111.
Kolditz 2019	Kolditz M, Schmitt J, Pletz MW, Tesch F. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on the Incidence of All-cause Pneumonia in Adults Aged ≥ 60 Years: A Population-based, Retrospective Cohort Study. <i>Clin Infect Dis.</i> 2019 May 30;68(12):2117-2119.
McLaughlin 2018	McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, Sings HL, Swerdlow DL, Gessner BD, Carrico RM, Peyrani P, Wiemken TL, Mattingly WA, Ramirez JA, Jodar L. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design. <i>Clin Infect Dis.</i> 2018 Oct 30;67(10):1498-1506.
Prato 2018	Prato R, Fortunato F, Cappelli MG, Chironna M, Martinelli D. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against adult pneumonia in Italy: a case-control study in a 2-year prospective cohort. <i>BMJ Open</i> 2018; 8:e019034.

8.13 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych PCV13

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Ahmed 2020	Ahmed SS, Pondo T, Xing W, McGee L, et al. Early Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Use on Invasive Pneumococcal Disease Among Adults With and Without Underlying Medical Conditions-United States. <i>Clin.Infect.Dis.</i> 2020; 70:2484-2492	Dotyczy wpływu efektu pośredniego szczepień w populacji dzieci na epidemiologię IChP w populacji dorosłych.
Blanchard-Rohner 2021	Blanchard-Rohner G, Enriquez N, Lemaître B, Cadau G, Giostra E, Hadaya K, et al. Pneumococcal immunity and PCV13 vaccine response in SOT-candidates and recipients. <i>Vaccine.</i> 2021;39(26):3459-66.	Nieodpowiednie punkty końcowe - immunogenność szczepionki.
Cordonnier 2015	Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, et al; 3003 Study Group. Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged ≥ 2 years: an open-label study. <i>Clin Infect Dis.</i> 2015 Aug 1;61(3):313-23.	[REDACTED] i ocena immunogenności.
de Miguel 2020	de Miguel S, Domenech M, González-Camacho F, Sempere J, Vicioso D, Sanz JC, García Comas L, Ardanuy C, Fenoll A, Yuste J. Nationwide trends of invasive pneumococcal disease in Spain (2009-2019) in children and adults during the pneumococcal conjugate vaccine era. <i>Clin Infect Dis.</i> 2020 Sep 29;ciaa1483.	Badanie obserwacyjne dotyczące zmiany epidemiologii IChP w Hiszpanii po wprowadzeniu szczepień przeciwko pneumokokom (brak grupy kontrolnej).
Dendle 2018	Dendle C, Stuart RL, Polkinghorne KR, Balloch A, Kanellis J, Ling J, Kummrow M, Moore C, Thursky K, BATTERY J, Mulholland K, Gan PY, Holdsworth S, Mulley WR. Seroresponses and safety of 13-valent pneumococcal conjugate	Nieodpowiednie punkty końcowe - dotyczy immunogenności szczepionki PCV13; brak grupy kontrolnej.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	vaccination in kidney transplant recipients. <i>Transpl Infect Dis.</i> 2018 Apr;20(2):e12866.	
Durando 2015	Durando P, Rosselli R, Cremonesi I, Orsi A, Albanese E, Barberis I, Paganino C, Trucchi C, Martini M, Marensi L, Turello V, Study Group TL, Bregante A, Cacciani R, Iudici R, La Marca D, Pedano L, Petrucci AF, Santolini M, Sbisà V, Zaccaroni M. Safety and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the elderly. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2015;11(1):172-7.	Brak grupy kontrolnej.
Eriksson 2020	Eriksson M, Käyhty H, Saha H, Lahdenkari M, Koskinen P, Mäkisalo H, Anttila VJ. A randomized, controlled trial comparing the immunogenicity and safety of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination to a repeated dose 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in kidney transplant recipients. <i>Transpl Infect Dis.</i> 2020 Aug;22(4):e13343.	Nieodpowiedni komparator (PPSV23), nieodpowiednie punkty końcowe (immunogenność), [REDACTED]
Figueira-Gonçalves 2017	Figueira-Gonçalves JM, Bethencourt-Martín N, Pérez-Méndez LI, Díaz-Pérez D, Guzmán-Sáenz C, Viña-Manrique P, Pedrero-García AJ. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate polysaccharide vaccination in exacerbations rate of COPD patients with moderate to severe obstruction. <i>Rev Esp Quimioter.</i> 2017 Aug;30(4):269-275.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
Figueira-Gonçalves 2019	Figueira Gonçalves JM, García Bello MA, Bethencourt Martín N, Díaz Pérez D, Pérez-Méndez LI. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate polysaccharide vaccination on severe exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease and established cardiovascular disease. <i>Eur J Intern Med.</i> 2019 May;63:e14-e16.	List do edytora, nieodpowiednie punkty końcowe.
Garcia Garrido 2022	Garcia Garrido HM, Haggenburg S, Schoordijk MCE, Meijer E, Tanck MWT, Hazenberg MD, et al. Immunogenicity of a 5-dose pneumococcal vaccination schedule following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <i>Am J Hematol.</i> 2022. Epub 20220211.	Nieodpowiednie punkty końcowe - immunogenność szczepionki.
Gaultier 2019	Gaultier GN, McCreedy W, Ulanova M. The effect of pneumococcal immunization on total and antigen-specific B cells in patients with severe chronic kidney disease. <i>BMC Immunol.</i> 2019 Nov 12;20(1):41.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
Gazi 2018	Gazi U, Karasartova D, Sahiner IT, Gureser AS, Tosun O, Derici MK, Dolapci M, Taylan Ozkan A. The effect of splenectomy on the levels of PCV-13-induced memory B- and T cells. <i>Int J Clin Pract.</i> 2018 May;72(5):e13077.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
Gessner 2019a	Gessner BD, Jiang Q, Van Werkhoven CH, Sings HL, et al. A <i>post-hoc</i> analysis of serotype-specific vaccine efficacy of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against clinical community acquired pneumonia from a randomized clinical trial in the Netherlands. <i>Vaccine.</i> 2019 Jul 9;37(30):4147-4154.	Analiza <i>post-hoc</i> z badania CAPITA, dotycząca skuteczności wobec poszczególnych serotypów <i>S. pneumoniae</i> zidentyfikowanych u osób z PZP.
Gessner 2019c	Gessner BD. Numbers needed to vaccinate for prevention of adult pneumonia with pneumococcal conjugate vaccine: Which values should determine policy? <i>Open Forum Infectious Diseases</i> 2019; 6 Supplement 2:S960	Abstrakt konferencyjny.
Glesby 2015	Glesby MJ, Watson W, Brinson C, et al. Immunogenicity and Safety of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in HIV-Infected Adults Previously Vaccinated With Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. <i>J Infect Dis.</i> 2015 Jul 1;212(1):18-27.	[REDACTED]
Haber 2015	Haber P, Arana J, Pilishvili T, Lewis P, Moro PL, Cano M. Post-licensure surveillance of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in adults aged ≥19years old in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System	Dodatkowe dane dot. bezpieczeństwa po wprowadzeniu na rynek PCV13 w populacji dorosłych.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	(VAERS), June 1, 2012-December 31, 2015. Vaccine. 2016 Dec 7;34(50):6330-6334.	
Heo 2021	Heo JY, Seo YB, Choi WS, Kim EJ, Jeong HW, Lee J, et al. Effectiveness of Pneumococcal Vaccination Against Hospitalized Pneumococcal Pneumonia in Older Adults: A Prospective, Test-Negative Study. J Infect Dis. 2021. Epub 20210919.	Badanie obserwacyjne przeprowadzone w Korei Południowej.
Huijts 2017b	Huijts SM, Coenjaerts FEJ, Bolkenbaas M, van Werkhoven CH, Grobbee DE, Bonten MJM; CAPiTA study team. The impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on virus-associated community-acquired pneumonia in elderly: Exploratory analysis of the CAPiTA trial. Clin Microbiol Infect. 2018 Jul;24(7):764-770.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
Jackson 2013	Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, Scott DA, Emini EA, Gruber WC, Schmoele-Thoma B. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Vaccine. 2013 Aug 2;31(35):3585-93.	Nieodpowiedni komparator (PPSV23 lub PCV13 po wcześniejszym podaniu PPSV23).
Juergens 2018	Juergens C. Late onset of injection site reactions after vaccination with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adult study populations. Human Vaccines and Immunotherapeutics 2018; 14:1948-1956	Nieodpowiedni komparator (PPSV23 lub PCV13 z lub bez adiuwantu).
Kantsø 2015	Kantsø B, et al. Specific antibody response against pneumococcal polysaccharide and conjugated vaccine in Crohn's disease patients treated with immunosuppressive drugs alone or in combination with biological therapy or untreated. Vaccine (2015), Oct 5;33(41):5464-5469. http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.011	Nieodpowiedni komparator (PPSV23), nieodpowiednie punkty końcowe (immunogenność), [REDACTED]
Kantsø 2019	Bjørn Kantsø, Sofie Ingdam Halkjær, Ole Østergaard Thomsen, Erika Belard, Ida Benedikte Gottschalck, Charlotte Sværke Jørgensen, Karen A. Krogfelt, Hans-Christian Slotved, Helene Ingels & Andreas Munk Petersen (2019): Persistence of antibodies to pneumococcal conjugate vaccine compared to polysaccharide vaccine in patients with Crohn's disease - one year follow up, Infectious Diseases, DOI: 10.1080/23744235.2019.1638519	Nieodpowiedni komparator (PPSV23), nieodpowiednie punkty końcowe (immunogenność), [REDACTED]
Lewnard 2021	Lewnard JA, Bruxvoort KJ, Fischer H, Hong VX, Grant LR, Jódar L, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against medically-attended lower respiratory tract infection and pneumonia among older adults. Clin Infect Dis. 2021. Epub 20211230.	Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej IV A wg klasyfikacji AOTMiT (Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
Lombardi 2016	Lombardi F, Belmonti S, Fabbiani M, Morandi M, Rossetti B, Tordini G, et al. (2016) Immunogenicity and Safety of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine versus the 23-Valent Polysaccharide Vaccine in Unvaccinated HIV Infected Adults: A Pilot, Prospective Controlled Study. PLoS ONE 11(6): e0156523. doi:10.1371/journal.pone.0156523	Nieodpowiedni komparator (PPSV23), nieodpowiednie punkty końcowe (immunogenność), [REDACTED]
Love 2021	Love BL, Finney CJ, Gaidos JKJ. Effectiveness of Conjugate and Polysaccharide Pneumococcal Vaccines for Prevention of Severe Pneumococcal Disease Among Inflammatory Bowel Disease Patients. J Crohns Colitis. 2021;15(8):1279-83.	[REDACTED]
Mauro 2021	Mauro FR, Giannarelli D, Galluzzo CM, Vitale C, Visentin A, Riemma C, et al. Response to the conjugate pneumococcal vaccine (PCV13) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). Leukemia. 2021;35(3):737-46.	Nieodpowiednie punkty końcowe - immunogenność szczyponki.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Mitra 2016	Mitra S, Stein GE, Bhupalam S, Havlichek DH. Immunogenicity of 13-Valent Conjugate Pneumococcal Vaccine in Patients 50 Years and Older with End-Stage Renal Disease and on Dialysis. <i>Clin Vaccine Immunol.</i> 2016 Nov 4;23(11):884-887.	Nieodpowiednie punkty końcowe - dotyczy immunogenności szczepionki PCV13 w populacji osób z schyłkową niewydolnością nerek.
Mustafa 2019	Mustafa SS. Response to PCV13 vaccination in patients with multiple myeloma versus healthy controls. <i>Human Vaccines and Immunotherapeutics</i> 2019; 15:452-454	Nieodpowiednie punkty końcowe - dotyczy immunogenności szczepionki PCV13.
Nived 2015	Nived P, Jørgensen CS, Settergren B. Vaccination status and immune response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in asplenic individuals. <i>Vaccine.</i> 2015 Mar 30;33(14):1688-94.	Nieodpowiednie punkty końcowe - dotyczy immunogenności szczepionki PCV13.
Oesterreich 2020	Oesterreich S, Lindemann M, Goldblatt D, Horn PA, Wilde B, Witzke O. Humoral response to a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in kidney transplant recipients. <i>Vaccine</i> 2020; 38:3339-3350	Nieodpowiednie punkty końcowe - dotyczy immunogenności szczepionki PCV13.
Pasiarski 2014	Pasiarski M, Rolinski J, Grywalska E, Stelmach-Goldys A, Korona-Głowniak I, Gozdz S, Hus I, Malm A. Antibody and plasmablast response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in chronic lymphocytic leukemia patients--preliminary report. <i>PLoS One.</i> 2014 Dec 15;9(12):e114966.	Nieodpowiednie punkty końcowe - dotyczy immunogenności szczepionki PCV13 w populacji osób z CLL.
Pasiarski 2019	Pasiarski M, Sosnowska-Pasiarska B, Grywalska E, et al. Immunogenicity And Safety Of The 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine In Patients With Monoclonal Gammopathy Of Undetermined Significance - Relationship With Selected Immune And Clinical Parameters. <i>Clin Interv Aging.</i> 2019 Oct 9;14:1741-1749.	Nieodpowiednie punkty końcowe - dotyczy immunogenności szczepionki PCV13.
Pilishvili 2018	Pilishvili T. Evaluation of pneumococcal vaccine effectiveness against invasive pneumococcal disease among us medicare beneficiaries ≥65 years old. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> 2018; 5 Supplement 1:S10-S11	Abstrakt konferencyjny.
Romaru 2021	Romaru J, Bahuaud M, Lejeune G, Hentzien M, Berger JL, Robbins A, et al. Single-Dose 13-Valent Conjugate Pneumococcal Vaccine in People Living With HIV - Immunological Response and Protection. <i>Frontiers in Immunology.</i> 2021;12.	Nieodpowiednie punkty końcowe - immunogenność szczepionki.
Sadlier 2016	Sadlier, C. et al. Immunological efficacy of pneumococcal vaccine strategies in HIV infected adults: a randomized clinical trial. <i>Sci. Rep.</i> 6, 32076; doi: 10.1038/srep32076 (2016)	Nieodpowiedni komparator (PPSV23), nieodpowiednie punkty końcowe (immunogenność), [REDACTED]
Sangil 2015	Sangil A, Xercavins M, Rodríguez-Carballeira M, Andrés M, Riera M, Espejo E, Pérez J, Garau J, Calbo E. Impact of vaccination on invasive pneumococcal disease in adults with focus on the immunosuppressed. <i>J Infect.</i> 2015 Oct;71(4):422-7.	Dotyczy wpływu szczepień PCV7 i PCV13 w populacji dzieci na epidemiologię IChP.
Shiramoto 2016	Shiramoto M. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly japanese adults. <i>Human Vaccines and Immunotherapeutics</i> 2016; 11:2198-2206	Nieodpowiedni komparator (PPSV23).
Stoma 2020	Stoma I, Karpov I, Iskrov I, Lendina I, Uss A. Clinical efficacy of pneumococcal vaccination in multiple myeloma patients on novel agents: Results of a prospective clinical study. <i>Vaccine</i> 2020; 38:4713-4716	[REDACTED]
Svensson 2018	Svensson T, Kättström M, Hammarlund Y, et al. Pneumococcal conjugate vaccine triggers a better immune response	Nieodpowiedni komparator (PPSV23), nieodpowiednie

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	than pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia A randomized study by the Swedish CLL group. <i>Vaccine</i> . 2018 Jun 14;36(25):3701-3707.	punkty końcowe (ocena immunogenności).
Takeshita 2022	Takeshita K, Ishiwada N, Takeuchi N, Ohkusu M, Ohata M, Hino M, et al. Immunogenicity and safety of routine 13-valent pneumococcal conjugate vaccination outside recommended age range in patients with hematological malignancies and solid tumors. <i>Vaccine</i> . 2022.	Nieodpowiednie punkty końcowe - immunogenność szczepionki.
Tinoco 2015	Tinoco JC, Juergens C, Ruiz Palacios GM, Vazquez-Narvaez J, Enkerlin-Pauwells HL, Sundaraiyer V, Pathirana S, Kalinina E, Gruber WC, Scott DA, Schmoele-Thoma B. Open-label trial of immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥ 50 years of age in Mexico. <i>Clin Vaccine Immunol</i> . 2015 Feb;22(2):185-92.	Nieodpowiednie punkty końcowe - dotyczy immunogenności szczepionki PCV13; brak grupy kontrolnej.
Ulanova 2021	Ulanova M, Huska B, Desbiens A, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine-naïve and previously immunized adult patients with severe chronic kidney disease. <i>Vaccine</i> . 2021 Jan 22;39(4):699-710.	[REDACTED] nieodpowiednie punkty końcowe (ocena immunogenności).
van Deursen 2017	van Deursen AMM, van Houten MA, Webber C, et al. Immunogenicity of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Older Adults With and Without Comorbidities in the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPIITA). <i>Clin Infect Dis</i> . 2017 Sep 1;65(5):787-795.	Nieodpowiednie punkty końcowe (immunogenność).
van Deursen 2018	van Deursen AMM, van Houten MA, Webber C, et al. The Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Carriage in the Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPIITA) Study. <i>Clin Infect Dis</i> . 2018 Jun 18;67(1):42-49.	Nieodpowiednie punkty końcowe - nosicielstwo nosogardłowe, oceniane w ramach analizy <i>post-hoc</i> .
van Werkhoven 2015	van Werkhoven CH, Bonten MJ. The Community-Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults (CAPIITA): what is the future of pneumococcal conjugate vaccination in elderly? <i>Future Microbiol</i> . 2015;10(9):1405-13.	Artykuł podsumowujący wyniki badania CAPIITA.
van Werkhoven 2020	van Werkhoven CH, Bolkenbaas M, Huijts SM, Verheij TJM, Bonten MJM. Effects of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination of adults on lower respiratory tract infections and antibiotic use in primary care: secondary analysis of a double-blind randomized placebo-controlled study. <i>Clin Microbiol Infect</i> . 2020 Sep 22;S1198-743X(20)30560-7.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
Vandecasteele 2018	Vandecasteele SJ, De Bacquer D, Caluwe R, Ombelet S, Van Vlem B. Immunogenicity and safety of the 13-valent Pneumococcal Conjugate vaccine in 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine-naïve and pre-immunized patients under treatment with chronic haemodialysis: a longitudinal quasi-experimental phase IV study. <i>Clin Microbiol Infect</i> . 2018 Jan;24(1):65-71. doi: 10.1016/j.cmi.2017.05.016. Epub 2017 May 27. PMID: 28559003	Nieodpowiedni komparator (PPSV23), nieodpowiednie punkty końcowe (immunogenność)
Vila-Corcoles 2018	Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Satue E, Aragón M, Vila-Rovira A, Gomez-Bertomeu F, Magarolas R, Figuerola-Massana E, Raga X, Perez MO, Ballester F. Evaluating clinical effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination against pneumonia among middle-aged and older adults in Catalonia: results from the EPIVAC cohort study. <i>BMC Infect Dis</i> . 2018 Apr 27;18(1):196.	[REDACTED]
Vila-Corcoles 2020	Vila-Corcoles A, Hospital I, Ochoa-Gondar O, Satue E, de Diego C, Vila-Rovira A, Gómez-Bertomeu F, Raga X, Aragón M. Clinical effectiveness of 13-valent and 23-valent pneumococcal vaccination in middle-aged and older adults: The EPIVAC cohort study, 2015-2016. <i>Vaccine</i> . 2020 Jan 29;38(5):1170-1180.	[REDACTED]

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Zangenah 2017	Zangenah S, Björkhem-Bergman L, Norlin AC, et al. The Pneumocell-study: Vaccination of IgG1- and IgG2-deficient patients with Prevnar13. Vaccine. 2017 May 9;35(20):2654-2660.	Nieodpowiednie punkty końcowe - dotyczy immunogenności szczepionki PCV13.

8.14 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 13.06.2022.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.1.4, 4.2.2, 4.2.2.4, 4.2.3, 4.2.3.4
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1.4, 4.2.2.4, 4.2.3.4
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi	Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2 i Aneks 8.8 i 8.12
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1 i 8.2
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1.1, 4.2.2.1, 4.2.3.1
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.4, 4.5, 4.5
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.7
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

Spis rycin

Ryc. 1. Efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu zapaleniu płuc w populacji ogólnej dorosłych w wieku ≥ 50 lat w poszczególnych badaniach obserwacyjnych włączonych do przeglądu systematycznego Berild 2020.	25
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych PCV20 włączonych do opracowania (PRISMA).	31
Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych PCV13 włączonych do opracowania (PRISMA).	32
Ryc. 4. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMR), wobec serotypów wspólnych z PCV13 (A) i PPSV23, niezawartych w PCV13 (B) miesiąc po szczepieniu (źródło: Essink 2021).	73
Ryc. 5. Skumulowana liczba przypadków PZP spowodowanych serotypami szczepionkowymi (A) i niebakteriemiczne/nieinwazyjne przypadki CAP spowodowane serotypami szczepionkowymi (B) w populacji ogólnej badania CAPiTA (Bonten 2015, Patterson 2016).	88
Ryc. 6. Skumulowana liczba przypadków IChP spowodowanych serotypami szczepionkowymi w populacji ogólnej w badaniu CAPiTA (Bonten 2015, Patterson 2016).	94
Ryc. 7. Skumulowana liczba przypadków PZP spowodowanych serotypami szczepionkowymi w populacji pacjentów w podgrupie umiarkowanego ryzyka (ang. <i>at-risk</i>) zakażenia <i>S. Pneumoniae</i> w badaniu CAPiTA (Suaya 2018).	98
Ryc. 8. Roczna częstość pierwszej infekcji dolnych dróg oddechowych (A) i zapalenia płuc (B) z jakiegokolwiek przyczyny przed i po otrzymaniu PCV13 w sezonach bezpośrednio poprzedzających i następujących po szczepieniu ze stratyfikacją wg wieku w badaniu obserwacyjnym Lewnard 2021 (N=42 700).	153

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	17
Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.	20
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).	22
Tab. 4. Ocena jakości badania wtórnego Berild 2020 wg skali AMSTAR.	26
Tab. 5. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13®) u osób dorosłych.	27
Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV20 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji w wieku ≥ 65 lat.	35
Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV20 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji w wieku ≥ 65 lat – cd.	36
Tab. 8. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.	38
Tab. 9. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.	39
Tab. 10. Kryteria włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.	40
Tab. 11. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania.	42
Tab. 12. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania w badaniach zakwalifikowanych do analizy.	43
Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.	44
Tab. 14. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych. ...	48
Tab. 15. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych – cd.	48
Tab. 16. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych CAPiTA, włączonego do analizy (Bonten 2015).	50
Tab. 17. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego CAPiTA, włączonego do analizy (Bonten 2015).	51
Tab. 18. Kryteria włączenia i wykluczenia dla randomizowanego badania klinicznego (CAPiTA) zakwalifikowanego do analizy (Bonten 2015).*	52
Tab. 19. Charakterystyka pacjentów z randomizowanego badania klinicznego (CAPiTA) włączonego do opracowania (Bonten 2015).	53

Tab. 20. Porównanie charakterystyki kohorty 40 427 pacjentów z badania CAPiTA, u której dokonano przeglądu dokumentacji medycznej w ramach równoległego badania obserwacyjnego Etio-CAP (Huijts 2017a).....	54
Tab. 21. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w randomizowanym badaniu klinicznym (CAPiTA), włączonym do opracowania (Bonten 2015).*	55
Tab. 22. Zestawienie punktów końcowych randomizowanego badania klinicznego (CAPiTA) włączonego do analizy (Bonten 2015).	56
Tab. 23. Charakterystyka badań obserwacyjnych z grupą kontrolną, włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności praktycznej szczepionki PCV13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.	59
Tab. 24. Podsumowanie oceny jakości badań kliniczno-kontrolnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale.....	61
Tab. 25. Jakość badań kohortowych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale.	61
Tab. 26. Jakość badań kliniczno-kontrolnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale.	62
Tab. 27. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania kohortowego i badań kliniczno-kontrolnych zakwalifikowanych do analizy.	63
Tab. 28. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania kohortowego Hsiao 2022.....	65
Tab. 29. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania kohortowego Kolditz 2019... ..	66
Tab. 30. Charakterystyka pacjentów z badań kliniczno-kontrolnych, włączonych do opracowania.	67
Tab. 31. Zestawienie punktów końcowych w badaniach kliniczno-kontrolnych, włączonych do analizy.....	70
Tab. 32. Immunogenność PCV20 w porównaniu z PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat w badaniu Essink 2021: stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMR), wobec serotypów wspólnych z PCV13 miesiąc po szczepieniu.....	71
Tab. 33. Immunogenność PCV20 w porównaniu z PPSV23 w populacji w wieku ≥ 60 lat w badaniu Essink 2021: stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMR), wobec 7 serotypów wspólnych z PPSV23 (niezawartych w PCV13) miesiąc po szczepieniu.	72
Tab. 34. Immunogenność PCV20 w porównaniu z PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat w badaniu Essink 2021: średnia różnica krotności wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał, mierzonego testem OPA (OPA GMFR) wobec serotypów wspólnych z PCV13. ..	73
Tab. 35. Immunogenność PCV20 w porównaniu z PPSV23 w populacji w wieku ≥ 60 lat w badaniu Essink 2021: średnia różnica krotności wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał, mierzonego testem OPA (OPA GMFR) wobec serotypów 7 wspólnych z PPSV23, niezawartych w PCV13.	74
Tab. 36. Immunogenność PCV20 w porównaniu z PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat w badaniu Essink 2021: wystąpienie ≥ 4 -krotnego wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał miesiąc po szczepieniu, mierzonego testem OPA (OPA GMT), wobec serotypów wspólnych z PCV13.	75
Tab. 37. Immunogenność PCV20 w porównaniu z PPSV23 w populacji w wieku ≥ 60 lat w badaniu Essink 2021: wystąpienie ≥ 4 -krotnego wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał miesiąc po szczepieniu, mierzonego testem OPA (OPA GMT), wobec serotypów wspólnych z PPSV23.	75

Tab. 38. Immunogenność PCV20 w porównaniu z PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat w badaniu Essink 2021: wystąpienie miana przeciwciał wobec serotypów wspólnych z PCV13 \geq dolna granica oznaczalności miesiąc po szczepieniu, mierzonego testem OPA. ...	76
Tab. 39. Immunogenność PCV20 w porównaniu z PPSV23 w populacji w wieku ≥ 60 lat w badaniu Essink 2021: wystąpienie miana przeciwciał wobec serotypów wspólnych z PPSV23, niezawartych w PCV13, \geq dolna granica oznaczalności miesiąc po szczepieniu, mierzonego testem OPA.....	77
Tab. 40. Immunogenność PCV20 w porównaniu z PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat w zależności od występowania czynników ryzyka w badaniu Essink 2021: stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMR), wobec serotypów wspólnych z PCV13 miesiąc po szczepieniu (EMA 2022).	79
Tab. 41. Immunogenność PCV20 w porównaniu z PPSV23 w populacji w wieku ≥ 60 lat w zależności od występowania czynników ryzyka w badaniu Essink 2021: stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMR), wobec siedmiu serotypów wspólnych z PPSV23 (niezawartych w PCV13) miesiąc po szczepieniu (EMA 2022).....	80
Tab. 42. Immunogenność PCV20 w porównaniu z PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat w zależności od występowania czynników ryzyka w badaniu Essink 2021: wystąpienie ≥ 4 -krotnego wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał miesiąc po szczepieniu, mierzonego testem OPA (OPA GMT), wobec serotypów wspólnych z PCV13 (EMA 2022).	81
Tab. 43. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat w badaniu Cannon 2021: średnia geometryczna miana przeciwciał mierzona testem OPA (OPA GMT) 1 mies. po szczepieniu PCV20.	83
Tab. 44. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat w badaniu Cannon 2021: krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał mierzona testem OPA (OPA GMT) 1 mies. po szczepieniu PCV20 względem poziomu wyjściowego.....	84
Tab. 45. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat w badaniu Cannon 2021: wystąpienie ≥ 4 -krotnego wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał miesiąc po szczepieniu, mierzonego testem OPA (OPA GMT).....	85
Tab. 46. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat w badaniu Cannon 2021: wystąpienie miana przeciwciał \geq dolna granica oznaczalności miesiąc po szczepieniu, mierzonego testem OPA.....	86
Tab. 47. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego przez <i>S. pneumoniae</i> w ogólnej populacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat w badaniu CAPiTA.	89
Tab. 48. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc, spowodowanemu przez <i>S. pneumoniae</i> w ogólnej populacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat w całym okresie obserwacji badania CAPiTA.	90
Tab. 49. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pozaszpitalnego zapalenia płuc, bez względu na przyczynę w ogólnej populacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat w badaniu CAPiTA.....	92
Tab. 50. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu IChP w ogólnej populacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat w badaniu CAPiTA. ...	95
Tab. 51. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu zgonom w ogólnej populacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat w badaniu w całym okresie obserwacji badania CAPiTA.	97

Tab. 52. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pierwszemu oraz wszystkim epizodom pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego przez <i>S. pneumoniae</i> w podgrupie pacjentów z umiarkowanym ryzykiem (ang. <i>at-risk</i>) zakażenia <i>S. pneumoniae</i> w badaniu CAPiTA.	99
Tab. 53. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pierwszemu oraz wszystkim epizodom pozaszpitalnego zapalenia płuc bez względu na czynnik etiologiczny w podgrupie pacjentów z umiarkowanym ryzykiem (ang. <i>at-risk</i>) zakażenia <i>S. pneumoniae</i> w badaniu CAPiTA.	101
Tab. 54. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu IChP w podgrupie pacjentów z umiarkowanym ryzykiem (ang. <i>at-risk</i>) zakażenia <i>S. pneumoniae</i> w badaniu CAPiTA.	103
Tab. 55. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu zgonom w podgrupie pacjentów z umiarkowanym ryzykiem (ang. <i>at-risk</i>) zakażenia <i>S. pneumoniae</i> w badaniu CAPiTA.	105
Tab. 56. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego przez <i>S. pneumoniae</i> w zależności od występujących chorób w kohorcie 139 pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy podczas badania CAPiTA.	107
Tab. 57. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego przez <i>S. pneumoniae</i> w zależności od chorób współistniejących w kohorcie 40 427 pacjentów z badania CAPiTA, u których dokonano przeglądu dokumentacji medycznej...	108
Tab. 58. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego serotypami szczepionkowymi w badaniu CAPiTA.	110
Tab. 59. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc lub IChP, spowodowanych serotypami szczepionkowymi w badaniu CAPiTA.	112
Tab. 60. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego przez <i>S. pneumoniae</i> w zależności od statusu immunologicznego pacjentów w badaniu CAPiTA.	114
Tab. 61. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu IChP w zależności od statusu immunologicznego pacjentów w badaniu CAPiTA.	116
Tab. 62. Efektywność praktyczna PCV13 w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu PZP bez względu na etiologię oraz z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych bez względu na etiologię w badaniu kohortowym Hsiao 2022 (na podstawie danych od lipca 2015 do czerwca 2018).	117
Tab. 63. Efektywność praktyczna PCV13 w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu PZP bez względu na etiologię oraz z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych bez względu na etiologię w badaniu kohortowym Hsiao 2022 (na podstawie danych od lipca 2014* do czerwca 2018).	118
Tab. 64. Efektywność praktyczna PCV13 w zapobieganiu PZP bez względu na etiologię w badaniu kohortowym Kolditz 2019.	119
Tab. 65. Efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pneumokokowym, pozaszpitalnym zapaleniom płuc wymagającym hospitalizacji, spowodowanych serotypami szczepionkowymi (McLaughlin 2018).	120

Tab. 66. Efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc w populacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat, w badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym we Włoszech (Prato 2018).	121
Tab. 67. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 60 lat, wcześniej nie szczepionych przeciwko pneumokokom: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca po szczepieniu.	122
Tab. 68. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 60 lat, wcześniej nie szczepionych przeciwko pneumokokom: natychmiastowe zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca po szczepieniu.	122
Tab. 69. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 60 lat, wcześniej nie szczepionych przeciwko pneumokokom: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem w okresie 1. miesiąca po szczepieniu.	123
Tab. 70. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 60 lat, wcześniej nie szczepionych przeciwko pneumokokom: poważne zdarzenia niepożądane w okresie 1 mies. od szczepienia.	123
Tab. 71. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13/PPSV23 u osób w wieku ≥ 60 lat, wcześniej nie szczepionych przeciwko pneumokokom: ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE).	123
Tab. 72. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13/PPSV23 u osób w wieku ≥ 60 lat, wcześniej nie szczepionych przeciwko pneumokokom: nowozdiagnozowany przewlekły stan chorobowy 1. miesiąca po szczepieniu.	124
Tab. 73. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13/PPSV23 u osób w wieku ≥ 60 lat, wcześniej nie szczepionych przeciwko pneumokokom: zgony w ciągu 6 mies. od szczepienia.	124
Tab. 74. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13/PPSV23 u osób w wieku ≥ 60 lat, wcześniej nie szczepionych przeciwko pneumokokom: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 6 mies. od szczepienia.	125
Tab. 75. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 60 lat, wcześniej nie szczepionych przeciwko pneumokokom: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, w okresie 10 dni po szczepieniu.	125
Tab. 76. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 60 lat, wcześniej nie szczepionych przeciwko pneumokokom: uogólnione zdarzenia niepożądane, w okresie 7 dni po szczepieniu.	126
Tab. 77. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PPSV23: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca po szczepieniu.	127
Tab. 78. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PPSV23 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca po szczepieniu.	127
Tab. 79. Bezpieczeństwo PCV20 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13 i PPSV23: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca po szczepieniu.	128
Tab. 80. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PPSV23: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem w okresie 1 mies. po szczepieniu.	128

Tab. 81. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PPSV23 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem w okresie 1 mies. po szczepieniu.	128
Tab. 82. Bezpieczeństwo PCV20 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13 i PPSV23: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem w okresie 1 mies. po szczepieniu.	128
Tab. 83. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PPSV23: poważne zdarzenia niepożądane w okresie 1 mies. po szczepieniu.	129
Tab. 84. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PPSV23 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13: poważne zdarzenia niepożądane w okresie 1 mies. po szczepieniu.	129
Tab. 85. Bezpieczeństwo PCV20 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13 i PPSV23: poważne zdarzenia niepożądane w okresie 1 mies. po szczepieniu.	129
Tab. 86. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PPSV23: ciężkie zdarzenia niepożądane (ASE) w okresie 6 mies. po szczepieniu.	129
Tab. 87. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PPSV23 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13: ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) w okresie 6 mies. po szczepieniu.	130
Tab. 88. Bezpieczeństwo PCV20 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13 i PPSV23: ciężkie zdarzenia niepożądane w okresie 6 mies. po szczepieniu.	130
Tab. 89. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PPSV23: nowozdiagnozowane przewlekłe stany chorobowe (NDCMC) w okresie 6 mies. po szczepieniu.	130
Tab. 90. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PPSV23 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13: nowozdiagnozowane przewlekłe stany chorobowe (NDCMC) w okresie 6 mies. po szczepieniu.	130
Tab. 91. Bezpieczeństwo PCV20 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13 i PPSV23: nowozdiagnozowane przewlekłe stany chorobowe (NDCMC) w okresie 6 mies. po szczepieniu.	131
Tab. 92. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PPSV23: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, w okresie 10 dni po szczepieniu.	131
Tab. 93. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PPSV23 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, w okresie 10 dni po szczepieniu.	132
Tab. 94. Bezpieczeństwo PCV20 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13 i PPSV23: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, w okresie 10 dni po szczepieniu.	132
Tab. 95. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PPSV23: uogólnione zdarzenia niepożądane, w okresie 7 dni po szczepieniu.	133
Tab. 96. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PPSV23 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13: uogólnione zdarzenia niepożądane, w okresie 7 dni po szczepieniu.	134

Tab. 97. Bezpieczeństwo PCV20 u osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej zaszczepionych PCV13 i PPSV23: uogólnione zdarzenia niepożądane, w okresie 7 dni po szczepieniu.....	135
Tab. 98. Efektywność PCV13 w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc, spowodowanego serotypem 3 <i>S. pneumoniae</i> , oszacowana na podstawie wyników z 3 badań (CAPiTA, McLaughlin 2019, Lopardo 2018).	152
Tab. 99. Efektywność PCV13 w zapobieganiu infekcji dolnych dróg oddechowych z jakiegokolwiek przyczyny wymagających leczenia i zapalenia płuc z jakiegokolwiek przyczyny w badaniu obserwacyjnym Lewnard 2021.	154
Tab. 100. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej dwudziestowalentnej skoniugowanej - PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Medline (PubMed) na dzień 13.06.2022.	157
Tab. 101. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej dwudziestowalentnej skoniugowanej - PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Embase na dzień 13.06.2022.....	157
Tab. 102. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej dwudziestowalentnej skoniugowanej - PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Cochrane na dzień 13.06.2022.....	157
Tab. 103. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej skoniugowanej - PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Medline (PubMed) na dzień 13.06.2022.	158
Tab. 104. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej skoniugowanej - PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Embase na dzień 13.06.2022.....	158
Tab. 105. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej skoniugowanej - PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Cochrane na dzień 13.06.2022.....	159
Tab. 106. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).	159
Tab. 107. Kryteria Cook'a (Cook 1997)	162
Tab. 108. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	162

Bibliografia

- ACIP 2019** Matanock A. et al. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥ 65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. Listopad 2019. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/pdfs/mm6846a5-H.pdf> [dostęp: 08.03.2022]
- AMSTAR** http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php; dostęp: 06.10.2017
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD 2022** [REDACTED]. Szczepionka PCV20 (Apexxnar®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych [REDACTED]. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.
- AWA Prevenar 13 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Prevenar 13 we wskazaniu: profilaktyka osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4230.8.2021. Data ukończenia: 26 maja 2021 r.
- Berild 2020** Berild JD, Winje BA, Vestrheim DF, Slotved HC, Valentiner-Branth P, Roth A, Storsäter J. A Systematic Review of Studies Published between 2016 and 2019 on the Effectiveness and Efficacy of Pneumococcal Vaccination on Pneumonia and Invasive Pneumococcal Disease in an Elderly Population. *Pathogens*. 2020 Apr 3;9(4):259.
- Black 2017** Black CL, Williams WW, Warnock R, et al. Pneumococcal vaccination among medicare beneficiaries occurring after the Advisory Committee on Immunization Practices recommendation for routine use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults aged ≥ 65 years. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66:728-33.
- Bonten 2015** Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015 Mar 19;372(12):1114-25.
- CDC 2021** Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal vaccine timing for adults. US Department of Health and Human Services. Źródło: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/downloads/pneumo-vaccine-timing.pdf>. [18.02.2022]
- ChPL Apexxnar** Charakterystyka Produktu Leczniczego Apexxnar. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/apexxnar> [dostęp: 07.03.2022]
- Cochrane Handbook** Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/>, rozdział 8.5, dostęp: 06.10.2017
- Cook 1997** Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The Relation between Systematic Reviews and Practice Guidelines. *Ann Intern Med* 1997;127:210-6.
- Dbaiibo 2013** Dbaiibo G, El-Ayoubi N, Ghanem S, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT) administered to adults aged 56 Years and older: results of an open-label, randomized, controlled trial. *Drugs Aging* 2013; 30:309-19.
- de Velasco 1995** de Velasco EA, Merkus D, Anderton S, et al. Synthetic peptides representing T-cell epitopes act as car-riers in pneumococcal polysaccharide conjugate vaccines. *Infect Immun* 1995;63:961-8.

- EMA 2007** European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Clinical Evaluation of New Vaccines. EMEA/CHMP/VWP/164653/2005 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-new-vaccines_en.pdf [dostęp: 09.03.2022]
- EMA 2022** European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Apexxnar. EMA/12384/2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/apexxnar-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 09.03.2022]
- Gessner 2019b** Gessner BD, Jiang Q, van Werkhoven CH, et al. A public health evaluation of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine impact on adult disease outcomes from a randomized clinical trial in the Netherlands. *Vaccine* 2019; 37:5777-5787.
- Hak 2008** Hak E, Grobbee DE, Sanders EAM, et al. Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth J Med* 2008; 66: 378-83.
- Henriksen 19997** Henriksen JL, Preheim LC, Gentry MJ. Vaccination with protein-conjugated and native type 3 capsular polysaccharide in an ethanol-fed rat model of pneumococcal pneumonia. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:1630-7.
- Horn 2021** Horn EK, Wasserman MD, Hall-Murray C, Sings HL, Chapman R, Farkouh RA. Public health impact of pneumococcal conjugate vaccination: a review of measurement challenges. *Expert Rev Vaccines*. 2021 Oct;20(10):1291-1309.
- Hsiao 2022** Hsiao A, Hansen J, Timbol J, et al. Incidence and Estimated Vaccine Effectiveness Against Hospitalizations for All-Cause Pneumonia Among Older US Adults Who Were Vaccinated and Not Vaccinated With 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *JAMA Netw Open*. 2022 Mar 1;5(3):e221111.
- Huijts 2017a** Huijts SM, van Werkhoven CH, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJM. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine*. 2017 Aug 3;35(34):4444-4449.
- Hurley 2021** Hurley D, Griffin C, Young M, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) in adults 60 to 64 years of age. *Clin Infect Dis* 2021; 73:e1489-e1497.
- Karyński 2010** Karyński M, Grzesiowski P. Laboratoryjna ocena odpowiedzi poszczepiennej na przykładzie szczepionek skoniugowanych przeciw *Streptococcus pneumoniae*. *Przewodnik Lekarza/Guide for GPs*. 2010;13(5).
- Kolditz 2019** Kolditz M, Schmitt J, Pletz MW, Tesch F. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of all-cause pneumonia in adults aged ≥ 60 years: a population-based, retrospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2019.
- KOROUN 2020** Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2019 roku. Dane KOROUN. Warszawa, 30.06.2020. <http://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2020/06/Inwazyjna-choroba-pneumokokowa-ICHP-w-Polsce-w-2019-roku.pdf> [09.03.2022]
- KOROUN 2022** Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2021 roku. Dane KOROUN. Warszawa, 18.02.2022. <http://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2022/02/Inwazyjna-choroba-pneumokokowa-ICHP-w-Polsce-w-2021.pdf> [09.03.2022]
- Lessa 2019** Lessa FC, Spiller M, Wu X, Wang R, Chillarige Y, Wernecke M, MaCurdy TE, Kelman JA, Shang N, Pilishvili T. 2718. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in US Adults Hospitalized with Pneumonia, 2014-2017. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Oct 23;6(Suppl 2):S956-7.

- Lewnard 2021** Lewnard JA, Bruxvoort KJ, Fischer H, Hong VX, Grant LR, Jódar L, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against medically-attended lower respiratory tract infection and pneumonia among older adults. *Clin Infect Dis*. 2021. Epub 20211230.
- Lopardo 2018** Lopardo G, Fridman D, Vizzotti C, Stamboulian D, McLaughlin JM, Jiang Q, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older Argentinean adults: a test-negative design. *Sociedad Argentina de Medicina - XXVI Congreso Nacional de Medicina*. Buenos Aires, Argentina; November 2018
- Macintyre 2014** Macintyre CR, Ridda I, Gao Z, et al. A randomized clinical trial of the immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent polysaccharide vaccine in frail, hospitalized elderly. *PLoS One* 2014; 9:e94578.
- McLaughlin 2018** McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design. *Clin Infect Dis*. 2018 Oct 30;67(10):1498-1506.
- McLaughlin 2019** McLaughlin JM. Pneumococcal conjugate vaccine against serotype 3 pneumococcal pneumonia in adults: A systematic review and pooled analysis. *Vaccine*. 2019 Oct 8;37(43):6310-6316.
- Mrukowicz 2002** Mrukowicz JZ, Szajewska H. Ocena skuteczności probiotyków w leczeniu i zapobieganiu zachorowaniom na ostrą biegunkę u dzieci - systematyczny przegląd piemiennictwa. *Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2002, 4, 1, 71-77.
- MZ 2022** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r.
- Patterson 2016** Patterson S, Webber C, Patton M, et al. A post hoc assessment of duration of protection in CAPiTA (Community Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults). *Trials in Vaccinology* 5 (2016) 92-96.
- Poolman 2010** Poolman JT, Frasch CE, Kayhty H, Lestrade P, Madhi SA, Henckaerts I. Evaluation of pneumococcal polysaccharide immunoassays using a 22F adsorption step with serum samples from infants vaccinated with conjugate vaccines. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:134-42.
- Prato 2018** Prato R, Fortunato F, Cappelli MG, Chironna M, Martinelli D. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against adult pneumonia in Italy: a case-control study in a 2-year prospective cohort. *BMJ Open* 2018; 8:e019034.
- PRISMA** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- skala NOS** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego - wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. *Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych*. Warszawa 2011
- Solana 2012** Solana R, Tarazona R, Gayoso I, Lesur O, Dupuis G, Fulop T. Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. *Semin Immunol* 2012; 24:331-41.

- Suaya 2018** Suaya JA, Jiang Q, Scott DA, Gruber WC, Webber C, Schmoele-Thoma B, Hall-Murray CK, Jodar L, Isturiz RE. Post hoc analysis of the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type community-acquired pneumonia in at-risk older adults. *Vaccine* 2018; 36:1477-1483.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- van Deursen 2012** van Deursen AM, van Mens SP, Sanders EA, et al. Invasive pneumococcal disease and 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1729-37.
- Vermeiren 2013** Vermeiren AP, Hoebe CJ, Dukers-Muijters NH. High non-responsiveness of males and the elderly to standard hepatitis B vaccination among a large cohort of healthy employees. *J Clin Virol* 2013; 58:262-4.
- Vila-Corcoles 2018** Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, de Diego C, et al. Evaluating clinical effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination against pneumonia among middle-aged and older adults in Catalonia: Results from the EPIVAC cohort study. *BMC Infect. Dis.* 2018, 18, 196.
- Webber 2017** Webber C, Patton M, Patterson S, Schmoele-Thoma B, Huijts SM, Bonten MJ; CAPiTA Study Group. Exploratory efficacy endpoints in the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA). *Vaccine*. 2017 Mar 1;35(9):1266-1272.
- Werkhoven 2015** van Werkhoven CH, Huijts SM, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJ. The Impact of Age on the Efficacy of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Elderly. *Clin Infect Dis.* 2015 Dec 15;61(12):1835-8.