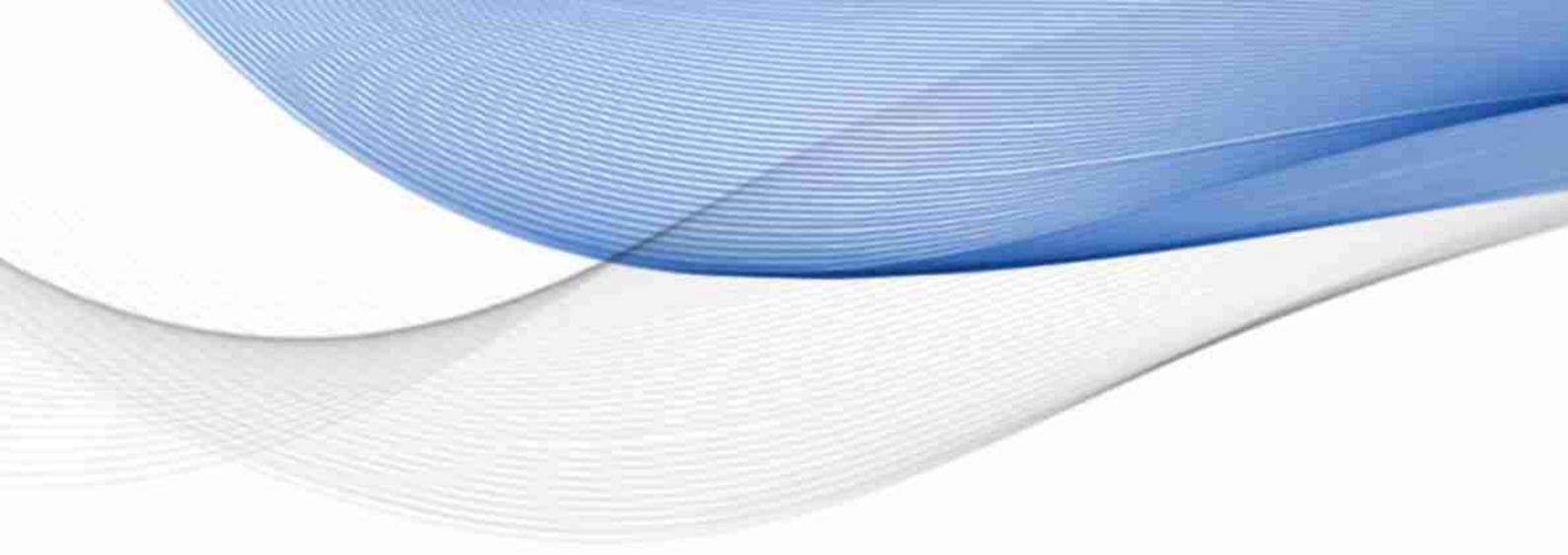




Szczepionka PCV20 (Prevenar 20[®]) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65. roku życia

Analiza kliniczna

Autorzy

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

Wkład pracy

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

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 12 lok. 2A
01-517 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	8
1 Analiza problemu decyzyjnego.....	20
2 Cel analizy.....	21
3 Metodyka	23
3.1 Strategia wyszukiwania badań	23
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	24
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	26
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	26
3.5 Metody syntezy danych.....	29
4 Wyniki	30
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	33
4.1.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	33
4.1.2 Ocena efektywności szczepionki PCV13	38
4.1.2.1 Farrar 2023	38
4.1.2.2 Berild 2020.....	39
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych.....	42
4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do oceny immunogenności i bezpieczeństwa PCV20	44
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy.....	44
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań	48
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach	50
4.2.1.4 Opis populacji.....	51
4.2.1.5 Opis punktów końcowych	53
4.2.2 Charakterystyka badań obserwacyjnych dot. PCV20 włączonych do analizy	55
4.2.2.1 Metodologia badań włączonych do analizy.....	55
4.2.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań	57
4.2.2.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach	57
4.2.2.4 Opis populacji.....	58
4.2.2.5 Opis punktów końcowych	59
4.2.3 Charakterystyka badań włączonych do oceny skuteczności klinicznej PCV13	61
4.2.3.1 Metodologia badań włączonych do analizy.....	61
4.2.3.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań	64
4.2.3.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów.....	65
4.2.3.4 Opis populacji.....	66
4.2.3.5 Opis punktów końcowych	68

4.2.4	Charakterystyka badań obserwacyjnych dot. PCV13 włączonych do analizy	70
4.2.4.1	Metodologia badań włączonych do analizy.....	70
4.2.4.2	Wiarygodność zakwalifikowanych badań	74
4.2.4.3	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów	77
4.2.4.4	Opis populacji	79
4.2.4.5	Opis punktów końcowych	85
4.3	Heterogeniczność badań	88
4.4	Analiza skuteczności klinicznej PCV20.....	89
4.4.1	Immunogenność PCV20 w badaniu Essink 2022 - ogólna populacja.....	89
4.4.1.1	Geometryczna średnia miana przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym	89
4.4.1.2	Krotność wzrostu geometrycznej średniej miana przeciwciał.....	91
4.4.1.3	Co najmniej 4-krotny wzrost geometrycznej średniej miana przeciwciał w teście OPA ..	93
4.4.1.4	Miano przeciwciał w teście OPA $\geq$ dolna granica oznaczalności	95
4.4.2	Immunogenność PCV20 w badaniu Essink 2022 - populacja z czynnikami ryzyka zakażenia	96
4.4.3	Immunogenność w badaniu Cannon 2021.....	102
4.4.3.1	Geometryczna średnia miana przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym	102
4.4.3.2	Krotność wzrostu geometrycznej średniej miana przeciwciał.....	103
4.4.3.3	Co najmniej 4-krotny wzrost geometrycznej średniej miana przeciwciał w teście OPA ..	105
4.4.3.4	Miano przeciwciał w teście OPA $\geq$ dolna granica oznaczalności.....	106
4.5	Analiza efektywności praktycznej PCV20	107
4.6	Analiza skuteczności klinicznej PCV13.....	113
4.6.1	Skuteczność kliniczna PCV13 w ogólnej populacji w wieku ≥ 65 lat	113
4.6.1.1	Pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane <i>S. pneumoniae</i>	113
4.6.1.2	Pozaszpitalne zapalenie płuc bez względu na czynnik etiologiczny.....	116
4.6.1.3	Inwazyjna choroba pneumokokowa	118
4.6.1.4	Zgony z powodu PZP lub IChP	120
4.6.2	Skuteczność kliniczna PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat w grupach ryzyka	122
4.6.2.1	Pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane <i>S. pneumoniae</i> w grupie umiarkowanego ryzyka 122	
4.6.2.2	Pozaszpitalne zapalenie płuc bez względu na czynnik etiologiczny.....	124
4.6.2.3	Inwazyjna choroba pneumokokowa	126
4.6.2.4	Zgony	128
4.6.3	Skuteczność kliniczna w populacji w wieku ≥ 65 lat w zależności od chorób współistniejących ..	130
4.6.3.1	Pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane <i>S. pneumoniae</i> w zależności od chorób współistniejących	130
4.6.4	Skuteczność kliniczna PCV13 w zależności od wieku.....	133
4.6.4.1	Pozaszpitalne zapalenie płuc wywołane <i>S. pneumoniae</i>	133
4.6.4.2	Pozaszpitalne zapalenie płuc lub inwazyjna choroba pneumokokowa.....	135
4.6.5	Skuteczność kliniczna PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat w zależności od statusu immunologicznego 137	

4.6.5.1	Pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane <i>S. pneumoniae</i>	137
4.6.5.2	Inwazyjna choroba pneumokokowa	139
4.7	Analiza efektywności praktycznej PCV13	141
4.7.1	Hsiao 2025	141
4.7.2	Kobayashi 2023	142
4.7.3	Hsiao 2022	147
4.7.4	Kolditz 2019	148
4.7.5	McLaughlin 2018	149
4.7.6	Prato 2018	151
4.8	Analiza bezpieczeństwa szczepionki PCV20	153
4.8.1	Populacja osób w wieku ≥ 60 lat, nieszczepiona wcześniej przeciwko pneumokokom	153
4.8.1.1	Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	153
4.8.1.2	Natychmiastowe zdarzenia niepożądane	153
4.8.1.3	Zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem	154
4.8.1.4	Poważne zdarzenia niepożądane	154
4.8.1.5	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	154
4.8.1.6	Nowozdiagnozowane przewlekłe stany chorobowe	155
4.8.1.7	Zgony	155
4.8.1.8	Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	156
4.8.1.9	Zdarzenia niepożądane w miejscu podania szczepionki	156
4.8.1.10	Uogólnione zdarzenia niepożądane	158
4.8.2	Populacja osób w wieku ≥ 65 lat, wcześniej szczepiona przeciwko pneumokokom	160
4.8.2.1	Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	160
4.8.2.2	Zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem	161
4.8.2.3	Poważne zdarzenia niepożądane	162
4.8.2.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	163
4.8.2.5	Nowozdiagnozowane przewlekłe stany chorobowe	164
4.8.2.6	Zdarzenia niepożądane w miejscu podania szczepionki	165
4.8.2.7	Uogólnione zdarzenia niepożądane	168
4.9	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL	172
4.9.1	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> , EMA)	172
4.9.2	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> , FDA)	176
4.9.3	Baza Vigibase	176
5	Ograniczenia	178
6	Dyskusja	183
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	183
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań wtórnych	186
6.3	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	187

6.3.1	Immunogenność szczepionki PCV20	187
6.3.2	Efektywność szczepionki PCV20.....	190
6.3.3	Bezpieczeństwo szczepionki PCV20	191
6.3.4	Skuteczność kliniczna szczepionki PCV13	192
6.3.5	Efektywność szczepienia PCV13	195
6.4	Wyniki innych analiz	198
6.4.1	Badania wtórne	198
6.4.1.1	Skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki PCV20.....	198
6.4.1.1.1	Sewell 2023	198
6.4.1.1.2	Oliveria 2025	199
6.4.1.2	Skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanym serotypem 3	203
6.4.2	Badania pierwotne	204
6.4.2.1	Skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki PCV20.....	204
6.4.2.2	Skuteczność szczepionki PCV13	209
6.4.2.2.1	Lewnard 2021.....	209
7	Wnioski.....	212
8	Aneks	214
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dotyczących PCV20	214
8.2	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dotyczących PCV13	216
8.3	Grupy ryzyka zakażenia pneumokokami u osób w wieku ≥ 65 lat.....	218
8.4	Kryteria Cook'a	219
8.5	Skala AMSTAR.....	219
8.6	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	223
8.7	Skala NOS	228
8.7.1	Badania kohortowe	228
8.7.2	Badania kliniczno-kontrolne	229
8.8	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dot. szczepionki PCV20	231
8.9	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dot. szczepionki PCV20	231
8.10	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych dot. szczepionki PCV20	235
8.11	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dot. szczepionki PCV13	236
8.12	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dot. szczepionki PCV13	237
8.13	Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych dot. szczepionki PCV13	245
8.14	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych dot. szczepionki PCV13	245
8.15	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej	247
	Spis rycin	249
	Spis tabel	251
	Bibliografia	260

Wykaz skrótów i akronimów

ACIP	ang. <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
ACP	Zapalenie płuc z dowolnej przyczyny (ang. <i>all-cause pneumonia</i>)
AE	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. <i>adverse events of special interest</i>)
aHR	Skorygowany współczynnik ryzyka (ang. <i>adjusted Hazard Ratio</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
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>)
CCT	Kontrolowane badanie kliniczne bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i>)
CDC	Centrum ds. Kontroli i Zapobiegania Chorobom (ang. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
EES	Oszacowana liczebność próby (ang. <i>estimated sample size</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>)
GBS	Zespół Guillaina-Barrégo (ang. <i>Guillain-Barré syndrome</i>)
GMFR	Geometryczne średnie przyrosty mian (ang. <i>geometric mean fold rises</i>)
GMR	Stosunek geometrycznych średnich mian (ang. <i>geometric mean ratio</i>)
GMT	Geometryczna średnia miana aktywnych biologicznie przeciwciał (ang. <i>geometric mean titer</i>)
HA	Związane z opieką zdrowotną (ang. <i>health-care associated</i>)
HIV	Ludzki wirus upośledzenia odporności (ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
IC	Oslabienie funkcjonowania układu odpornościowego (ang. <i>immunocompromising conditions</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>)
IPCW	Ważenie odwrotnością prawdopodobieństwa cenzorowania (ang. <i>Inverse probability of censoring weighting</i>)
IPD	Inwazyjna choroba pneumokokowa (ang. <i>invasive pneumococcal disease</i>)
IPTW	Ważenie odwrotnością prawdopodobieństwa leczenia (ang. <i>Inverse probability of treatment weighting</i>)
IQR	Zakres międzykwartylowy (ang. <i>interquartile range</i>)
IR	Współczynnik zapadalności (ang. <i>Incidence rate</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>)
LP	Płatowe zapalenie płuc (ang. <i>lobar pneumonia</i>)
MD	Średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)

MedDRA	Słownik Działań Regulacyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>modified intention-to-treat</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	Liczba pacjentów w grupie
NDCMC	Nowo zdiagnozowany przewlekły stan chorobowy (ang. <i>newly diagnosed condition medical condition</i>)
non-VT	Typ nieszczepionkowy (ang. <i>non-vaccine type</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>)
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
PPSV23	23-walentna polisacharydowa szczepionka przeciw pneumokokom (ang. <i>Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, 23-valent</i>)
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
pRCT	Pragmatyczne badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i>)
PSI	Wskaźnik ciężkości zapalenia płuc (ang. <i>Pneumonia Severity Index</i>)
PSM	Dopasowanie na podstawie wyniku skłonności (ang. <i>propensity score matching</i>)
PZP	Pozaszpitalne zapalenie płuc
PY	Osobolata (ang. <i>person-years</i>)
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RRR	Redukcja ryzyka względnego (ang. <i>relative risk reduction</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SOC	Klasy układów i narządów (ang. <i>System Organ Classes</i>)
SMD	Standaryzowana różnica średnich (ang. <i>standardized mean difference</i>)
TND	ang. <i>test-negative design</i>
VAERS	System Zgłaszania Niepożądanych Odczynów Poszczepiennych (ang. <i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i>)
VDPI	Choroby, którym można zapobiec dzięki szczepieniom (ang. <i>vaccine preventable disease incidence</i>)
VE	Efektywność szczepionki (ang. <i>vaccine effectiveness</i>)
VT	Typ szczepionkowy (ang. <i>vaccine type</i>)

Streszczenie

Tło kliniczne

Bakterie *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), potocznie nazywane pneumokokami, są najczęstszą przyczyną zachorowań na zapalenia płuc o ciężkim przebiegu. Kolonizują one błonę śluzową nosa i gardła, często nie wywołując przy tym żadnych objawów. Rozprzestrzenienie się kolonii *S. pneumoniae* może prowadzić do rozwoju chorób pneumokokowych, które najczęściej przyjmują postać zapalenia płuc u osób starszych lub zapalenia ucha środkowego u dzieci. Zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci, pneumokoki mogą powodować ciężkie, zagrażające życiu zakażenia inwazyjne tj. inwazyjną chorobę pneumokokową (ICH_P), do której oprócz zapalenia płuc z bakterią zaliczamy sepsę i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Zakażenie *S. pneumoniae* są przyczyną dużej liczby hospitalizacji z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP) a także mogą prowadzić do poważnych powikłań zakończonych zgonem. Na zwiększoną zachorowalność oraz umieralność z powodu ciężkiej choroby pneumokokowej szczególnie narażone są dzieci do ukończenia 2. roku życia, osoby dorosłe powyżej 65. roku życia oraz pacjenci dorośli z dodatkowymi czynnikami ryzyka (m.in. zaburzeniami odporności, przewlekłymi chorobami płuc oraz serca, brakiem śledziona, cukrzycą, zakażeniem HIV czy pacjenci będący palaczami), niezależnie od wieku. Współwystępowanie różnych czynników ryzyka u jednego pacjenta, sumarycznie powoduje jeszcze wyższe ryzyko zakażenia *S. pneumoniae*.

Z powodu zakażeń pneumokokowych, każdego roku na świecie umiera ponad 1,5 miliona osób, w tym 1 milion w wyniku zapalenia płuc. Profilaktyka zakażeń *S. pneumoniae* u pacjentów w wieku ≥65 lat jest szeroko rekomendowana przez wytyczne kliniczne a szczepienia ochronne, z uwagi na wysoką skuteczność i stosunkowo niski odsetek zdarzeń niepożądanych, stanowią najprostszą i najskuteczniejszą formę zapobiegania chorobom zakaźnym. Z uwagi na fakt, że szacunkowo około połowa populacji w wieku ≥65 lat jest obciążona dodatkowymi czynnikami podwyższającymi ryzyko zakażenia pneumokokami, wytyczne zwracają uwagę na konieczność profilaktyki tych osób, którym towarzyszą choroby przewlekłe. W chwili obecnej dla osób w wieku ≥65 lat należących do grup podwyższonego ryzyka (umiarkowanego do wysokiego) zakażenia pneumokokami, refundowana jest trzynastowalentna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom (PCV13, Prevenar 13®).

Prevenar 20® jest 20-walentną skoniugowaną szczepionką przeciwko pneumokokom, która zawiera 13 tych samych, swoistych dla serotypów, koniugatów polisacharydów otoczkowych, co refundowana szczepionka PCV13 (Prevenar 13®: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) oraz siedem serotypów dodatkowych (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F). Wszystkie serotypy pneumokokowe w szczepionce PCV20 skoniugowane są z białkiem nośnikowym CRM₁₉₇. Szczepionka Prevenar 20® jest wskazana do czynnego uodpornienia niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od ukończenia 6. tygodnia do poniżej 18. lat w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej, zapaleniu płuc i ostremu zapaleniu ucha środkowego oraz do czynnego uodpornienia osób w wieku 18 lat i starszych w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *S. pneumoniae*. Szczepionka PCV20 jest odpowiedzią na zmieniającą się epidemiologię zakażeń pneumokokowych, w których coraz większy udział mają serotypy inne niż zawarte w PCV13. Szczepionka Prevenar 20® w chwili obecnej pozostaje jedną z najszerzej działających skoniugowanych szczepionek przeciwko *S. pneumoniae* dostępnych na polskim rynku. Będąc szczepionką skoniugowaną należącą do nowszej generacji, w przeciwieństwie do polisacharydowej nieskoniugowanej szczepionki PPSV23, PCV20 u osób zaszczepionych posiada zdolność do wywołania długotrwałej pamięci immunologicznej i indukcję silniejszej odpowiedzi układu immunologicznego po ponownym kontakcie z danym serotypem, zależnej od limfocytów T i wytworzenia limfocytów B.

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa skoniugowanej, polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom PCV20 (Prevenar 20[®]) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji dorosłych w wieku ≥ 65 lat. 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 PCV20 oraz PCV13 we wnioskowanej populacji. Dodatkowo przytoczono dostępne dane dotyczące skuteczności profilaktyki zakażeń pneumokokowych za pomocą szczepionki PCV20 lub PCV13 w populacji węższej niż wnioskowana, tj. w grupie osób w wieku ≥ 65 lat z podwyższonym ryzykiem (umiarkowanym do wysokiego) zakażenia pneumokokami, w której aktualnie refundowana jest szczepionka PCV13.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV20 (Prevenar 20[®]) 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 także 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.

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 24 października 2024 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W toku systematycznego wyszukiwania do dnia 03.10.2025 r. nie odnaleziono opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV20 we wnioskowanej populacji, spełniających predefiniowane kryteria włączenia. W toku wyszukiwania zidentyfikowano i włączono do analizy 2 przeglądy systematyczne dot. wykorzystania PCV13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych w wieku ≥ 65 lat (Farrar 2023, Berild 2020): jeden z nich oceniono jako przegląd o niskiej, a drugi o krytycznie niskiej jakości wg skali AMSTAR II. Do badania Farrar 2023 włączono dziewiętnaście badań, z czego w siedmiu badaniach oceniano szczepionkę PCV13. Natomiast do przeglądu Berild 2020 włączono dziewięć badań, w których oceniano szczepionkę PCV13, z czego trzy badania odnosiły się do populacji w wieku ≥ 65 lat, a pozostałe do populacji ≥ 50 lat i ≥ 60 lat.

Celem obu badań wtórnych była ocena skuteczności i efektywności szczepionki PCV13 przeciwko inwazyjnej chorobie pneumokokowej (IChP) i pneumokokowemu zapaleniu płuc, wywołanych serotypami zawartymi w szczepionce, u osób dorosłych. Do przeglądu Farrar 2023 włączono wyniki badania CAPiTA, które wykazały efektywność szczepionki (ang. *vaccine effectiveness*, VE) przeciwko IChP wywołanej serotypami zawartymi w szczepionce PCV13 u dorosłych w wieku ≥ 65 lat, wcześniej nieszczepionych przeciw pneumokokom, na poziomie 75% (95% CI: 41; 91) oraz przeciwko pierwszemu epizodowi niebakteriemicznego i nieinwazyjnego zapalenia płuc o etiologii pneumokokowej, na poziomie 45% (95% CI: 14; 65). Szacowana VE przeciwko IChP typu szczepionkowego wahała się od 47% do 68%,

w zależności od badania. W przypadku zapalenia płuc o etiologii pneumokokowej wywołanego przez serotypy zawarte w PCV13, VE osiągała od 38% do 68%. Analiza badań obserwacyjnych włączonych do przeglądu Berild 2020, dotyczących populacji w wieku ≥ 65 lat, wskazuje, że VE wahała się od ujemnej wartości (skorygowana VE na poziomie -69%) w przypadku zapalenia płuc o dowolnej etiologii, do wysokiej VE na poziomie 71% przeciwko pozaszpitalnemu zapaleniu płuc wywołanego przez serotypy zawarte w szczepionce. Wszystkie włączone badania zostały przeprowadzone w latach 2014-2016, w regionach, w których szczepionka PCV13 jest częścią rutynowego programu szczepień dzieci. Szczepionki przeciw pneumokokom konsekwentnie wykazały wyższą skuteczność wobec chorób inwazyjnych niż nieinwazyjnych, dlatego w sytuacji, gdy odsetek zapaleń płuc o charakterze bakteriemicznym był wyższy w porównaniu z niebakteriemicznymi, można było oczekiwać wyższej wartości ochronnej szczepionki.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych dot. szczepionki PCV20

Do dnia 03.10.2025 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 2022) oraz w populacji osób w wieku ≥ 65 lat, którzy w przeszłości zostali zaszczepieni przeciwko pneumokokom PCV13, PPSV23 lub PCV13 a następnie PPSV23 (Cannon 2021). Podczas przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano dwa doniesienia konferencyjne (Miles 2025, Miles 2025a), w których przedstawiono dane dotyczące efektywności PCV20 u osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat w Stanach Zjednoczonych, pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world evidence*, RWE). Ostatecznie, do oceny szczepionki PCV20 włączono:

- dwa randomizowane, kontrolowane badania kliniczne:
 - Essink 2022 (badanie 1007), dotyczące populacji w wieku ≥ 60 lat niezaszczepionej wcześniej przeciwko pneumokokom, opisane w jednej pełnotekstowej publikacji w czasopiśmie recenzowanym, na stronie clinicaltrials.gov (NCT03760146) i w raporcie EMA (EMA 2022),
 - Cannon 2021 (badanie 1006), dotyczące populacji w wieku ≥ 65 lat zaszczepionej wcześniej przeciwko pneumokokom, opisane w jednej publikacji w czasopiśmie recenzowanym, na stronie clinicaltrials.gov (NCT03835975) i raporcie EMA (EMA 2022),
- jedno badanie obserwacyjne:
 - Miles 2025 i Miles 2025a, w którym przedstawiono dane dotyczące efektywności PCV20 u osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat w Stanach Zjednoczonych, pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world evidence*, RWE), w populacji ogólnej oraz w poszczególnych grupach ryzyka.

W badaniu Essink 2022 wyniki przedstawiono wyłącznie w kohorcie pacjentów w wieku ≥ 60 lat (odsetek osób w wieku ≥ 65 lat wyniósł 34%). W obu badaniach immunogenność szczepionki PCV20 oceniono na podstawie oceny geometrycznej średniej miana przeciwciał (ang. *geometric mean titer*, GMT) wobec 20 serotypów zawartych w PCV20 w teście opsonofagocytozy (ang. *opsonophagocytic assay*, OPA), miesiąc po szczepieniu. Ponadto w badaniach oceniano geometryczne średnie przyrosty miana przeciwciał (ang. *geometric mean fold rises*, GMFR) w teście OPA względem stanu początkowego oraz odsetek osób z ≥ 4 -krotnym wzrostem miana przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym w teście OPA oraz wartość miana przeciwciał w teście OPA $\geq$ dolna granica oznaczalności. Dane dotyczące immunogenności PCV20 w populacji osób w wieku ≥ 60 lat z czynnikami ryzyka zakażenia pochodziły z niezaplanowanej analizy *ad hoc* z badania Essink 2022, dostępnej w raporcie EMA dla szczepionki Apexxnar® (EMA 2022). W badaniu Essink 2022 komparatorem była szczepionka 13-walentna szczepionka PCV13 i 23-walentna szczepionka PPSV23. Uwzględnienie PPSV23 jako komparatora umożliwiło

porównanie immunogenności szczepionki PCV20 wobec 7 dodatkowych serotypów, które nie są zawarte w PCV13.

Badanie Essink 2022 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 otwarty charakter badania, brak zaślepienia badaczy i pacjentów oraz brak zaślepienia oceny efektów leczenia (oceny bezpieczeństwa). W zakresie pozostałych domen nie zidentyfikowano ryzyka błędu systematycznego w badaniu.

Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat, niezaszczepionej w przeszłości przeciwko pneumokokom (Essink 2022, N=3 009, w tym n=1 012 w wieku ≥ 65 lat)

W badaniu Essink 2022 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 geometrycznej średniej miana przeciwciał (ang. *geometric mean titer*, GMT) w teście OPA dla danego serotypu w grupie badanej względem grupy kontrolnej o $>0,5$.

W populacji pacjentów w wieku ≥ 60 lat w grupie szczepionej PCV20, kryterium *noninferiority* zostało spełnione dla wszystkich trzynastu wspólnych serotypów z PCV13 oraz dla 6 z 7 dodatkowych serotypów wspólnych ze szczepionką PPSV23 (niezawartych w PCV13). Wyjątkiem był serotyp 8, dla którego stosunek geometrycznych średnich miana przeciwciał w teście OPA w grupie pacjentów szczepionych PCV20, w porównaniu z grupą szczepioną PPSV23, wyniósł 0,55 (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 (Essink 2022).

Wyniki analizy pozostałych punktów końcowych wskazują na podobną immunogenność szczepionki PCV20 względem PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat. Miesiąc po szczepieniu PCV20:

- wzrost OPA GMT względem poziomu wyjściowego był:
 - mniej niż wobec 12 z 13 serotypów wspólnych z PCV13, przy czym istotną statystycznie różnicę odnotowano dla 8 z 13 serotypów,
 - statystycznie istotnie większy wobec 6 z 7 serotypów wspólnych z PPSV23, które nie są zawarte w PCV13 oraz statystycznie istotnie mniejszy wzrost OPA GMT wobec 1 z 7 wspólnych serotypów (serotyp 8),
- prawdopodobieństwo wystąpienia ≥ 4 -krotnego wzrostu geometrycznej średniej miana przeciwciał w teście OPA było:
 - istotnie statystycznie mniejsze wobec 6 z 13 serotypów oraz istotnie większe wobec 1 z 13 serotypów wspólnych z PCV13. Odsetek osób, u których wystąpił omawiany punkt końcowy nie różnił się pomiędzy pacjentami dla pozostałych 6 z 13 serotypów wspólnych z PCV13,
 - istotnie większy wobec 6 z 7 oraz istotnie mniejszy wobec 1 z 7 serotypów (serotyp 8) wspólnych z PPSV23.
- odsetek osób, u których wystąpiła geometryczna średnia miana przeciwciał w teście OPA $\geq$ dolna granica oznaczalności był:
 - istotnie statystycznie mniejszy wobec 4 z 13 serotypów wspólnych z PCV13. Dla pozostałych 9 z 13 serotypów wspólnych z PCV13 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy szczepionkami,

- o istotnie statystycznie większy wobec 6 z 7 serotypów wspólnych z PPSV23 i statystycznie istotnie mniejszy wobec 1 z 7 wspólnych serotypów (serotyp 8) (Essink 2022).

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 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 jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zakażenia pneumokokami, nie uwzględniających palenia tytoniu, w kohorcie w wieku ≥ 60 lat wyniósł 26,5%. 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 się przyjętą w przeszłości szczepionką przeciwko pneumokokom: zaszczepieni wcześniej PPSV23, PCV13 lub PCV13 a następnie 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 szczepionce 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 a następnie 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 a następnie PPSV23, mniejszy u osób zaszczepionych wyłącznie PCV13, a najniższy u osób zaszczepionych tylko PPSV23.

Efektywność szczepionki PCV20

W abstrakcie konferencyjnym Miles 2025 obserwowano zróżnicowaną populację Amerykańskich pacjentów w wieku ≥ 65 lat, leczonych w ramach programu *Medicare Fee-for-Service Insurance* (A+B) przez ≥ 1 rok przed datą indeksowania. Analizie poddano efektywność szczepionki (ang. *vaccine effectiveness*, VE) PCV20 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej (ICH_P), wywołanej dowolnym serotypem (typu szczepionkowego i typu nieszczepionkowego), i zapaleniu płuc z dowolnej przyczyny (ACP). Uwzględnienie przypadków ICH_P wywołanych dowolnym serotypem wynikało z braku informacji na temat serotypów wywołujących chorobę w bazie *Medicare*. W badaniu oceniono bezwzględną różnicę w częstości występowania wszystkich przypadków ICH_P i ACP w zależności od statusu szczepienia szczepionką PCV2 oraz przynależności do odpowiedniej grupy ryzyka. Do badania włączono łącznie 16 503 552 pacjentów, w tym 2 008 313 pacjentów zaszczepionych z wykorzystaniem

szczepionki PCV20 oraz 16 043 844 pacjentów niezaszczepionych szczepionką PCV20. Po zastosowaniu dostosowania, charakterystyka pacjentów w obu grupach była dość dobrze zrównoważona.

Szczepienie za pomocą PCV20 wykazało efektywność w grupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat w zakresie zapobiegania inwazyjnej chorobie pneumokokowej (ICHp) na poziomie 25,6% (95% CI: 19,5; 31,2) i zapaleniu płuc z dowolnej przyczyny (ACP) na poziomie 15,2% (95% CI: 14,6; 15,8) (Miles 2025). Skorygowana efektywność PCV20 przeciw inwazyjnej chorobie pneumokokowej spowodowanej dowolnym serotypem wyniosła 25,0% (95% CI: 15,4; 33,5) w grupie osób z obniżoną odpornością (IC), 22,6% (95% CI: 12,8; 31,3) wśród osób z chorobami przewlekłymi (CMC) oraz 33,8% (95% CI: 17,9; 46,6) wśród osób o niskim ryzyku zakażenia. Skorygowana efektywność PCV20 przeciwko zapaleniu płuc z dowolnej przyczyny wyniosła 16,5% (95% CI: 15,7; 17,4), 14,6% (95% CI: 13,8; 15,5) i 17,3% (95% CI: 15,9; 18,7) odpowiednio w grupach pacjentów z obniżoną odpornością, posiadających choroby przewlekłe i o niskim ryzyku zakażenia (Miles 2025a).

Skorygowany współczynnik zapadalności (ang. *incidence rate*, IR) na 100 tys. osobolat na ICHp i ACP, był mniejszy wśród osób zaszczepionych PCV20, w porównaniu do grupy osób niezaszczepionych (Miles 2025). Tą samą tendencję można było zaobserwować w populacji zależnej od grupy ryzyka, tj. pacjenci zaszczepieni PCV20 posiadający obniżoną odporność, choroby przewlekłe i należący do grupy niskiego ryzyka zakażenia, mieli mniejszy współczynnik zapadalności na ICHp i ACP w porównaniu do pacjentów niezaszczepionych. W ciągu roku u osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat szczepienie PCV20 zapobiegło:

- 12,0 (95% CI: 8,0; 16,0) przypadkom inwazyjnej choroby pneumokokowej na 100 tys. osobolat w populacji ogólnej,
- 758,0 (95% CI: 664,2; 851,7) przypadkom zapalenia płuc z dowolnej przyczyny na 100 tys. osobolat w populacji ogólnej (Miles 2025a).

Bezpieczeństwo PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat, niezaszczepionej w przeszłości przeciwko pneumokokom (Essink 2022, N=3 009, w tym n=1 012 w wieku ≥ 65 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 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 (ang. *serious adverse event*, SAE), nowo zdiagnozowanych przewlekłych stanów chorobowych, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych. W czasie 1 miesiąca 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 reakcje miejscowe (zaczerwienienia, opuchnięcia i bólu w miejscu iniekcji), o łagodnym do umiarkowanego stopnia nasilenia. Ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych w miejscu podania szczepionki nie różniło się istotnie pomiędzy grupą PCV20 a grupą PCV13 w zakresie wszystkich analizowanych objawów 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 szczepionki PCV20 był podobny jak w populacji osób w wieku ≥ 60 lat wcześniej niezaszczepionych. Ryzyko względne wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz nowo zdiagnozowanych przewlekłych stanów chorobowych nie różniło się pomiędzy grupami zaszczepionymi PCV20 a grupami kontrolnymi, zaszczepionymi PCV13 lub PPSV23 w okresie 6. miesięcy 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. Częstość uogólnionych zdarzeń niepożądanych (gorączki, zmęczenia, bólu głowy, bólu mięśni i bólu stawów) była podobna zarówno w grupach zaszczepionych PCV20, jak i w grupie pacjentów zaszczepionych PCV13 i PPSV23.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych dot. szczepionki PCV13

Do dnia 03.10.2025 nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności klinicznej ani efektywności praktycznej szczepionki PCV20 w populacji ogólnej w wieku ≥ 65 lat. 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, podczas odrębnego przeszukiwania baz danych, podjęto próbę zidentyfikowania danych dotyczących skuteczności klinicznej i efektywności praktycznej szczepionki PCV13 we wnioskowanej populacji. Jedynym odnalezionym badaniem włączonym do analizy klinicznej było jedno 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*). Do oceny szczepionki PCV13 włączono 7 publikacji z czasopism recenzowanych, które dotyczyły:

- skuteczności ochronnej PCV13 w zapobieganiu pierwszorzędownym, drugorzędowym oraz wybranym eksploracyjnym punktom końcowym w ogólnej populacji badania CAPiTA (Bonten 2015),
- skuteczności ochronnej PCV13 w zapobieganiu eksploracyjnym punktom 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).

Badanie CAPiTA było badaniem wieloośrodkowym, przeprowadzonym w Holandii, obejmującym łącznie 84 496 pacjentów w wieku 65 lat i starszych, którzy nie byli wcześniej szczepieni przeciw pneumokokom. Skuteczność ochronną jednej dawki PCV13 porównano ze szczepionką placebo. Czas obserwacji w badaniu wynosił średnio 3,97 lat. W badaniu CAPiTA około 49% włączonych osób ($n=41\,385$) miało umiarkowane czynniki ryzyka zakażenia pneumokokami. Dane dotyczące skuteczności szczepionki PCV13, w podgrupie pacjentów z umiarkowanymi czynnikami ryzyka zakażenia *S. pneumoniae*, dostępne były w trzech analizach *post-hoc*. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu CAPiTA była skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego, pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP) wywołanego przez serotypy zawarte w szczepionce. 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 zawarte w szczepionce. Badanie charakteryzowało się wysoką jakością i niskim ryzykiem błędu systematycznego wg *Cochrane Handbook*.

Ponadto w wyniku systematycznego wyszukiwania w medycznych bazach danych odnaleziono i zakwalifikowano do analizy 4 retrospektywne badania kohortowe (III D; Hsiao 2025, Kobayashi 2023, Hsiao 2022, Kolditz 2019) i 2 badania kliniczno-kontrolne (III E; McLaughlin 2018 i Prato 2018), które dotyczyły efektywności praktycznej szczepionki PCV13. Pięć 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 kohortowe Kolditz 2019 otrzymało 9/9 punktów, natomiast badanie Hsiao 2025, Kobayashi 2023 i Hsiao 2022 – 8/9 punktów w skali NOS. We wszystkich trzech badaniach odjęto punkt za czynniki zakłócające. Badania kliniczno-kontrolne McLaughlin 2018 i Prato 2018 otrzymały odpowiednio 8 i 7 punktów na 9 możliwych.

Skuteczność ochronna PCV13 w ogólnej populacji badania w wieku ≥ 65 lat (N=84 496)

Analizę skuteczności szczepionki przeprowadzono według zmodyfikowanej analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *modified intention-to-treat*, 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 lub 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 rozpoznanym lub podejrzanym zapaleniem płuc wywołanym przez *Pneumocystis jirovecii* lub czynną gruźlicą.

Według analizy *per-protocol* w badaniu CAPiTA w populacji ogólnej w wieku ≥ 65 lat (N=84 496), 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 zawartymi w szczepionce (odpowiednio 45,6%; 95% CI: 21,82; 62,49; $p < 0,001$ oraz 42,4%; 95% CI: 18,4; 59,7; $p = 0,004$),
- pierwszemu i wszystkim epizodom nieinwazyjnego PZP spowodowanym serotypami zawartymi w szczepionce (odpowiednio 45,0%; 95% CI: 14,2; 65,30; $p = 0,007$ oraz 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; $p = 0,008$ oraz 28,9%; 95% CI: 8,13; 45,07; $p = 0,008$),
- IChP spowodowanej serotypami zawartymi w szczepionce (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 zawartymi w szczepionce było statystycznie istotnie większe ($p < 0,05$) w grupie osób zaszczepionych PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo. Skuteczność szczepienia PCV13 w zapobieganiu pierwszorzędowym i drugorzędowym punktom końcowym 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*, pozaszpitalnego zapalenia płuc 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) 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 oraz 36,5%; 95% CI: 6,9; 57,1; p=bd),
- wszystkim epizodom PZP spowodowanych jakimkolwiek serotypem *S. pneumoniae* w populacji *per-protocol* (22,5%; 95% CI: 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 szczepionki PCV13

Wszystkie odnalezione badania efektywności praktycznej potwierdziły skuteczność kliniczną PCV13 w zapobieganiu zapaleniom płuc w populacji ogólnej w wieku ≥ 65 lat. W kohortowym badaniu Hsiao 2025 wykazano, że szczepienie PCV13 wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem prawdopodobieństwa wystąpienia IChP wywołanej serotypami zawartymi w szczepionce ($OR_{Skorygowany} = 0,386$; 95% CI: 0,233; 0,638), co odpowiadało redukcji o 61,5% ryzyka wystąpienia IChP spowodowanej serotypami szczepionkowymi wśród osób zaszczepionych PCV13 w porównaniu z niezaszczepionymi. W analizach *post-hoc* stwierdzono, że szczepienie PCV13 zmniejszało szanse wystąpienia IChP wywołanej wszystkimi serotypami szczepionkowymi z wyłączeniem serotypu 3 o 80,3% ($OR_{ASkorygowany} = 0,197$; 95% CI: 0,088; 0,440) (Hsiao 2025).

W badaniu Kobayashi 2023 przeanalizowano dane dotyczące 24 121 625 beneficjentów programu *Medicare*, spośród których 936 185 (20,5%) otrzymało szczepionkę PCV13, a 10 646 220 (79,5%) nie otrzymało żadnej szczepionki przeciwko pneumokokom. Beneficjentów podzielono na 4 wzajemnie wykluczające się grupy ryzyka zdefiniowane na podstawie zaleceń ACIP: (1) osoby z osłabieniem funkcjonowania układu odpornościowego (ang. *immunocompromising conditions*, IC), (2) osoby z przewlekłymi schorzeniami (ang. *chronic medical conditions*, CMC), (3) osoby IC + CMC oraz (4) osoby z niskim ryzykiem. Skuteczność szczepionki (VE) PCV13 wobec zapobiegania hospitalizacji z powodu zapalenia płuc wynosiła 6,7% (95% CI: 5,9; 7,5). Ogólne oszacowanie było podobne do skuteczności PCV13 wynoszącej 5,1% (95% CI: -5,1; 14,2) przeciwko pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc,

który zgłoszono w badaniu CAPITA. Skuteczność szczepionki była wyższa u osób o niskim ryzyku zakażenia w porównaniu z osobami z IC lub CMC: 15,1% (95% CI: 12,2; 18,1) w porównaniu z 5,8% (95% CI: 5,0; 6,7). Skuteczność szczepionki PCV13 wobec zapobiegania występowaniu zapalenia płuc niezwiązanego z opieką zdrowotną (4,7%; 95% CI: 3,9%-5,6%) i płatowego zapalenia płuc (5,8%; 95% CI: 2,6; 8,9) były porównywalne w stosunku do hospitalizowanego zapalenia płuc (Kobayashi 2023).

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 w trakcie 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 (McLaughlin 2018), potwierdziło skuteczność PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanym serotypami szczepionkowym w populacji osób w wieku ≥ 65 lat. 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 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 Prato 2018, 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* 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 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.

Wnioski

Wyniki niniejszego przeglądu systematycznego wskazują, że immunogenność dwudziestowalentnej, skoniugowanej, polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom (PCV20, Prevenar 20[®]) 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 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*.

Z dużym prawdopodobieństwem można przewidzieć, że immunogenność PCV20 w populacji osób w wieku ≥ 65 lat, bez wcześniejszej historii szczepiennej przeciw pneumokokom, będzie podobna jak w kohorcie osób wieku ≥ 60 lat z badania Essink 2022. Szczepionka PCV20 wywołuje silną odpowiedź immunologiczną również u dorosłych w wieku ≥ 65 lat, niezależnie od wcześniejszej historii szczepień przeciw pneumokokom (PPSV23, PCV13, lub PCV13 a następnie PPSV23).

Badanie obserwacyjne Miles 2025 przeprowadzono w rzeczywistej praktyce klinicznej na zróżnicowanej populacji Amerykańskich pacjentów w wieku ≥ 65 lat, leczonych w ramach programu *Medicare Fee-for-Service Insurance* (A+B) przez ≥ 1 rok przed datą indeksowania. Analizie poddano efektywność szczepionki (ang. *vaccine effectiveness*, VE) PCV20 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej (IChP), wywołanej dowolnym serotypem (typu szczepionkowego i typu nieszczepionkowego), i zapaleniu płuc z dowolnej przyczyny (ACP). W badaniu oceniono bezwzględną różnicę w częstości występowania wszystkich przypadków IChP i ACP w zależności od statusu szczepienia szczepionką PCV20 oraz przynależności do odpowiedniej grupy ryzyka. Do badania włączono łącznie 16 503 552 pacjentów, w tym 2 008 313 pacjentów zaszczepionych z wykorzystaniem szczepionki PCV20 oraz 16 043 844 pacjentów niezaszczepionych szczepionką PCV20. Szczepienie za pomocą PCV20 wykazało efektywność w grupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat w zakresie zapobiegania IChP na poziomie 25,6% i ACP na poziomie 15,2%. Skorygowana efektywność PCV20 przeciw IChP wyniosła 25,0% w grupie osób z obniżoną odpornością, 22,6% wśród osób z chorobami przewlekłymi oraz 33,8% wśród osób o niskim ryzyku zakażenia; natomiast przeciwko ACP wyniosła 16,5%, 14,6% i 17,3% w odpowiednich grupach ryzyka zakażenia. Skorygowany współczynnik zapadalności (ang. *incidence rate*, IR) na 100 tys. osobolat na IChP i ACP, był mniejszy wśród osób zaszczepionych PCV20, w porównaniu do grupy osób niezaszczepionych. Uwzględnienie przypadków IChP wywołanych dowolnym serotypem wynikało z braku informacji na temat serotypów wywołujących chorobę w bazie *Medicare*, co odróżnia badanie Miles 2025 od badania CAPiTA, gdzie z kolei brano pod uwagę jedynie zachorowania wywołane serotypami szczepionkowymi. To może wiązać się z różnicą w osiągniętej efektywności szczepionki pomiędzy obydwojema badaniami. Należy również wspomnieć, że na wynik wskaźnika efektywności szczepienia może mieć wpływ pokrycie szczepionkowe, które w Stanach Zjednoczonych jest niższe dla PCV20 niż w Polsce.

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. Nowo zdiagnozowane przewlekłe schorzenia zgłosiło $<2,3\%$ pacjentów i były one zgodne z częstością w ogólnej populacji w tym wieku. Wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego (z użyciem placebo) badania klinicznego CAPiTA (N=84 496 włączonych uczestników) stanowią podstawę, aby stwierdzić, że oczekiwana skuteczność PCV20 u osób w wieku ≥ 65 lat będzie podobna do skuteczności PCV13 w zapobieganiu zakażeniom pneumokokowym spowodowanym przez 13 serotypów wspólnych dla obu szczepionek. Ponadto, w ramach badania CAPiTA wykazano skuteczność profilaktyki za pomocą PCV13 w populacji obciążonej dodatkowymi czynnikami ryzyka zakażenia pneumokokami.

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). Szczepionka PCV13 jest skuteczna w zapobieganiu IChP, ale przede wszystkim w zapobieganiu pneumokokowemu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc, które jest najczęstszą postacią zakażenia pneumokokami w populacji osób w wieku ≥ 65 lat. Ryzyko wystąpienia PZP wymagającego hospitalizacji jest od około 3 do 9-razy większe w populacji osób w wieku ≥ 65 lat z chorobami przewlekłymi w porównaniu do populacji ogólnej (zależnie od konkretnej jednostki chorobowej). Profilaktyka zakażeń pneumokokowych za pomocą szczepionki PCV20 o największym pokryciu

serotypowym wśród szczepionek polisacharydowych skoniugowanych dostępnych powszechnie na rynku polskim (szacowane pokrycie serotypowe dla szczepionki PCV20 w populacji w wieku 65+ wg danych KOROUN za 2024 rok wynosi około 73%) 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, Prevenar 20®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji dorosłych w wieku ≥ 65 lat. 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)	Dorośli powyżej 65. roku życia
Interwencja (I)	Szczepionka pneumokokowa polisacharydowa skoniugowana, adsorbowana PCV20 (Prevenar 20®), podawana domięśniowo, w schemacie zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego.
Komparator (C)	- brak szczepienia (lub placebo) - komparator w grupie niskiego ryzyka, - PCV13 (+/- PPSV23*) - komparator w grupie pośredniego i wysokiego ryzyka.
Efekty zdrowotne (O)	<u>Skuteczność:</u> - inwazyjna choroba pneumokokowa (bez względu na etiologię, wywołana przez serotypy szczepionkowe, związana z zakażeniem dowolnym szczepem <i>S. pneumoniae</i>), - zapalenia płuc (bez względu na etiologię, wywołane przez serotypy szczepionkowe, związane z zakażeniem dowolnym szczepem <i>S. pneumoniae</i>), - potwierdzone niebakteriemiczne/nieinwazyjne zapalenia płuc, - śmiertelność, - immunogenność PCV20. <u>Bezpieczeństwo:</u> - 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 w wieku powyżej 65 lat w grupie umiarkowanego i wysokiego ryzyka zakażenia jest szczepionka PCV13 (+/- PPSV23), natomiast w grupie niskiego ryzyka zakażenia - placebo lub brak szczepienia, rozumiane jako naturalny przebieg choroby. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora zawarto w analizie problemu decyzyjnego (APD 2025).

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 takiego 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.

Szczepionka PCV20 zawiera 13 tych samych, swoistych dla serotypów, koniugatów polisacharydów otoczkowych oraz te same substancje pomocnicze, co szczepionka PCV13. W związku z tym w ramach niniejszego przeglądu systematycznego, podczas odrębnego przeszukiwania, podjęto próbę zidentyfikowania danych dotyczących skuteczności klinicznej i efektywności praktycznej szczepionki PCV13 we wnioskowanej populacji. W ramach przeglądu systematycznego dodatkowo przytoczono dostępne dane dotyczące skuteczności profilaktyki zakażeń pneumokokami za pomocą szczepionki PCV20 lub PCV13 w populacji węższej niż wnioskowana, tj. w grupie osób w wieku ≥ 65 lat 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 roku, w populacji w wieku 65+ z podwyższonym ryzykiem zakażenia pneumokokami refundowana jest szczepionka Prevenar 13® (MZ 2025).

3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek PCV20 i PCV13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji w wieku ≥ 65 lat, przeprowadzonego zgodnie ze schematem PICOS.

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 w wieku ≥ 65 lat. Z uwagi na fakt, że niniejsza analiza stanowi aktualizację analizy PLR.4500.1808.2022.3.RBO złożonej do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 21 października 2022 roku (zlecenie 108/2022), przeprowadzono przeszukiwanie medycznych baz danych od 2022 roku włącznie.

Dla każdej ze szczepionek wykonano oddzielne wyszukiwania w następujących bazach danych:

- Medline (PubMed): do 03.10.2025,
- EMBASE (Embase.com): do 03.10.2025,
- Cochrane Library: do 03.10.2025.

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 [REDAKTOWANE] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDAKTOWANE]. 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 [REDAKTOWANO]. 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 [REDAKTOWANO].

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

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

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 skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek PCV20 lub PCV13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji w wieku ≥ 65 lat.

Ponieważ szczepionka PCV20 zawiera 13 tych samych, swoistych dla serotypów, koniugatów polisacharydów otoczkowych (Prevenar 13®: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) 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 węższej populacji niż wnioskowana, tj. populacji osób w wieku ≥ 65 lat ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej w populacjach pacjentów z grup ryzyka, w których aktualnie refundowana jest szczepionka PCV13 (Prevenar 13®; aneks 8.3).

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli powyżej 65. roku życia z populacji ogólnej oraz dodatkowo ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej zdefiniowanej w Obwieszczeniu MZ z dn. 17.10.2025 (aneks 8.3)	Niespełnienie kryteriów włączenia.
Interwencja	PCV20	Niespełnienie kryteriów włączenia.
Komparator	- Brak szczepienia (lub placebo) - komparator w grupie niskiego ryzyka, - PCV13 (+/- PPSV23) - komparator w grupie pośredniego i wysokiego ryzyka (komparatory 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	<u>Skuteczność:</u> inwazyjna choroba pneumokokowa (bez względu na etiologię, wywołana przez	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby,

	serotypy szczepionkowe, związana z zakażeniem dowolnym szczepem <i>S. pneumoniae</i>). • zapalenia płuc (bez względu na etiologię, wywołane przez serotypy szczepionkowe, związane z zakażeniem dowolnym szczepem <i>S. pneumoniae</i>), • potwierdzone niebakteriemiczne/nieinwazyjne zapalenie płuc, • śmiertelność, • Immunogenność odnosząca się do szczepionki PCV20. <u>Bezpieczeństwo:</u> • działania niepożądane raportowane w badaniach.	• ocena immunogenności szczepionki PCV13, • ocena nosicielstwa noso-gardłowego.
Typ badań	• kontrolowane badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, w których dostępne były wyniki dotyczące populacji ogólnej w wieku ≥ 65 lub populacji w wieku ≥ 65 lat z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka zakażenia <i>S. pneumoniae</i>, • badania dotyczące efektywności praktycznej w badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną, w których dostępne były wyniki dotyczące efektywności szczepienia w populacji ogólnej w wieku ≥ 65 lub w populacji w wieku ≥ 65 lat z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka zakażenia <i>S. pneumoniae</i> przeprowadzone na terenie Europy lub Stanów Zjednoczonych.	• badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej, • opisy przypadków, • artykuły przeglądowe i pogładowe.
Stan publikacji	• badania opublikowane w formie pełnotekstowej, • raporty z randomizowanych badań klinicznych, • niepublikowane randomizowane badania kliniczne, których wyniki zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych, • abstrakty i prezentacje doniesień konferencyjnych dostarczające nowe i istotne dane dla badań nad PCV20, • badania wtórne i metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.	• raporty badań klinicznych, • listy do redakcji, • 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 [REDAKTOWANE] a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza [REDAKTOWANE] 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).

Randomizowane badania kliniczne

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg *Cochrane Collaboration*. Wykorzystano wersję 2 narzędzia *Cochrane* do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku *Cochrane* (wersja 6.1), badania RCT ocenia się z wykorzystaniem aktualnego narzędzia *Cochrane Risk of Bias* (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2 ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 — proces randomizacji;
- domena 2 — odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 — brakujące dane wynikowe;
- domena 4 — pomiar efektu;
- domena 5 — selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: „tak”, „prawdopodobnie tak”, „nie”, „prawdopodobnie nie” oraz „brak informacji”. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2.

Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2 oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbia-stool/welcome>.

Opracowania wtórne

Metodykę badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR II, w której uwzględniane są cechy badań wtórnych, będące krytycznymi domenami: protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu, adekwatność wyszukiwania literatury, uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań, ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu, adekwatność metod meta-analitycznych, uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu oraz ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (Aneks 8.5). Przegląd może być oceniony jako:

- wysokiej jakości - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań,
- umiarkowanej jakości - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie,
- niskiej jakości - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu,
- krytycznie niskiej jakości - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i niezapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań (AMSTAR).

Badania obserwacyjne

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

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej 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 (ang. *vaccine effectiveness*, *VE*). Jest ona równa redukcji ryzyka względnego (*RRR*, ang. *relative risk reduction*) i można obliczyć ją ze wzoru (tzw. *równania Greenwooda i Youle'a*):

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

Do analizy wykorzystywano program RevMan wersja 5.3 oraz Microsoft Excel 365.

4 Wyniki

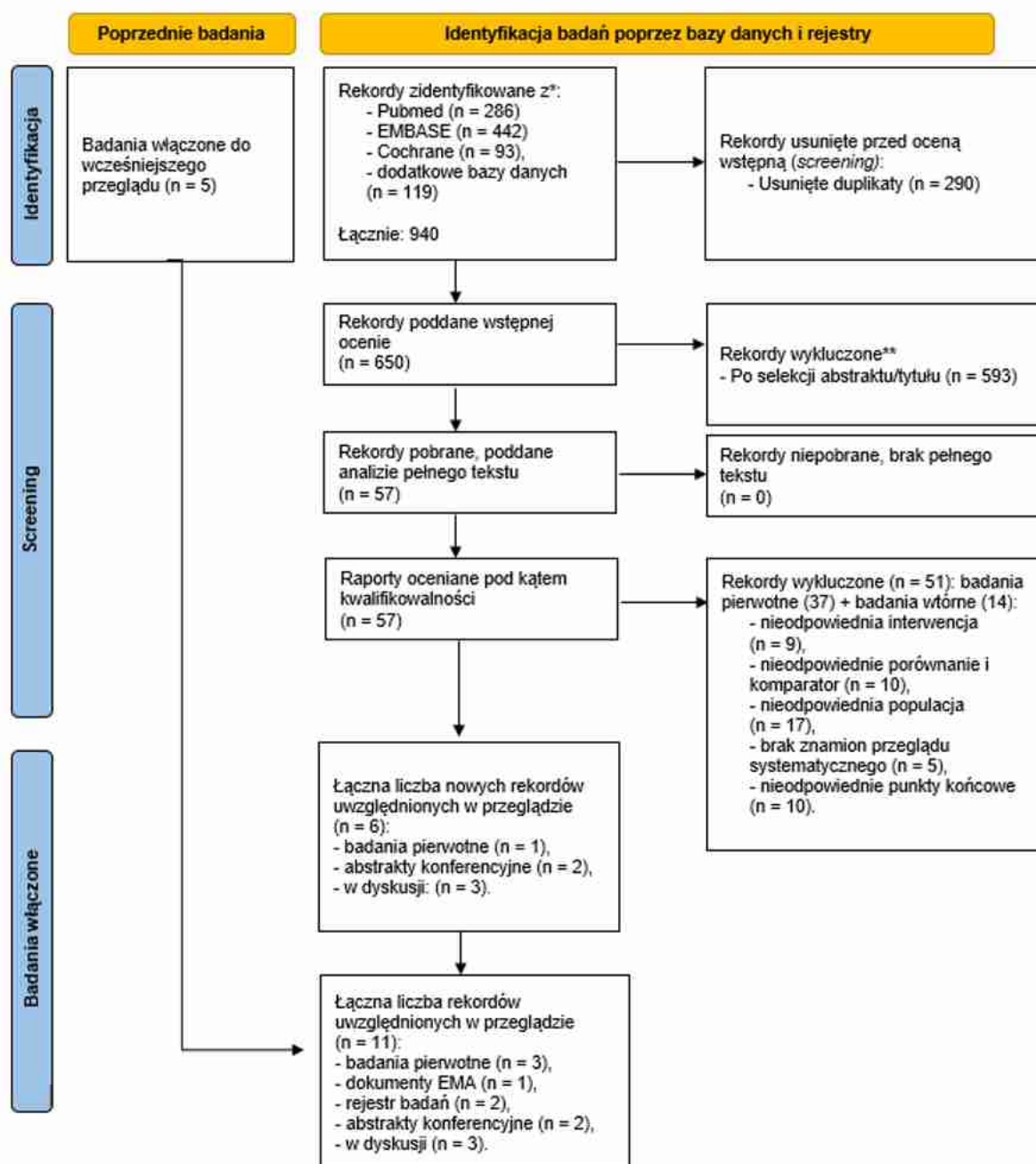
Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciwko pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej, dwudziestowalentnej - PCV20 (Prevenar 20®) w profilaktyce zakażeń *S. pneumoniae* w populacji osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Z uwagi na fakt, że niniejsza analiza stanowi aktualizację analizy PLR.4500.1808.2022.3.RBO złożonej do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 21 października 2022 roku (zlecenie 108/2022), przeprowadzono przeszukiwanie medycznych baz danych od 2022 roku włącznie. Wykluczano publikacje napisane w języku innym niż polski i angielski.

Ponieważ szczepionka PCV20 (Prevenar 20®) zawiera 13 tych samych, swoistych dla serotypów, koniugatów polisacharydów otoczkowych (serotypy zawarte w Prevenar 13®: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) oraz te same substancje pomocnicze co szczepionka PCV13 (Prevenar 13®), przeprowadzono oddzielny przegląd systematyczny dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV13 w populacji osób w wieku ≥ 65 lat. W ramach przeglądu systematycznego dodatkowo przytoczono dostępne dane dotyczące skuteczności profilaktyki zakażeń pneumokokowych za pomocą szczepionki PCV20 lub PCV13 w populacji węższej niż wnioskowana, tj. w grupie osób w wieku ≥ 65 lat z podwyższonym ryzykiem (umiarkowanym do wysokiego) zakażenia pneumokokami, w której aktualnie refundowana jest szczepionka PCV13.

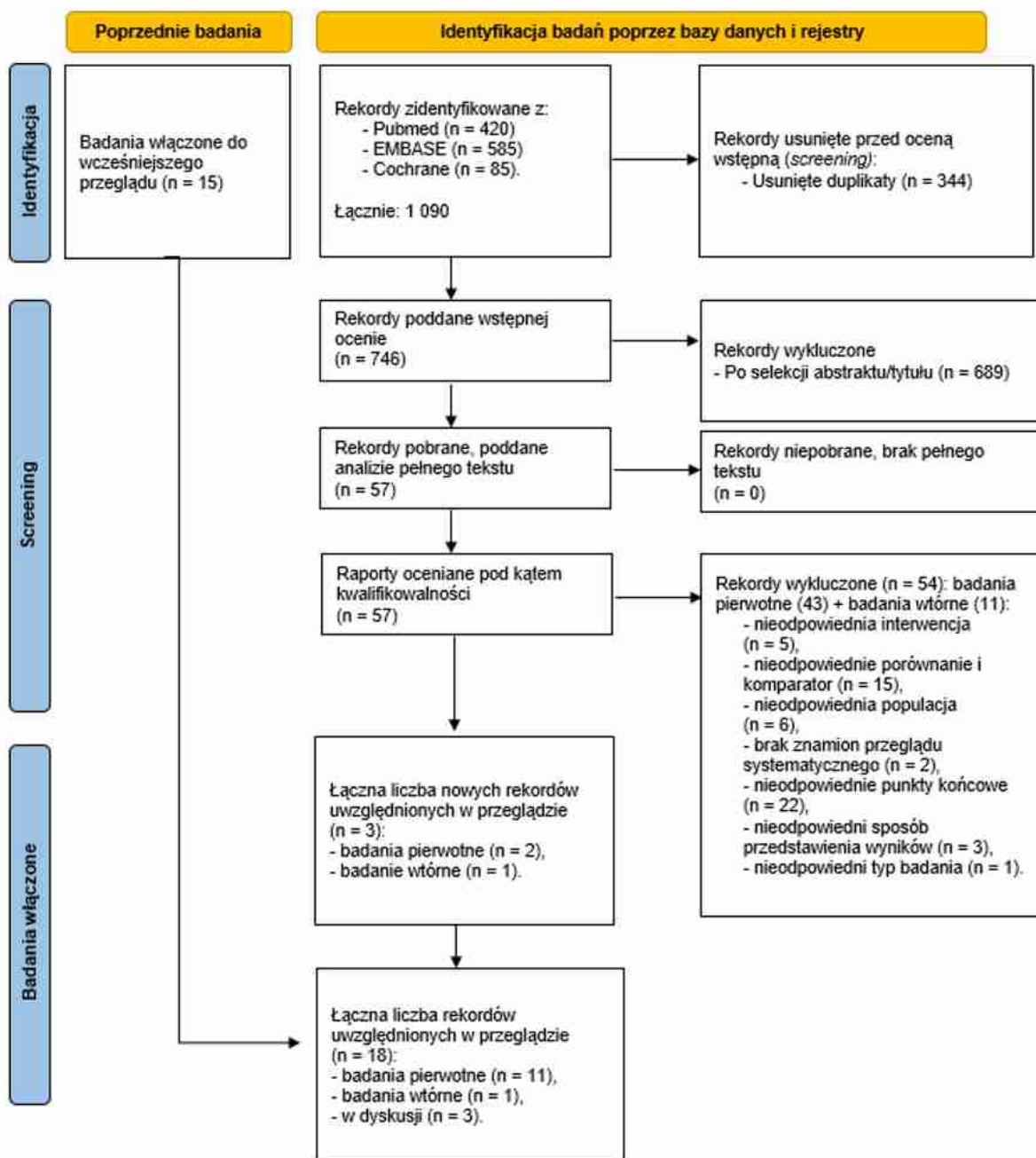
Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były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

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych dla szczepionki PCV20 przedstawiono na Ryc. 1, natomiast dla PCV13 na Ryc. 2.

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych dla szczepienia PCV20 włączonych do opracowania, od 2022 roku włącznie (PRISMA).



Ryc. 2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych dla szczepienia PCV13 włączonych do opracowania, od 2022 roku włącznie (PRISMA).



4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

Wyniki przeglądu badań wtórnych dot. szczepionki PCV20

Do dnia 03.10.2025 nie odnaleziono przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dwudziestowalentnej szczepionki przeciw pneumokokom (PCV20, Prevenar 20®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65. roku życia.

Wśród potencjalnych badań wtórnych odnaleziono dwa opracowania niespełniające określonych kryteriów włączenia: Oliveria 2025 i Sewell 2023. Celem badania Oliveira 2025 była ocena zgłoszeń zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse event*, AE) po przyjęciu szczepionki PCV20 u dorosłych w wieku ≥ 19 lat zidentyfikowanych w Systemie Zgłaszania Niepożądanych Odczynów Poszczepiennych (ang. *Vaccine Adverse Event Reporting System*, VAERS). Z kolei opracowanie Sewell 2023 dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa PCV20 u osób w podeszłym wieku oraz podsumowanie aktualnych zaleceń dotyczących stosowania szczepionki w tej populacji pacjentów. Badania Oliveria 2025 nie zakwalifikowano do zasadniczej części analizy ze względu na fakt, że nie spełniało kryteriów Cook'a, natomiast w badaniu Sewell 2023 przeszukiwanie dostępnych dowodów przeprowadzono wyłącznie w jednej bazie danych. Wyniki badania Oliveria 2025 i Sewell 2023 omówiono w Dyskusji w rozdziale 6.4.1.1.

Badania wtórne dot. szczepionki wykluczone z analizy, wraz z przyczynami odrzucenia, zestawiono w aneksie 8.10.

Wyniki przeglądu badań wtórnych dot. szczepionki PCV13

Do dnia 03.10.2025 wstępnie odnaleziono wiele badań wtórnych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa trzynastowalentnej szczepionki przeciw pneumokokom (PCV13, Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65. roku życia, z których tylko dwa spełniały kryteria włączenia do przeglądu systematycznego: Farrar 2023 i Berild 2020. Wśród potencjalnych badań wtórnych odnaleziono opracowanie niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego: McLaughlin 2019. Badanie wtórne McLaughlin 2019 dotyczyło skuteczności PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanym serotypem 3 w populacji w wieku ≥ 65 . Przeszukiwanie dostępnych dowodów przeprowadzono wyłącznie w jednej bazie danych i w związku z tym, badania nie włączono do zasadniczej części analizy. Wyniki opracowania McLaughlin 2019 omówiono w Dyskusji w rozdziale 6.4.1.2.

Zakwalifikowane badania wtórne zestawiono w aneksie 8.13, natomiast wykluczone badania wtórne, wraz z przyczynami odrzucenia, w aneksie 8.14.

4.1.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa trzynastowalentnej szczepionki przeciw pneumokokom (PCV13, Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65. roku życia zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 2 przeglądy systematyczne, spełniające kryteria kwalifikacji: Farrar 2023 i Berild 2020.

Zarówno badanie Farrar 2023, jak i Berild 2020, dotyczyło oceny efektywności szczepionki PCV13 i PPSV23 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej (IChP) oraz pneumokokowemu zapaleniu płuc w populacji ogólnej osób starszych (ang. *general elderly population*), bez precyzyjnego określenia dolnej granicy wieku. W badaniach oceniono także efektywności (przez ocenę wyników badań obserwacyjnych) szczepionek PCV13 i PPSV23 przeciwko chorobom wywoływanym przez odpowiednie typy serotypów zawarte w szczepionce (w PCV13 lub PPSV23). W badaniu Farrar 2023 uwzględniono dane dotyczące skuteczności lub efektywności szczepionek PCV13 i PPSV23 przeciwko inwazyjnej chorobie pneumokokowej (IChP), definiowanej jako wykrycie *S. pneumoniae* w zwykłe jałowych miejscach organizmu, takich jak krew (bakteriemia) lub płyn mózgowo-rdzeniowy (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych). Na potrzeby niniejszego przeglądu termin „typ szczepionkowy” (ang. *vaccine type*, VT) odnosi się do serotypów zawartych w ocenianej szczepionce (np. jeśli badanie oceniało skuteczność PCV13 wobec IChP typu szczepionkowego, wówczas typ szczepionkowy w danym badaniu obejmował 13 serotypów zawartych w szczepionce PCV13, o ile nie zaznaczono inaczej). Z uwagi na populację wnioskowaną, skupiono się głównie na wynikach dot. szczepionki PCV13.

Do przeglądu Berild 2020 włączono dziewięć badań, w których oceniano szczepionkę PCV13, z czego trzy badania odnosiły się do populacji w wieku ≥ 65 lat, a pozostałe do populacji ≥ 50 lat i ≥ 60 lat. Pięć z włączonych badań to analizy *post-hoc* oparte na danych z badania CAPITA. Oprócz nich zidentyfikowano dwa badania kohortowe, jedno z Hiszpanii i jedno z Niemiec oraz dwa badania z wykorzystaniem modelu typu *test-negative* (ang. *test-negative design*, TND), jedno ze Stanów Zjednoczonych i jedno z Włoch. W hiszpańskim badaniu kohortowym wykorzystano rutynowe dane zebrane w 2015 roku w celu zidentyfikowania przypadków zapalenia płuc i pneumokoków z jakiegokolwiek przyczyny. Członkowie kohorty byli obserwowani przez prawie 2 000 000 osobolat. Jednak tylko około 7 000 z nich dotyczyło osób zaszczepionych PCV13 (Vila-Corcoles 2018). W niemieckim badaniu kohortowym wykorzystano rutynowe dane ubezpieczeniowe w celu zidentyfikowania 11 395 osób zaszczepionych PCV13 z kohorty ponad 500 000 mieszkańców mieszkających w Saksonii w latach 2014-2016 (Kolditz 2018). Amerykańskie badanie TND obejmowało 2 034 hospitalizacje z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP; ang. *community-acquired pneumococcal pneumonia*, CAP) i zidentyfikowało 68 przypadków PZP wywołanego przez serotypy szczepionkowe (ang. *vaccine-type community-acquired pneumococcal pneumonia*, VT-CAP) za pomocą testu antygeny moczowego specyficznego dla serotypu. Pozostali pacjenci bez VT-CAP stanowili grupę kontrolną (McLaughlin 2018). Włoskie badanie TND zidentyfikowało 1 867 kwalifikujących się pacjentów z PZP w latach 2013-2015, ale ze względu na niski wskaźnik uczestnictwa do analizy efektywności szczepionki włączono tylko 182 pacjentów z PZP (Prato 2018). Wszystkie z wymienionych wyżej badań opisano w rozdziale 4.7.

Do badania Farrar 2023 włączono dziewiętnaście badań, z czego w siedmiu badaniach oceniano szczepionkę PCV13. Wyniki dot. skuteczności szczepionki PCV13 przeciwko IChP typu szczepionkowego pochodziły z randomizowanego badania CAPITA a szacowana efektywność szczepionki (ang. *vaccine effectiveness*, VE) została oparta na trzech badaniach obserwacyjnych. Lewis i wsp. (2019) oceniali efektywność PCV13 w kohorcie dorosłych mieszkańców Stanów Zjednoczonych w wieku ≥ 65 lat, ubezpieczonych w *Kaiser Permanente Northern California*, którzy nie otrzymali szczepionki PPSV23 przed 65. rokiem życia. Pozostałe dwa badania obserwacyjne autorstwa Pilishvili i wsp. (2018) miały charakter badań kliniczno-kontrolnych, w których przypadki identyfikowano przy użyciu danych z systemu *Active Bacterial Core*

Surveillance, natomiast źródła danych dla grup kontrolnych różniły się między badaniami. Z kolei w ramach oceny szczepionki PCV13 przeciwko zapaleniu płuc o etiologii pneumokokowej typu, zidentyfikowano również badanie CAPITA oraz trzy badania obserwacyjne z zastosowaniem projektu *test-negative design* (TND). Badanie Prato i wsp. (2018) przeprowadzono wśród dorosłych Włochów w wieku ≥ 65 lat, zarówno hospitalizowanych, jak i leczonych ambulatoryjnie, zamieszkujących region Apulia. Wiele osób uczestniczących w badaniu miało co najmniej jedną chorobę współistniejącą, w tym przewlekłą chorobę serca (53%), przewlekłą chorobę układu oddechowego (44%) lub cukrzycę (25%). Badanie McLaughlin i wsp. (2018), jak wspomniano wyżej, zostało przeprowadzone jako badanie zagnieżdżone w ramach większego, populacyjnego badania nad zapadalnością na zapalenie płuc wśród dorosłych w stanie Kentucky. Heo i wsp. (2022) oceniali efektywność szczepionek PCV13, PPSV23 oraz szczepienia sekwencyjnego PCV13 a następnie PPSV23 przeciwko zapaleniu płuc o etiologii pneumokokowej wśród dorosłych w Korei Południowej w wieku ≥ 65 lat, hospitalizowanych z powodu CAP.

Jakość odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR II, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu, adekwatność wyszukiwania literatury, uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań, ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu, adekwatność metod meta-analitycznych, uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu oraz ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji. Na podstawie wyników badanie można uznać za wysokiej jakości, umiarkowanej jakości, niskiej jakości lub krytycznie niskiej jakości. Przegląd Berild 2020 zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań, a więc był przeglądem o krytycznie niskiej jakości wg skali AMSTAR II. Przegląd Farrar 2023 został oceniony jako przegląd o niskiej jakości - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich.

Szczegółową ocenę jakości badań wtórnych za pomocą skali AMSTAR II umieszczono w aneksie 8.5. Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę zakwalifikowanych do analizy badań wtórnych (Tab. 4).

Tab. 4. Zestawienie charakterystyki 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 II
Berild 2020 <u>Źródło finansowania:</u> brak ze-wnętrznego źródła finansowania.	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).	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 z jakiegokolwiek przyczyny, • zapalenie płuc wywołane przez <i>S. pneumoniae</i>, • pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP) wywołane przez <i>S. pneumoniae</i>, • pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP) wywołane przez serotypy szczepionkowe, • inwazyjna choroba pneumokokowa. Metodyka badań: oryginalne raporty dotyczące skuteczności szczepionki w ogólnej populacji dorosłych w starszym wieku (bez wskazania dokładnej dolnej granicy wieku).	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 obecności chorób współistniejących lub czynników ryzyka i czasu trwania odpowiedzi na leczenie; - 2 badania kohortowe: 1 przeprowadzone w Hiszpanii (osoby w wieku ≥50 lat) oraz 1 przeprowadzone w Niemczech (osoby 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).	Przegląd o krytycznie niskiej jakości
Farrar 2023 <u>Źródło finansowania:</u> brak ze-wnętrznego źródła finansowania.	Cel: ocena skuteczności (randomizowane badania kontrolowane) lub efektywności (badania obserwacyjne) szczepionek PCV13 i PPSV23 przeciwko	Populacja: dorośli pacjenci w starszym wieku, bez zdefiniowanej dolnej granicy.	Włączone badania: - 1 randomizowane badanie kliniczne CAPITA (pacjenci w wieku ≥65 lat), dotyczące oceny skuteczności PCV13 w zależności od chorób współistniejących lub czynników ryzyka,	Przegląd o niskiej jakości

	inwazyjnej chorobie pneumokokowej oraz zapaleniu płuc wywołanym przez serotypy szczepionkowe u osób dorosłych. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa. Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): Medline, Embase, CINAHL, Web of Science, Scopus, Epistemonikos i Cochrane Library (01.2016-04.2019, z aktualizacją do 03.2022).	Porównane interwencje: szczepionka PCV13 lub PPSV23 w porównaniu z placebo lub brakiem szczepienia. Punkty końcowe: • inwazyjna choroba pneumokokowa wywołana przez serotypy szczepionkowe, • zapalenie płuc wywołane przez serotypy szczepionkowe. Metodyka badań: oryginalne raporty dotyczące skuteczności szczepionki w ogólnej populacji dorosłych w starszym wieku (bez wskazania dokładnej dolnej granicy wieku).	- 3 badania obserwacyjne do oceny IChP: 1 badanie kohortowe przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych (osoby w wieku ≥ 65 lat) oraz 2 badania kliniczno-kontrolne oparte na danych z <i>Active Bacterial Core Surveillance</i>, - 3 badania obserwacyjne typu <i>test-negative design</i> (TND) do oceny PZP: 1 przeprowadzone we Włoszech (pacjenci w wieku ≥ 65 lat), 1 przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych (pacjenci w wieku ≥ 65 lat) oraz 1 przeprowadzone w Korei Południowej (osoby w wieku ≥ 65 lat).	
--	--	--	---	--

* 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). IChP – inwazyjna choroba pneumokokowa; PZP – pozaszpitalne zapalenie płuc.

4.1.2 Ocena efektywności szczepionki PCV13

4.1.2.1 Farrar 2023

Inwazyjna choroba pneumokokowa typu szczepionkowego

W ramach przeglądu Farrar 2023 zidentyfikowano cztery badania oceniające skuteczność lub efektywność szczepionki PCV13 przeciwko inwazyjnej chorobie pneumokokowej (IChP) wywołanej przez serotypy zawarte w szczepionce PCV13 (typu szczepionkowego). Zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kontrolowane – badanie CAPITA, w którym wykazano skuteczność przeciwko IChP typu szczepionkowego u dorosłych w wieku ≥ 65 lat, wcześniej nieszczepionych przeciw pneumokokom na poziomie 75% (95% CI: 41; 91) (Bonten 2015).

Szacowana efektywność szczepionki przeciwko IChP typu szczepionkowego u osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat w trzech badaniach obserwacyjnych mieściła się w zakresie 47%-68%. Lewis i wsp. (2019) oceniali efektywność PCV13 w kohorcie dorosłych mieszkańców Stanów Zjednoczonych w wieku ≥ 65 lat, ubezpieczonych w *Kaiser Permanente Northern California*, którzy nie otrzymali szczepionki PPSV23 przed ukończeniem 65. roku życia. Szacowana efektywność PCV13 przeciwko wszystkim przypadkom IChP wywołanym przez serotypy PCV13 wynosiła 68% (95% CI: 38-84) a przeciwko IChP wywołanym przez serotyp 3 - 53% (95% CI: -10; 80). W badaniu odnotowano wzrost zapadalności na IChP w latach 2014-2018, głównie z powodu serotypu 3. Pozostałe dwa badania obserwacyjne autorstwa Pilishvili i wsp. (2018, 2018a) miały charakter badań kliniczno-kontrolnych, w których przypadki identyfikowano przy użyciu danych z systemu *Active Bacterial Core Surveillance*, natomiast źródła danych dla grup kontrolnych różniły się między badaniami. Szacowana efektywność PCV13 przeciwko IChP wywołanej przez serotypy PCV13 + 6C wynosiła 59% (95% CI: 11; 81), gdy grupę kontrolną stanowiły dane z komercyjnej bazy *ReferenceUSAGov* (InfoGroup) (Pilishvili 2018), oraz 47% (95% CI: 4; 71) przy wykorzystaniu beneficjentów programu *Medicare* jako grupy kontrolnej. Po wyłączeniu przypadków IChP wywołanych przez serotyp 3 efektywność wzrosła do 67% (95% CI: 11; 88) (Pilishvili 2018a). Ze względu na częściowe nakładanie się przypadków pomiędzy dwoma badaniami Pilishvili i wsp., nie dokonano łącznego oszacowania efektywności szczepionki.

Zapalenie płuc o etiologii pneumokokowej typu szczepionkowego

Zidentyfikowano cztery badania oceniające skuteczność lub efektywność szczepionki PCV13 przeciwko zapaleniu płuc o etiologii pneumokokowej typu szczepionkowego. Wyniki badania CAPITA, randomizowanego badania kontrolowanego, wykazały skuteczność szczepionki przeciwko pierwszemu epizodowi niebakteriemicznego i nieinwazyjnego zapalenia płuc o etiologii pneumokokowej, wywołanego przez serotypy zawarte w szczepionce PCV13 na poziomie 45% (95% CI: 14; 65) (Bonten 2015).

Oprócz badania RCT zidentyfikowano trzy badania obserwacyjne z zastosowaniem projektu *test-negative design* (TND) oceniające skuteczność PCV13. Badanie Prato i wsp. (2018) przeprowadzono wśród dorosłych Włochów w wieku ≥ 65 lat, zarówno hospitalizowanych, jak i leczonych ambulatoryjnie. Wiele osób uczestniczących w badaniu miało co najmniej jedną chorobę współistniejącą, w tym przewlekłą chorobę serca (53%), przewlekłą chorobę układu oddechowego (44%) lub cukrzycę (25%). Autorzy badania Prato i wsp. (2018) zgłosili surową efektywność szczepionki na poziomie 38% (95% CI: -132; 89) przeciwko zapaleniu płuc o

etiologii pneumokokowej typu szczepionkowego; nie podano wartości efektywności skorygowanej (Prato 2018).

Badanie McLaughlin i wsp. (2018) zostało przeprowadzone jako badanie zagnieżdżone w ramach większego, populacyjnego badania nad zapadalnością na zapalenie płuc wśród dorosłych w stanie Kentucky (Stany Zjednoczone). Do badania kwalifikowano dorosłych w wieku ≥ 65 lat hospitalizowanych z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc (ang. *community acquired pneumonia*, CAP). Większość pacjentów (88%) miała co najmniej jedno schorzenie z grupy ryzyka – zdefiniowane jako stan immunokompetentny, ale z obecnością choroby przewlekłej, takiej jak zastoinowa niewydolność serca, cukrzyca lub choroba wątroby – bądź schorzenie z grupy wysokiego ryzyka (zdefiniowane jako stan immunoniekompetyncyjny). Prawie połowa pacjentów (46%) należała do grupy wysokiego ryzyka. Skorygowana efektywność szczepionki przeciwko niebakteriemicznemu zapaleniu płuc o etiologii pneumokokowej, typu szczepionkowego, wynosiła 68% (95% CI: -6; 90) (McLaughlin 2018).

Heo i wsp. (2022) oceniali efektywność szczepionek PCV13, PPSV23 oraz szczepienia sekwencyjnego PCV13 a następnie PPSV23 przeciwko zapaleniu płuc o etiologii pneumokokowej wśród dorosłych w Korei Południowej w wieku ≥ 65 lat, hospitalizowanych z powodu CAP. Średni wiek uczestników wynosił $76,7 \pm 6,9$ roku, a znaczna część z nich miała co najmniej jedną zdiagnozowaną chorobę współistniejącą (80%) lub ≥ 2 choroby współistniejące (45%). Skorygowana efektywność przeciwko zapaleniu płuc o etiologii pneumokokowej, wywołanego przez serotypy zawarte w szczepionce PCV13, wynosiła 41% (95% CI: -104; 83) dla wszystkich dorosłych w wieku ≥ 65 lat (Heo 2022).

Nie dokonano łącznego oszacowania efektywności dla badań obserwacyjnych typu TND, ponieważ Prato i wsp. (2018) podali jedynie surowe oszacowanie efektywności szczepionki.

4.1.2.2 Berild 2020

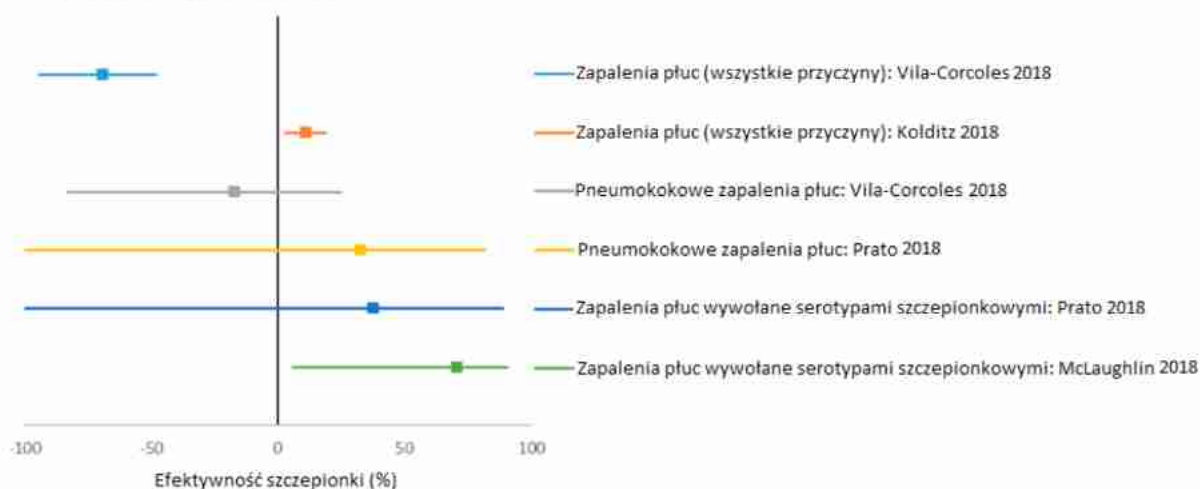
Przegląd systematyczny Berild 2020 został przeprowadzony na potrzeby norweskiego, duńskiego i szwedzkiego instytutu zdrowia publicznego w celu zaktualizowania dowodów dotyczących skuteczności szczepionek przeciw pneumokokom w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej (IChP) oraz pozaszpitalnemu zapaleniu płuc (PZP) w populacji osób starszych. Opracowanie wtórne dotyczyło skuteczności szczepień 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.

Odnalezione analizy *post-hoc* pochodzące 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 *post-hoc* 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.

W hiszpańskim badaniu kohortowym nie stwierdzono ochronnego wpływu szczepionki na występowanie zapalenia płuc z jakiegokolwiek przyczyny lub pneumokokowego zapalenia płuc (Vila-Coroles 2018). Niemieckie badanie kohortowe Kolditz 2018 wykazało skorygowaną efektywność szczepionki na poziomie 11% (95% CI: 3; 19) przeciwko zapaleniu płuc z jakiegokolwiek przyczyny. Amerykańskie badanie McLaughlin 2018 wykazało skorygowane efektywność

na poziomie 71% (95% CI: 6; 91) w stosunku do VT-CAP. Z kolei włoskie badanie Prato 2018 wykazało surowy wynik efektywności na poziomie 33% (95% CI: -107; 82) przeciwko pozaszpitalnemu zapaleniu płuc wywołanym przez *S. pneumoniae* i na poziomie 38% (95% CI: -132; 89) przeciwko VT-CAP (Ryc. 3; Berild 2020).

Ryc. 3 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 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 niezbalansowania 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 ponad dwukrotnie 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).

Podsumowując, analiza nowych badań obserwacyjnych wysokiej jakości, 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. Jak można również zauważyć, efektywność szczepionki wzrasta wraz ze specyficznością rozpoznania etiologii zapalenia płuc i jest najwyższa w zapobieganiu PZP spowodowanymi serotypami szczepionkowymi.

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Wyniki przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa PCV20

Do dnia 03.10.2025 nie zidentyfikowano randomizowanego badania klinicznego dotyczącego skuteczności PCV20 spełniającego predefiniowane kryteria włączenia. Zidentyfikowano natomiast 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 2022) oraz w populacji osób w wieku ≥ 65 lat, którzy w przeszłości zostali zaszczepieni 13-walentną polisacharydową szczepionką (PCV13), 23-walentną polisacharydową szczepionką (PPSV23) lub PCV13 a następnie PPSV23 (Cannon 2021). Podczas przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano dwa doniesienia konferencyjne (Miles 2025, Miles 2025a), w których przedstawiono dane dotyczące efektywności 20-walentnej szczepionki koniugowanej przeciwko pneumokokom u osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat w Stanach Zjednoczonych, pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world evidence*, RWE). Zidentyfikowano także randomizowane badanie fazy III, dotyczące immunogenności i bezpieczeństwa 20-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom u dorosłych ≥ 60 roku życia w Japonii, Korei Południowej i na Tajwanie, jednak ze względu na nieodpowiednią populację pacjentów, wyniki badania przedstawiono w Dyskusji w rozdziale 6.4.2.1.

Badanie Essink 2022 obejmowało szerszą populację niż wnioskowana. Do badania włączono dorosłych w trzech grupach wiekowych (18-49 lat, 50-59 lat oraz ≥ 60) z ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Szwecji, podczas gdy odsetek osób w wieku ≥ 65 lat wyniósł 26%, a w kohorcie osób w wieku ≥ 60 lat - 34% (1 012 pacjentów spośród 3 009). Z uwagi na brak specyficznych dowodów dotyczących immunogenności i bezpieczeństwa PCV20 dla populacji w wieku ≥ 65 lat, w zasadniczej części niniejszej analizy przedstawiono wyniki badania Essink 2022 pochodzące wyłącznie z kohorty w wieku ≥ 60 lat. Ostatecznie do przeglądu włączono:

- dwa randomizowane, kontrolowane badania kliniczne:
 - Essink 2022 (badanie 1007), dotyczące populacji w wieku ≥ 60 lat niezaszczepionej wcześniej przeciwko pneumokokom, opisane w jednej pełnotekstowej publikacji w czasopiśmie recenzowanym, na stronie clinicaltrials.gov (NCT03760146) i w raporcie EMA (EMA 2022),
 - Cannon 2021 (badanie 1006), dotyczące populacji w wieku ≥ 65 lat zaszczepionej wcześniej przeciwko pneumokokom, opisane w jednej publikacji w czasopiśmie recenzowanym, na stronie clinicaltrials.gov (NCT03835975) i raporcie EMA (EMA 2022),
- jedno badanie obserwacyjne:
 - Miles 2025 i Miles 2025a, w którym przedstawiono dane dotyczące efektywności PCV20 u osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat w Stanach Zjednoczonych, pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world evidence*, RWE) w populacji ogólnej oraz w poszczególnych grupach ryzyka.

Listę publikacji zakwalifikowanych do przeglądu immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki PCV20 przedstawiono w aneksie 8.8, natomiast publikacji odrzuconych w aneksie 8.90.

Wyniki przeglądu skuteczności PCV13

Do dnia 03.10.2025 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 84 496 pacjentów. Do analizy włączono 7 publikacji z czasopism recenzowanych, które dotyczyły:

- skuteczności ochronnej PCV13 w zapobieganiu pierwszorzędowym, drugorzędowym oraz wybranym eksploracyjnym punktom końcowym w ogólnej populacji badania CAPiTA (Bonten 2015),
- skuteczności ochronnej PCV13 w zapobieganiu eksploracyjnym punktom 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 danych dot. efektywności szczepionki PCV13 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 cztery badania kohortowe, do których włączano pacjentów w wieku ≥ 60 lat (Hsiao 2025, Kobayashi 2023, Hsiao 2022, Kolditz 2019).

Badanie pierwotne zakwalifikowane do przeglądu skuteczności i efektywności szczepionki PCV13 zestawiono w aneksie 8.11, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.12.

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 badania kliniczne dotyczące immunogenności i bezpieczeństwa 20-walentnej skoniugowanej szczepionki pneumokokowej - PCV20 (Essink 2022, Cannon 2021; Tab. 5). Oba badania przeprowadzono w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i w Szwecji. W obu badaniach oceniono bezpieczeństwo i immunogenność PCV20.

Badanie Essink 2022 było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem, do którego włączono zdrowe dorosłe osoby nieszczepione wcześniej przeciwko pneumokokom. Badanie obejmowało pacjentów dorosłych w trzech kohortach wiekowych: 18-49 lat, 50-59 lat oraz ≥ 60 lat. Do badania włączono łącznie 3 902 pacjentów, z czego 3 009 należało do kohorty w wieku ≥ 60 lat. Randomizację wśród pacjentów w wieku ≥ 60 lat przeprowadzono ze stratyfikacją w zależności od wieku w stosunku 1:1 do grupy badanej, otrzymującej jedną dawkę (0,5 ml) szczepionki PCV20 i grupy kontrolnej, otrzymującej jedną dawkę szczepionki PCV13. W pozostałych dwóch kohortach randomizację przeprowadzono losowo w stosunku 3:1. Osoby w wieku ≥ 60 lat w grupie kontrolnej otrzymały dodatkowo jedną 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), jednak 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 a następnie PPSV23 (N=125). W obrębie kohorty zaszczepionych wcześniej PCV13 lub PPSV23 przeprowadzono randomizację do grupy otrzymującej jedną dawkę PCV20 oraz grupy kontrolnej, otrzymującej jedną dawkę PPSV23 (osoby wcześniej zaszczepione PCV13) lub PCV13 (osoby wcześniej zaszczepione PPSV23). Cała kohorta zaszczepiona wcześniej PCV13 i PPSV23 otrzymała szczepionkę 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 szczepionkę PCV13 lub PPSV23 stanowiły grupy kontrolne wyłącznie w analizie bezpieczeństwa.

Do niniejszej analizy włączono pacjentów z badania Essink 2022 z kohorty w wieku ≥ 60 lat (N=3 009), która jest najbardziej zbliżona do populacji wnioskowanej, oraz całą populację włączoną do badania Cannon 2021 (N=875). W publikacji Essink 2022 nie przedstawiono wyników dla podgrupy pacjentów ściśle odpowiadającej populacji wnioskowanej, tj. osób w wieku ≥ 65 lat.

W obu badaniach ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki, przydzielonej podczas randomizacji. 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 2022 oraz pomiędzy 28-42 dniem w badaniu Cannon 2021.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV20 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji w wieku ≥ 65 lat.

Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV20 (Prevenar 20®) 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
Essink 2022	68 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Szwecji	N=3 902 w tym: - 3 009 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 18-49 lat		Kohorta w wieku 18-49 lat: 25 (5,4%).	Randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy (II A)
					PCV20 1 dawka (N=336**)	PCV13 1 dawka (N=112)		
					Kohorta w wieku 50-59 lat		Kohorta w wieku 50-59 lat: 13 (2,9%).	
					PCV20 1 dawka (N=334)	PCV13 1 dawka: (N=111)		
					Kohorta w wieku ≥ 60 lat		Kohorta w wieku ≥ 60 lat: 174 (5,8%).	
					PCV20 1 dawka, po 1 mies. placebo (N=1 514*)	PCV13 1 dawka, po 1 mies. PPSV23 (N=1 495*)		
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 a następnie PPSV23	Zaszczepieni PPSV23 (kohorta A)		Zaszczepieni PPSV23: 6 (1,6).	Randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne III fazy (II A)
					PCV20 1 dawka (N=253)	PCV13 1 dawka N=122 [‡]	Zaszczepieni PCV13: 4 (1,1).	
					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 1 507 i 1 490 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. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV20 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Essink 2022	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). mITT - zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *modified Intention-To-Treat*).

4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg *Cochrane Collaboration*. Wykorzystano wersję 2 narzędzia *Cochrane* do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku *Cochrane* (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia *Cochrane Risk of Bias* (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2 ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji,
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji,
- domena 3 – brakujące dane wynikowe,
- domena 4 – pomiar efektu,
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku *Cochrane*, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe:

- A. geometryczna średnia miana przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym (ang. *geometric mean titer*, GMT),
- B. geometryczne średnie przyrosty miana przeciwciał (ang. *geometric mean fold rises*, GMFR),
- C. stosunek geometrycznych średnich mian przeciwciał (ang. *geometric mean ratio*, GMR),
- D. 4-krotny wzrost geometrycznej średniej miana przeciwciał (4-krotny wzrost GMT OPA),
- E. miano przeciwciał w teście OPA $\geq$ dolna granica oznaczalności (GMT OPA $\geq$ LLOQ),
- F. jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane,
- G. zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem,
- H. zdarzenia niepożądane w miejscu podania szczepionki.

Badanie Essink 2022 charakteryzowało się wysoką jakością i niskim ryzykiem błędu systematycznego. Z kolei badanie Cannon 2021 było badaniem o wysokim ryzyku błędu systematycznego ze względu na otwarty charakter badania, brak zaślepienia badaczy, pacjentów oraz oceny efektów leczenia (oceny bezpieczeństwa). W zakresie pozostałych domen nie zidentyfikowano ryzyka błędu systematycznego badania Cannon 2021.

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie opisowej przedstawiono w aneksie 8.6. Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

Ryc. 4 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane - badania Essink 2022.

ID badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	D1	D2	D3	D4	D5	Ogólny błąd	
Essink 2022	PCV20/placebo	PCV13/PPSV23	A	1	+	+	+	+	+	+	+
Essink 2022	PCV20/placebo	PCV13/PPSV23	B	1	+	+	+	+	+	+	+
Essink 2022	PCV20/placebo	PCV13/PPSV23	C	1	+	+	+	+	+	+	+
Essink 2022	PCV20/placebo	PCV13/PPSV23	D	1	+	+	+	+	+	+	+
Essink 2022	PCV20/placebo	PCV13/PPSV23	E	1	+	+	+	+	+	+	+
Essink 2022	PCV20/placebo	PCV13/PPSV23	F	1	+	+	+	+	+	+	+
Essink 2022	PCV20/placebo	PCV13/PPSV23	G	1	+	+	+	+	+	+	+
Essink 2022	PCV20/placebo	PCV13/PPSV23	H	1	+	+	+	+	+	+	+

+ Niskie ryzyko
! Pewne zastrzeżenia
- Wysokie ryzyko

D1: Proces randomizacji
 D2: Odchylenia od zaplanowanych interwencji
 D3: Brakujące dane wynikowe
 D4: Pomiar efektu
 D5: Selekcja raportowania wyników

Ryc. 5 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane - badanie Cannon 2021.

ID badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	D1	D2	D3	D4	D5	Ogólny błąd	
Cannon 2021	PCV20/PPSV23	PCV13/PPSV23	A	1	+	-	+	+	+	-	-
Cannon 2021	PCV20/PPSV23	PCV13/PPSV23	B	1	+	-	+	+	+	-	-
Cannon 2021	PCV20/PPSV23	PCV13/PPSV23	C	1	+	-	+	+	+	-	-
Cannon 2021	PCV20/PPSV23	PCV13/PPSV23	D	1	+	-	+	+	+	-	-
Cannon 2021	PCV20/PPSV23	PCV13/PPSV23	E	1	+	-	+	+	+	-	-
Cannon 2021	PCV20/PPSV23	PCV13/PPSV23	F	1	+	-	+	+	+	-	-
Cannon 2021	PCV20/PPSV23	PCV13/PPSV23	G	1	+	-	+	+	+	-	-
Cannon 2021	PCV20/PPSV23	PCV13/PPSV23	H	1	+	-	+	+	+	-	-

+ Niskie ryzyko
! Pewne zastrzeżenia
- Wysokie ryzyko

D1: Proces randomizacji
 D2: Odchylenia od zaplanowanych interwencji
 D3: Brakujące dane wynikowe
 D4: Pomiar efektu
 D5: Selekcja raportowania wyników

4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do badania Essink 2022 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 z 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. 7.

Tab. 7. Kryteria włączenia i wykluczenia z poszczególnych randomizowanych badań klinicznych dot. szczepionki PCV20, zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Essink 2022	- 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. tygodni lub hospitalizacji z powodu jej pogorszenia w ciągu 12. tygodni przed rozpoczęciem badania).	- 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	- osoby w wieku ≥ 65 lat zaszczepione w przeszłości PPSV23 (≥ 1 rok i ≤ 5 lat przed włączeniem do badania), PCV13 (≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania), lub PCV13 a następnie PPSV23 (szczepienie PPSV23 $\geq$ 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. tygodni lub hospitalizacji z powodu jej pogorszenia w ciągu 12. tygodni przed rozpoczęciem badania).	- 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 lub nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, które w opinii badacza wykluczają uczestnika z udziału w badaniu, - potwierdzona IChP w wywiadzie, - leczenie immunosupresyjne lub rozpoznany lub podejrzewany niedobór odporności lub stan związany z immunosupresją.

IChP - inwazyjna choroba pneumokokowa; POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc.

4.2.1.4 Opis populacji

Łącznie 3 009 pacjentów w wieku ≥ 60 lat włączonych do badania Essink 2022 zostało losowo przydzielonych do otrzymywania zaleconego leczenia, z czego 1 515 pacjentów przydzielono do szczepionki PCV20 a 1 495 pacjentów do PSV13/PPSV23. Spośród 2 997 pacjentów, którzy otrzymali pierwsze szczepienie, 66,2% było w wieku 60-64 lat, 31,4% w wieku 65-79 lat, a 2,3% w wieku ≥ 80 lat. Średni wiek pacjentów włączonych do badania z kohorty w wieku ≥ 60 lat wyniósł $64 \pm 4,8$ lat a odsetek mężczyzn wyniósł odpowiednio około 41%. Większość osób włączonych do badań stanowiły osoby rasy białej - średnio 86% w populacji włączonej do stosowania PCV20 oraz 83,0% w populacji z przeznaczeniem do szczepienia PCV13/PPSV23 (Essink 2022). W kohorcie w wieku ≥ 60 lat w populacji bezpieczeństwa (N=2 997), 12,1% pacjentów było czynnymi palaczami. Odsetek pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka zakażenia pneumokokami wyniósł 26,5% (758/2 855). Najczęściej występującymi czynnikami ryzyka były: cukrzyca typu 2 (14,3%), astma (6,1%) oraz przewlekła choroba sercowo-naczyniowa (4,9%) (EMA 2022). Średni wiek osób włączonych do badania Cannon 2021 wyniósł około 70 lat a odsetek mężczyzn wyniósł odpowiednio około 46%. Większość osób włączonych do badań stanowiły osoby rasy białej - 92% (Cannon 2021).

Charakterystykę populacji włączonej do badania Essink 2022 oraz Cannon 2021, zakwalifikowanych do przeglądu, przedstawiono w Tab. 8. Przedstawiono jedynie charakterystykę pacjentów w wieku ≥ 60 lat włączonych do badania Essink 2022.

Tab. 8. Charakterystyka pacjentów z poszczególnych randomizowanych badań klinicznych dot. szczepionki PCV20, zakwalifikowanych do analizy.

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 2022	PCV20 (N=1 507)*		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 (N=1 490)*		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.

W Tab. 9 zestawiono odsetek osób, które nie ukończyły badań Essink 2022 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 2022.

Tab. 9. Odsetek pacjentów, którzy przerwali przydzielone leczenie z poszczególnych badań pierwotnych dot. szczepionki PCV20 zakwalifikowanych do analizy.

Parametr	Essink 2022		Cannon 2021				
	PCV20 (N=1 514)*	PCV13/ PPSV23 (N=1 495)*	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 badania	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. 10 zestawiono punkty końcowe oceniane w badaniach zakwalifikowanych do przeglądu.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w obu badaniach było bezpieczeństwo oraz immunogenność. Rekomendowanym przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, 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 2022 pierwszorzędowym punktem końcowym było wykazanie nie gorszej (ang. *non-inferior*) odpowiedzi immunologicznej po podaniu PCV20 w porównaniu z PCV13 dla 13 wspólnych serotypów i w porównaniu z PPSV23 dla 7 dodatkowych serotypów. Kryterium *non-inferiority* stanowiło przekroczenie dolnej granicy dwustronnego 95% przedziału ufności dla stosunku średniej geometrycznej (ang. *geometric*

mean ratio, GMR) miana 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. Drugorzędowymi punktami końcowymi w obu badaniach była krotność wzrostu miana przeciwciał w teście OPA, odsetek pacjentów z ≥ 4 -krotnym wzrostem miana przeciwciał OPA oraz z mianem przeciwciał OPA swoistych dla każdego serotypu zawartego w PCV20 $\geq$ dolnej granicy oznaczalności (ang. *lower limit of quantitation*, LLOQ).

Tab. 10. Zestawienie punktów końcowych z poszczególnych randomizowanych badań klinicznych dot. szczepionki PCV20, zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Essink 2022	- bezpieczeństwo: reakcje miejscowe i ogólnoustrojowe w ciągu 7 i 10 dni od podania PCV20, zdarzenia niepożądane w ciągu 1. miesiąca po PCV20 oraz ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) i nowozdiagnozowane przewlekłe choroby w ciągu 6. miesięcy 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 geometryczną średnią miana przeciwciał w teście OPA, swoistego dla poszczególnych serotypów miesiąc po szczepieniu.	- krotność wzrostu mian przeciwciał w teście OPA, swoistych dla każdego serotypu zawartego w PCV20 miesiąc po szczepieniu względem stanu przed szczepieniem, - odsetek pacjentów z ≥ 4-krotnym wzrostem miana przeciwciał w teście OPA, swoistych dla każdego serotypu zawartego w PCV20 miesiąc po podaniu szczepionki względem stanu przed szczepieniem, - odsetek pacjentów z mianem OPA swoistym dla każdego serotypu $\geq$ dolnej granicy oznaczalności (LLOQ) 1 miesiąc po szczepieniu.
Cannon 2021	- bezpieczeństwo: reakcje miejscowe i ogólnoustrojowe w ciągu 7 i 10 dni od podania PCV20, zdarzenia niepożądane w ciągu 1. miesiąca po PCV20 oraz ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) i nowozdiagnozowane przewlekłe schorzenia w ciągu 6. miesięcy po podaniu PCV20, - immunogenność: geometryczna średnia miana przeciwciał w teście OPA, swoistego dla serotypu 1 miesiąc po szczepieniu.	- krotność wzrostu mian przeciwciał w teście OPA, swoistych dla każdego serotypu 1 miesiąc po szczepieniu względem stanu przed szczepieniem, - odsetek pacjentów z ≥ 4-krotnym wzrostem miana przeciwciał w teście OPA, swoistych dla każdego serotypu zawartego w PCV20 1 miesiąc po podaniu szczepionki względem stanu przed szczepieniem, - odsetek pacjentów z mianem przeciwciał w teście OPA, swoistych dla każdego serotypu $\geq$ dolnej granicy oznaczalności (LLOQ) 1 miesiąc po szczepieniu.

4.2.2 Charakterystyka badań obserwacyjnych dot. PCV20 włączonych do analizy

4.2.2.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono jedno badanie obserwacyjne: retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej (ang. *real-world evidence*, RWE), w populacji ogólnej oraz w poszczególnych grupach ryzyka (Miles 2025, Miles 2025a).

Badanie Miles 2025 dotyczyło pacjentów w wieku ≥ 65 lat na dzień 28 stycznia 2022 roku, leczonych w ramach programu *Medicare Fee-for-Service Insurance (A+B)* przez ≥ 1 rok przed datą indeksowania. Okres obserwacji definiowano od 1 lipca 2022 roku do 30 czerwca 2024 roku. W badaniu oceniono efektywność szczepionki (ang. *vaccine effectiveness*, VE) PCV20 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej (IChP; ang. *invasive pneumococcal disease*, IPD), wywołanej dowolnym serotypem (typu szczepionkowego i typu nieszczepionkowego) i zapaleniu płuc z dowolnej przyczyny (ang. *all-cause pneumonia*, ACP). Uwzględnienie przypadków IChP wywołanych dowolnym serotypem, zarówno typu szczepionkowego (ang. *vaccine type*, VT), jak i nieszczepionkowego (ang. *non-vaccine type*, non-VT), wynikało z braku informacji na temat serotypów wywołujących chorobę w bazie *Medicare*,

Oceniono bezwzględną różnicę w częstości występowania wszystkich przypadków IChP i ACP w zależności od statusu szczepienia szczepionką PCV20 oraz w zależności od grupy ryzyka. Do badania włączono łącznie 16 503 552 pacjentów, w tym 2 008 313 pacjentów szczepionych za pomocą szczepionki PCV20 oraz 16 043 844 pacjentów niezaszczepionych szczepionką PCV20. W badaniu wykorzystano następujące metody statystyczne:

- ważenie odwrotnością prawdopodobieństwa leczenia (ang. *Inverse probability of treatment weighting*, IPTW): równoważy różnice w cechach wyjściowych pomiędzy kohortami osób zaszczepionych szczepionką PCV20 i niezaszczepionych PCV20,
- ważenie odwrotnością prawdopodobieństwa cenzorowania (ang. *Inverse probability of censoring weighting*, IPCW): równoważy prawdopodobieństwo tzw. informatywnego cenzorowania wynikającego z wydarzeń, takich jak zmiana statusu szczepienia.

Efektywność szczepionki (VE) obliczono według wzoru: $VE = (1 - HR) \times 100\%$.

W ramach analizy statystycznej obliczono współczynniki zapadalności (ang. *incidence rate*, IR) na 100 tys. pacjentolat oraz zapadalność na choroby, którym można zapobiec dzięki szczepieniom (ang. *vaccine preventable disease incidence*, VDPI). Wskaźnik VDPI jest definiowany jako współczynnik zapadalności w populacji ogólnej niezaszczepionej, pomniejszony o współczynnik zapadalności w populacji ogólnej zaszczepionej.

Charakterystyka badania obserwacyjnego włączonego do przeglądu została przedstawiona w Tab. 11.

Tab. 11. Charakterystyka badania obserwacyjnego z grupą kontrolną, włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności praktycznej szczepionki PCV20 (Prevenar 20®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Przypadki (N)	Grupa kontrolna (N)	Metoda badania
Miles 2025	Ośrodki działające w ramach <i>Medicare Fee-for-Service Insurance</i> w Stanach Zjednoczonych	N=16 503 552	2 lata (od 1 lipca 2022 roku do 30 czerwca 2024 roku)	Pacjenci w wieku 65 lat i starsi na dzień 28 stycznia 2022 roku, którzy byli objęci ubezpieczeniem zdrowotnym w ramach <i>Medicare Fee-for-Service Insurance</i> w Stanach Zjednoczonych	Pacjenci szczepieni PCV20 (EES=1 916 184)	Pacjenci nie otrzymujący szczepionki PCV20 (EES=16 056 769)	Retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną (III D)

EES (ang. *estimated sample size*) - oszacowana liczebność próby po zastosowaniu ważenia metodą IPTW (ang. *inverse probability of treatment weighting*).

4.2.2.2 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 Miles 2025/Miles 2025a zostało przedstawione jedynie w postaci posteru i prezentacji konferencyjnej, nie zawiera pełnego opisu metodyki, przeprowadzonych analiz statystycznych ani ocenionych efektów zdrowotnych. W związku z tym nie jest możliwe przeprowadzenie oceny.

4.2.2.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do badania Miles 2025/Miles 2025a kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 65 lat na dzień 28 stycznia 2022 roku, którzy byli objęci opieką medyczną w ramach *Medicare Fee-for-Service Insurance (A+B)* na rok przed datą indeksowania. Do badania nie kwalifikowano pacjentów, którzy zapisali się do ubezpieczenia C¹ programu *Medicare Fee-for-Service Insurance* w okresie od 28 stycznia 2022 roku do 1 lipca 2022 roku oraz pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę PPSV23 w ciągu 2 lat lub szczepionkę PCV13 w ciągu 5 lat przed datą indeksowania, otrzymali szczepionkę PSV20 lub PCV15 przed 1 lipca 2022 roku, brakowało informacji dotyczących płci lub odnotowanego zgonu przed datą indeksowania oraz pacjentów, u których rozpoznano inwazyjną chorobę pneumokokową, zapalenie płuc o etiologii pneumokokowej lub zapalenie płuc z dowolnej przyczyny na <30 dni po szczepieniu PCV20 (Miles 2025).

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badania przedstawione zostały w tabeli poniżej (Tab. 12).

Tab. 12. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania obserwacyjnego dot. szczepionki PCV20, zakwalifikowanego do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Miles 2025	- pacjenci w wieku ≥ 65 lat na dzień 28 stycznia 2022 roku, którzy są nieprzerwanie objęci ubezpieczeniem w ramach <i>Medicare Fee-for-Service Insurance (A+B)</i> na rok przed datą indeksowania	- pacjenci korzystający z ubezpieczenia C¹ programu <i>Medicare Fee-for-Service Insurance</i> w okresie od 28 stycznia 2022 roku do 1 lipca 2022 roku, - pacjenci, którzy otrzymali szczepionkę PPSV23 w ciągu 2 lat lub szczepionkę PCV13 w ciągu 5 lat przed datą indeksowania, - pacjenci, którzy otrzymali szczepionkę PSV20 lub PCV15 przed 1 lipca 2022 roku, - pacjenci, u których brakowało informacji dotyczących płci lub odnotowanego zgonu przed datą indeksowania oraz pacjentów, - pacjenci, u których rozpoznano inwazyjną chorobę pneumokokową, zapalenie płuc o etiologii pneumokokowej lub z dowolnej przyczyny na <30 dni po szczepieniu PCV20.

¹ Część „C” programu *Medicare* to prywatnie zarządzany plan ubezpieczeniowy, który ma mniejszą przejrzystość niż plany oparte na opłatach za usługi (administrowane przez rząd).

4.2.2.4 Opis populacji

W badaniu Miles 2025/Miles 2025a wśród pacjentów w wieku ≥ 65 lat, którzy otrzymali szczepionkę PCV20 około 42,6% stanowili mężczyźni. W grupie, która nie została zaszczepiona PCV20, mężczyźni stanowili 43,8%. Większość osób włączonych do badania stanowiły osoby posiadające przewlekłą chorobę (odpowiednio 41,7% i 39,8%) oraz osoby zdrowe (35,6% i 39,3%). Osoby zaszczepione PPSV23 w ciągu >2 lat przed datą indeksowania stanowiły 39,7% w grupie osób zaszczepionych PCV20 i 34,9% w grupie osób niezaszczepionych a zaszczepione PCV13 w ciągu >5 lat przed datą indeksowania - odpowiednio 41,3% i 35,3% (Miles 2025). Przed zastosowaniem ważenia IPTW istniały różnice w cechach wyjściowych między grupą zaszczepioną szczepionką PCV20 a grupą niezaszczepioną.

Szczegółowa charakterystyka populacji w wieku ≥ 65 lat z badania Miles 2025 przedstawiona została w Tab. 13. W Tab. 14 przedstawiono charakterystykę pacjentów niezaszczepionych wcześniej PCV13 lub PPSV23, pochodzących z populacji ogólnej.

Tab. 13. Charakterystyka pacjentów w wieku ≥ 65 lat włączonych do badania obserwacyjnego dot. szczepionki PCV20, zakwalifikowanego do analizy, po zastosowaniu ważenia IPTW (Miles 2025).

Parametry	Zaszczepieni PCV20 (EES=1 916 184)	Niezaszczepieni PCV20 (EES=16 056 769)	Ważone SMD
Grupa wiekowa, %			
65-74 lata	43,3%	46,0%	0,07
75-84 lata	39,0%	38,7%	
≥85 lat	17,7%	15,4%	
Płeć, %			
Żeńska	57,4%	56,2%	0,02
Męska	42,6%	43,8%	
Grupa ryzyka, %			
Obniżona odporność lub implant ślimakowy lub wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego	22,7%	21,0%	0,08
Choroby przewlekłe	41,7%	39,8%	
Osoby zdrowe	35,6%	39,3%	
Recepta na PSSV23 w ciągu >2 lat przed datą indeksowania	39,7%	34,9%	0,10
Recepta na PSV13 w ciągu >5 lat przed datą indeksowania*	41,3%	35,3%	0,12
Szczepienie przeciw grypie w ciągu ostatnich 365 dni*	56,0%	51,7%	0,09
Szczepienie przeciw COVID-19 w ciągu ostatnich 365 dni	47,8%	56,7%	0,18
Wizyty ambulatoryjne w ciągu ostatnich 365 dni*			
0-5 wizyt	13,1%	18,0%	0,14
6-15 wizyt	31,8%	31,2%	
16+ wizyt	55,1%	50,8%	

* zmienne IPTW, dla których standaryzowana różnica średnich po zastosowaniu ważenia była większa niż 0,100, zostały uwzględnione w modelach wynikowych w celu dalszej korekty (dostosowania). EES (ang. *estimated sample size*) - oszacowana liczebność próby po zastosowaniu ważenia metodą IPTW (ang. *inverse probability of treatment weighting*); SMD - standaryzowana różnica średnich (ang. *standardized mean difference*).

Okolo 50% pacjentów z kohorty ogólnej nie miało historii wcześniejszego szczepienia PCV13 lub PPSV23 przed włączeniem do badania. Po zastosowaniu ważenia IPTW cechy demograficzne pacjentów były zrównoważone pomiędzy kohortami.

Tab. 14. Charakterystyka pacjentów w wieku ≥ 65 lat nieotrzymujących wcześniej szczepienia PCV13 lub PPSV23, włączonych do badania obserwacyjnego dot. szczepionki PCV20, zakwalifikowanego do analizy, po zastosowaniu ważenia IPTW (Miles 2025).

Parametry	Zaszczepieni PCV20 (EES=818 950)	Niezaszczepieni PCV20 (EES=8 550 978)	Ważone SMD
Grupa wiekowa, %			
65-74 lata	59,5%	61,0%	0,09
75-84 lata	26,7%	28,2%	
≥85 lat	13,8%	10,8%	
Płeć, %			
Żeńska	54,8%	53,3%	0,03
Męska	45,2%	46,7%	
Grupa ryzyka*, %			
Obniżona odporność lub implant ślimakowy lub wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego	20,2%	17,7%	0,12
Choroby przewlekłe	40,5%	37,2%	
Osoby zdrowe	39,3%	45,2%	
Szczepienie przeciw grypie w ciągu ostatnich 365 dni*	39,7%	34,5%	0,11
Szczepienie przeciw COVID-19 w ciągu ostatnich 365 dni	41,5%	46,1%	0,09
Wizyty ambulatoryjne w ciągu ostatnich 365 dni*			
0-5 wizyt	18,6%	26,3%	0,19
6-15 wizyt	33,4%	31,7%	
16+ wizyt	48,0%	42,0%	

* zmienne IPTW, dla których standaryzowana różnica średnich po zastosowaniu ważenia była większa niż 0,100, zostały uwzględnione w modelach wynikowych w celu dalszej korekty (dostosowania). EES (ang. *estimated sample size*) - oszacowana liczebność próby po zastosowaniu ważenia metodą IPTW (ang. *inverse probability of treatment weighting*); SMD - standaryzowana różnica średnich (ang. *standardized mean difference*).

4.2.2.5 Opis punktów końcowych

W badaniu Miles 2025/Miles 2025a oceniono skuteczność PCV20 w zapobieganiu wszystkim zakażeniom układu oddechowego spowodowanym przez inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP; ang. *invasive pneumococcal disease*, IPD), wywołaną dowolnym serotypem, również tym nieszczepionkowym, i zapaleniu płuc z dowolnej przyczyny (ang. *all-cause pneumonia*, ACP) u osób w wieku ≥ 65 lat. Uwzględnienie przypadków IChP wywołanych dowolnym serotypem, zarówno typu szczepionkowego (ang. *vaccine type*, VT), jak i nieszczepionkowego (ang. *non-vaccine type*, non-VT), wynikało z braku informacji na temat serotypów wywołujących chorobę w bazie *Medicare*. Oceniono bezwzględną różnicę w częstości występowania wszystkich przypadków IChP i ACP w zależności od statusu szczepienia szczepionką PCV20.

Tab. 15. Zestawienie punktów końcowych z badania obserwacyjnego dot. szczepionki PCV20, zakwalifikowanego do analizy.

Badanie	Punkty końcowe
Miles 2025/ Miles 2025a	- efektywność szczepienia PCV20 w zapobieganiu wszystkim zakażeniom układu oddechowego wywołanym przez inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP), niezależnie od serotypu, - efektywność szczepienia PCV20 w zapobieganiu zapaleniu płuc z dowolnej przyczyny (ACP).

IChP - inwazyjna choroba pneumokokowa (ang. *invasive pneumococcal disease*; *IPD*); ACP - zapalenie płuc z dowolnej przyczyny (ang. *all-cause pneumonia*).

4.2.3 Charakterystyka badań włączonych do oceny skuteczności klinicznej PCV13

4.2.3.1 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).

Badanie CAPiTA było badaniem wielośrodkowym, przeprowadzonym w Holandii, obejmującym łącznie 84 496 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 zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, 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 PZP 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 rozpoznanym lub podejrzanym zapaleniem płuc wywołanym 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. Populację pacjentów 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=84 496) 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. miesięcy po szczepieniu w podgrupie bezpieczeństwa. Ponadto w badaniu CAPiTA oceniano częstość reakcji miejscowych, ogólnoustrojowych i zdarzeń niepożądanych wśród uczestników podgrupy 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 umiarkowanego ryzyka zakażenia. W obu analizach pacjenci z umiarkowanym ryzykiem oznaczały osoby bez zaburzeń odporności, ale z chorobami współistniejącymi, tj. chorobami serca, układu oddechowego, astmą, cukrzycą wymagającą bądź nie leczenia insuliną, z chorobami wątroby, palące tytoń. Choroby współistniejące i pozostałe 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 asplenii (Huijts 2017a).

Charakterystyka badania włączonego do przeglądu została przedstawiona w Tab. 16.

Tab. 16. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki 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
CAPiTA (Bonten 2015)	Wieloośrodkowe (101), Holandia.	84 496	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) (n=42 237)	Placebo, (n=42 255)	12,4% (n=5 236) w grupie PCV13, 12,6% (n=5 320) w grupie placebo.	RCT, podwójnie zaślepione, faza 4 (II A)

Tab. 17. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki 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, <i>per-protocol</i>	Pfizer Inc.

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3). mITT - zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *modified Intention-To-Treat*).

4.2.3.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg *Cochrane Collaboration*. Wykorzystano wersję 2 narzędzia *Cochrane* do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku *Cochrane*, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe:

- A. skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego pozaszpitalnego zapalenia płuc wywołanego przez serotypy szczepionkowe,
- B. skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego niebakteriemicznego/nieinwazyjnego zapalenia płuc wywołanego przez serotypy szczepionkowe,
- C. skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej wywołanej przez serotypy szczepionkowe,
- D. jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane,
- E. ciężkie zdarzenia niepożądane,
- F. reakcje miejscowe i ogólnoustrojowe po podaniu szczepionki.

Badanie CAPiTA charakteryzowało się wysoką jakością i niskim ryzykiem błędu systematycznego. Szczegółową ocenę badania w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 8.6. Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

Ryc. 6 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane - badanie CAPiTA (Bonten 2015).

ID badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	D1	D2	D3	D4	D5	Ogólny błąd
CAPiTA	PCV13	Placebo	A	1	+	+	+	+	+	+
CAPiTA	PCV13	Placebo	B	1	+	+	+	+	+	+
CAPiTA	PCV13	Placebo	C	1	+	+	+	+	+	+
CAPiTA	PCV13	Placebo	D	1	+	+	+	+	+	+
CAPiTA	PCV13	Placebo	E	1	+	+	+	+	+	+
CAPiTA	PCV13	Placebo	F	1	+	+	+	+	+	+

+ Niskie ryzyko
! Pewne zastrzeżenia
- Wysokie ryzyko

D1 Proces randomizacji
 D2 Odchylenia od zaplanowanych interwencji
 D3 Brakujące dane wyników
 D4 Pomiar efektu
 D5 Selekcja raportowania wyników

4.2.3.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów

Do randomizowanego badania klinicznego dotyczącego szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13®), 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 z randomizowanego badania klinicznego dot. szczepionki PCV13 (CAPiTA), zakwalifikowanego do analizy (Bonten 2015).*

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CAPiTA	– 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.	– 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: • 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),

	• 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.

4.2.3.4 Opis populacji

Do randomizowanego badania klinicznego CAPiTA kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 65 lat, nieszczepionych 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 pacjentów przyjmujących PCV13 oraz 56,3% w grupie placebo. Niemal wszyscy włączeni do badania pacjenci byli rasy białej, stanowiąc 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).

Tab. 19. Charakterystyka pacjentów z randomizowanego badania klinicznego dot. szczepionki PCV13 (CAPiTA), zakwalifikowanego do analizy (Bonten 2015).

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

Cecha	PCV13 (N=42 237 [†])	Placebo (N=42 255 [†])
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, cukrzycy wymagającej bądź nie leczenia insuliną, choroby wątroby lub palenia (Suaya 2018).

W poniższej tabeli 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 szczepionki PCV13 (Huijts 2017). Odsetek pacjentów z rozpoznaniem choroby układu oddechowego lub cukrzycy, zdefiniowanymi wg Międzynarodowej Klasyfikacji dla potrzeb Podstawowej Opieki (ang. *International Classification of Primary Care*, ICPC), stanowił odpowiednio 12% (n=4 810) i 15% (n=5 886). Ponadto około 25% włączonych pacjentów zgłaszało występowanie chorób serca, a 12% - nałogowe palenie tytoniu (Huijts 2017a).

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

Cechy	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 - Międzynarodowa Klasyfikacja dla potrzeb Podstawowej Opieki (ang. *International Classification of Primary Care*).

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

Tab. 21. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w randomizowanym badaniu klinicznym dot. szczepionki PCV13 (CAPiTA), zakwalifikowanego do analizy (Bonten 2015).*

Parametr	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 (0)
Inne, n (%)	2 (0,04)	2 (0,04)

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

4.2.3.5 Opis punktów końcowych

W ramach pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu CAPiTA oceniano skuteczność szczepionki w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego, pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP; ang. *community acquired pneumonia*, CAP), 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 PZP, 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 PZP 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 dot. szczepionki PCV13 (CAPiTA), zakwalifikowanego do analizy (Bonten 2015).

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Bezpieczeństwo	Eksploracyjne punkty końcowe
CAPiTA	– skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego pozaszpitalnego zapalenia płuc wywołanego przez serotypy szczepionkowe	– 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	– ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE), – zdarzenia niepożądane (AE), – reakcje miejscowe i ogólnoustrojowe po podaniu szczepionki	– 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, – inne eksploracyjne punkty końcowe.

4.2.4 Charakterystyka badań obserwacyjnych dot. PCV13 włączonych do analizy

4.2.4.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono 4 badania kohortowe przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych (Hsiao 2025, Kobayashi 2023, 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 badania kohortowe Hsiao 2025 i Hsiao 2022 obejmowały wszystkich pacjentów w wieku ≥ 65 lat leczonych w ramach *Kaiser Permanente Northern California* (KPNC), między 1 września 2014 roku a 31 grudnia 2020 roku (Hsiao 2025) oraz pomiędzy lipcem 2014 a czerwcem 2018 roku (Hsiao 2022). W badaniu z 2022 roku wymagano, aby pacjenci mieli dostępną pełną historię szczepień i otrzymali swoją pierwszą szczepionkę przeciwko pneumokokom (PPSV23 lub PCV13) po ukończeniu 65 lat. Z kolei w badaniu z 2025 roku, wymagano co najmniej 12. miesięcy nieprzerwanego członkostwa w KPNC przed ukończeniem 65. roku życia lub przed wrześniem 2014 roku (w zależności od tego, co nastąpiło później). Wykluczono osoby, o których wiadomo było, że otrzymały szczepionkę PPV23 przed ukończeniem 65. roku życia, ponieważ były one obarczone wyższym ryzykiem inwazyjnej choroby pneumokokowej. W badaniu oceniono efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu hospitalizacji z powodu PZP oraz infekcji dolnych dróg oddechowych z jakiegokolwiek przyczyny (Hsiao 2022) oraz występowaniu IChP (Hsiao 2025). Do badania Hsiao 2025 włączono 610 576 pacjentów, natomiast do badania Hsiao 2022 - 192 061 pacjentów.

Badanie Kobayashi 2023 było badaniem kohortowym z przypisaniem zmiennej w czasie ekspozycji, w ramach którego analizowano dane dotyczące roszczeń beneficjentów programu *Medicare* części w Stanach Zjednoczonych w wieku 65 lat lub starszych. W badaniu oceniano skuteczność szczepionki PCV13 wobec zapobiegania hospitalizacji z powodu zapalenia płuc, zapobiegania zapaleniu płuc niezwiązanego z opieką zdrowotną i płatowemu zapaleniu płuc. Pod koniec obserwacji (grudzień 2017 r.) w kohorcie znajdowało się 24 121 625 beneficjentów, spośród których 936 185 (20,5%) otrzymało szczepionkę PCV13, a 10 646 220 (79,5%) nie otrzymało żadnej szczepionki przeciwko pneumokokom. Beneficjentów podzielono na 4 wzajemnie wykluczające się grupy ryzyka zdefiniowane na podstawie zaleceń ACIP: (1) osoby z osłabieniem funkcjonowania układu odpornościowego (ang. *immunocompromising conditions*, IC), (2) osoby z przewlekłymi schorzeniami (ang. *chronic medical conditions*, CMC), (3) osoby IC + CMC oraz (4) osoby z niskim ryzykiem. W każdym miesiącu obserwacji, populacji kohortowej przypisywano 1 z 4 wzajemnie wykluczających się kategorii szczepień przeciwko pneumokokom: otrzymywanie tylko PCV13, tylko PPSV23, obu szczepionek lub brak szczepienia (Kobayashi 2023).

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 do 2016 roku lub do zgonu. Celem badania była ocena skuteczności PCV13 pod kątem zapobiegania zapalenia płuc z jakiegokolwiek przyczyny, przy jednoczesnej kontroli znanych czynników stroniczych, takich jak szczepionka przeciw grypie, płeć, wiek i choroby współistniejące. 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 dopasowania na podstawie wyniku skłonności (ang. *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. Przypadki badawcze 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. Celem badania była ocena efektywności PCV13 przeciwko hospitalizacji z powodu PZP. Do badania zakwalifikowano łącznie 2 034 pacjentów wieku 65 lat i starszych z PZP, którzy mieli pełną 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 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Przypadki (N)	Grupa kontrolna (N)	Metoda badania
Hsiao 2025	Ośrodki działające w ramach <i>Kaiser Permanente Northern California</i> (KPNC) w Stanach Zjednoczonych.	610 576	5,5 lat (IX 2014 - XII 2020)	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 wrzesień 2014 - grudzień 2020.	Pacjenci z IChP, przyjmujący szczepionkę PCV13.	Pacjenci z IChP, nie zaszczepieni szczepionką PCV13.	Retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną (III D)**
Kobayashi 2023	Ośrodki działające w ramach ubezpieczenia <i>Medicare</i> w 50 Stanach Zjednoczonych i Dystrykcie Kolumbii.	24 121 625	3 lata (IX 2014 - XII 2017).	Pacjenci w wieku 65 lat i starsi, którzy byli objęci ubezpieczeniem zdrowotnym A/B w ramach <i>Medicare</i> do 1 września 2014 roku. Nowi beneficjenci <i>Medicare</i> byli włączani do kohorty w ciągu 6. miesięcy po ukończeniu 65. roku życia po 1 września 2014 r. i obserwowani do 31 grudnia 2017 r.	Pacjenci hospitalizowani z powodu zapalenia płuc, z zapaleniem płuc niezwiązanym z opieką zdrowotną i płatowym zapaleniem płuc, otrzymujący szczepionkę PCV13 (N=4 936 185).	Pacjenci hospitalizowani z powodu zapalenia płuc, z zapaleniem płuc niezwiązanym z opieką zdrowotną i płatowym zapaleniem płuc, którzy nie otrzymali żadnego szczepienia (N=10 646 220).	Retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną (III D)**
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 (N=201 543*), którzy zostali zaszczepieni PCV13.	Pacjenci z PZP bez względu na przyczynę (296 717*) lub infekcją dolnych dróg oddechowych bez względu na przyczynę (N=296 332*), którzy nie zostali zaszczepieni PCV13.	Retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną (III D)**
Kolditz 2019	Osoby objęte ubezpieczeniem zdrowotnym w Saksonii	504 749	3 lata (I 2014 - XII 2016)	Pacjenci w wieku 60 lat i starsi, którzy byli objęci ubezpieczeniem zdrowotnym pomiędzy 2009 a 2016	Pacjenci z PZP bez względu na przyczynę, którzy zostali	Pacjenci z PZP bez względu na przyczynę, którzy nie zostali zaszczepieni	Retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną (III D)**

	(Niemcy), obejmującym około 50% populacji w regionie (ok. 4 mln osób).			rokiem, i którzy otrzymali PCV13 lub nie byli szczepieni przeciwko pneumokokom.	zaszczepieni PCV13 (N=11 395).	PCV13 (N=504 749 przed dopasowaniem i N=34 185 po dopasowaniu [†]).	
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 (N=68).	Pacjenci hospitalizowani z powodu PZP, wywołanym przez serotypy nieszczepionkowe <i>S. pneumoniae</i> i inne czynniki etiologiczne (n=1 966).	Zagrożone 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 powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc.	Pacjenci hospitalizowani lub leczeni w POZ z powodu pneumokokowego PZP (N=59).	Pacjenci hospitalizowani lub leczeni w POZ z powodu PZP o etiologii innej niż pneumokokowa (N=127).	Badanie kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative</i> (III E)**

[†] 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 roku, w którym była niska wyszczepialność (<10%) szczepionką PCV13 w badanej populacji; * wyrażone w osobolatach; ** wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3); [†] dopasowanie do grupy badanej metodą dopasowania na podstawie wyniku skłonności (ang. *propensity score matching*, PSM). IChP 0 inwazyjna choroba pneumokokowa; PZP - pozaszpitalne zapalenie płuc; POZ - podstawowa opieka zdrowotna.

4.2.4.2 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).

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

Badanie kohortowe Kolditz 2019 otrzymało 9 punktów na 9 możliwych, natomiast badanie Hsiao 2025, Kobayashi 2023 i Hsiao 2022 - 8 na 9 możliwych (Tab. 25, Tab. 26). We wszystkich trzech badaniach odjęto punkt za czynniki zakłócające - w badaniu Hsiao 2025 zauważono różnice w charakterystyce demograficznej osób zaszczepionych PCV13 w porównaniu z osobami niezaszczepionymi w okresie badania. Osoby, które zostały uznane za osoby wysokiego ryzyka wystąpienia IChP (tj. otrzymały PPV23 przed 65. rokiem życia), były bardziej narażone na otrzymanie PCV13 wcześniej w okresie badania w porównaniu z osobami, które nie były narażone na wysokie ryzyko. Wreszcie, częstość występowania IChP była wyższa wśród dorosłych w wieku ≥ 75 lat w porównaniu z dorosłymi w wieku 65-75 lat. W badaniu Hsiao 2022 w niektórych latach występowały różnice w częstości występowania czynników ryzyka zakażeń pneumokokowych (np. astmy i choroby wieńcowej serca). W badaniu Kobayashi 2023 występował większy odsetek pacjentów w wieku 75 lat i więcej, z chorobami współistniejącymi, z większą częstością wizyt ambulatoryjnych i przyjęć do szpitala wśród pacjentów zaszczepionych PCV13 w porównaniu do pacjentów niezaszczepionych (Tab. 25). Badania kliniczno-kontrolne McLaughlin 2018 i Prato 2018 otrzymały odpowiednio 8 i 7 punktów na 9 możliwych (Tab. 27). Obu badaniom odjęto punkt za czynniki zakłócające, a dodatkowo w badaniu Prato 2018 za dobór pacjentów.

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 2025	***	*	***
Kobayashi 2023	***	*	***
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 (część I).

Pytanie	Hsiao 2025		Kobayashi 2023	
Dobór pacjentów 1	A *	Pacjenci z IChP, przyjmujący szczepionkę PCV13.	A *	Pacjenci hospitalizowani z powodu zapalenia płuc, z zapaleniem płuc niezwiązanym z opieką zdrowotną i

Pytanie	Hsiao 2025		Kobayashi 2023	
				płatowym zapaleniem płuc, otrzymujący szczepionkę PCV13.
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 ✱	Tak.	A ✱	Tak.
Czynniki zakłócające 1	A ✱	Zauważono różnice w charakterystyce demograficznej osób zaszczepionych PCV13 w porównaniu z osobami niezaszczepionymi w okresie badania. Osoby, które zostały uznane za osoby wysokiego ryzyka wystąpienia IChP (tj. otrzymały PPV23 przed 65 rokiem życia), były bardziej narażone na otrzymanie PCV13 wcześniej w okresie badania w porównaniu z osobami, które nie były narażone na wysokie ryzyko.	A ✱	Zauważono większy odsetek pacjentów w wieku 75 lat i więcej, z chorobami współistniejącymi, z większą częstotliwością wizyt ambulatoryjnych i przyjęć do szpitala wśród pacjentów zaszczepionych PCV13 w porównaniu do pacjentów niezaszczepionych.
Ocena efektów zdrowotnych 1	B ✱	Łączenie rekordów.	B ✱	Łączenie rekordów.
Ocena efektów zdrowotnych 2	A ✱	Całkowity okres obserwacji 5,5 lata.	A ✱	Okres obserwacji 3 lata.
Ocena efektów zdrowotnych 3	A ✱	Przypadki IChP ustalono u wszystkich pacjentów na podstawie wiarygodnej dokumentacji medycznej.	A ✱	Przypadki hospitalizacji z powodu zapalenia płuc, zapalenia płuc niezwiązanego z opieką zdrowotną i płatowego zapalenia płuc na podstawie wiarygodnej dokumentacji medycznej.

IChP – inwazyjna choroba pneumokokowa.

Tab. 26. Jakość badań kohortowych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale (część II).

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 PP23 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. 27. 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	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.

Pytanie	McLaughlin 2018		Prato 2018	
		<i>S. pneumoniae</i> oraz wskaźnika BMI.		
Ekspozycja 1	A ✱	Wiarygodna dokumentacja.	A ✱	Wiarygodna dokumentacja.
Ekspozycja 2	A ✱	Tak.	A ✱	Tak.
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.

4.2.4.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów

Badanie Hsiao 2025 obejmowało wszystkich członków *Kaiser Permanente Northern California* (KPNC), którzy mieli ≥ 65 lat, w dowolnym momencie między 1 września 2014 roku a 31 grudnia 2020 roku. Wymagano co najmniej 12. miesięcy nieprzerwanego członkostwa w KPNC przed ukończeniem 65. roku życia lub przed wrześniem 2014 roku (w zależności od tego, co nastąpiło później). Wykluczono osoby, o których wiadomo było, że otrzymały szczepionkę PPV23 przed ukończeniem 65. roku życia, ponieważ były one obarczone wyższym ryzykiem inwazyjnej choroby pneumokokowej.

W ramach kohortowego badania Kobayashi 2023 z przypisaniem zmiennej w czasie ekspozycji przeanalizowano dane dotyczące roszczeń beneficjentów *Medicare* w wieku 65 lat lub starszych, zapisanych do programu w części A/B, mieszkających w 50 stanach Stanów Zjednoczonych lub w Dystrykcie Kolumbii do 1 września 2014 roku. Po 1 września 2014 r. nowi beneficjenci, którzy ukończyli 65 lat i zapisali się do części A i B programu *Medicare*, byli uprawnieni do przystąpienia do kohorty, o ile rejestracja w części B rozpoczęła się w ciągu 6. miesięcy po ich 65. urodzinach. Beneficjenci byli obserwowani do końca okresu badania (31 grudnia 2017 r.) lub do momentu, gdy zostali ocenzeni i wykluczeni z dalszej obserwacji z powodu śmierci, wyprowadzki lub gdy miejsce zamieszkania stało się nieznane, zmiany statusu ubezpieczenia lub doświadczenia któregośkolwiek z analizowanych punktów końcowych badania.

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.

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. 28).

Tab. 28. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań obserwacyjnych dot. szczepionki PCV13, zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Badania kohortowe		
Hsiao 2025	- pacjenci w wieku ≥ 65 lat objęci ubezpieczeniem w ramach KPNC w okresie od 1 września 2014 roku do 31 grudnia 2020 roku, - pacjenci objęci opieką medyczną w ramach KPNC przez co najmniej 12 miesięcy nieprzerwanego członkostwa w KPNC przed ukończeniem 65. roku życia lub przed wrześniem 2014 roku (w zależności od tego, co nastąpiło później).	- pacjenci w wieku < 65 lat, - pacjenci zaszczepieni PPSV23 przed ukończeniem 65. roku życia.
Kobayashi 2023	- pacjenci w wieku ≥ 65 lat zapisani do części A/B programu <i>Medicare</i>, którzy mieszkają w 50 stanach Stanów Zjednoczonych lub Dystrykcie Kolumbii do 1 września 2014 r., - po 1 września 2014 r. nowi beneficjenci, którzy ukończyli 65 lat i zapisali się do części A i B programu <i>Medicare</i>, byli uprawnieni do przystąpienia do kohorty, o ile rejestracja w części B rozpoczęła się w ciągu 6. miesięcy po ich 65. urodzinach.	- pacjenci w wieku < 65 lat, - pacjentów cenzurowano (wyłączano z dalszej obserwacji), jeśli zmarli, wyprowadzili się ze Stanów Zjednoczonych i Dystryktu Kolumbii bądź adres zamieszkania przestał być znany, zmienili status ubezpieczenia lub doświadczyli któregośkolwiek z analizowanych punktów końcowych (zdażeń badania).
Hsiao 2022	- pacjenci w wieku ≥ 65 lat objęci ubezpieczeniem w ramach KPNC w okresie od 1 lipca 2014 roku do 30 czerwca 2018 roku, - pacjenci objęci opieką medyczną w ramach KPNC przez 12 miesięcy przed każdym rokiem obserwacji, - pacjenci objęci opieką w ramach KPNC pomiędzy 58.-64. rokiem życia.	- pacjenci zaszczepieni PPSV23 lub PCV13 przed ukończeniem 65. roku życia - pacjenci urodzeni przed 1963 rokiem.
Kolditz 2019	- pacjenci w wieku ≥ 60 lat nieprzerwanie objęci ubezpieczeniem zdrowotnym w latach 2009-2016 lub do czasu zgonu, - zaszczepieni PCV13 lub niezaszczepieni przeciwko pneumokokom.	- pacjenci w wieku < 60 lat, - pacjenci, którzy nie byli objęci ubezpieczeniem zdrowotnym w latach 2009-2016 lub do czasu zgonu, - pacjenci szczepieni PPSV23.
Badania kliniczno-kontrolne		
McLaughlin 2018	- pacjenci w wieku ≥ 65 lat, - pacjenci hospitalizowani w okresie pomiędzy 1 kwietnia 2015 roku, a 30 kwietnia 2016 roku*,	- 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>,

	- dokumentacja medyczna umożliwiająca ocenę statusu zaszczepienia przeciw pneumokokom, - pacjenci hospitalizowani z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc.	- 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	- 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 pozaszpitalnego zapalenia płuc i radiograficznie potwierdzone zapalenie płuc.	- 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.

4.2.4.4 Opis populacji

W badaniu Hsiao 2025 w okresie od 1 września 2014 roku do 31 grudnia 2020 roku, badana populacja obejmowała 610 576 unikalnych pacjentów. Większość badanej populacji stanowiły kobiety (56,1%) i pacjenci rasy białej (63,7%), ze średnią wieku od 74,4 do 74,7 lat. Większość cech demograficznych pozostała stabilna w okresie objętym badaniem. Najczęstszymi chorobami współistniejącymi były: astma (10-13%), cukrzyca (12-18%) i choroba niedokrwienna serca (8-13%). Od 4 do 8% pacjentów miało w wywiadzie zapalenie płuc. W ciągu wszystkich lat badania większy odsetek osób zaszczepionych PCV13 w porównaniu z nieszczepionymi miał choroby współistniejące.

W badaniu Kobayashi 2023 we wrześniu 2014 roku, 26,6 mln beneficjentów programu *Medicare* kwalifikowało się do włączenia do badanej kohorty. Pod koniec okresu obserwacji w grudniu 2017 roku, w kohorcie pozostało 24,1 mln beneficjentów, co stanowi około 49% populacji Stanów Zjednoczonych w wieku 65 lat lub starszych. Ponad połowa z nich miała mniej niż 75 lat, była rasy białej i miała obniżoną odporność lub choroby przewlekłe. Wśród osób, które pozostały w kohorcie w grudniu 2017 roku, w porównaniu z beneficjentami, którzy nie otrzymali żadnego szczepienia przeciwko pneumokokom, ci, którzy otrzymali tylko PCV13, częściej byli w wieku 75 lat lub więcej (51,3% vs 37,8%), mieli choroby współistniejące (29,4% vs 21,8%), z większą częstotliwością korzystali z wizyt ambulatoryjnych (≥ 5 wizyt ambulatoryjnych w ciągu poprzedniego roku, 33,7% vs 22,8%) i przyjęć do szpitala (≥ 2 wizyty szpitalne, 4,5% vs 3,5%) oraz otrzymały szczepionkę przeciw grypie (65,1% vs 23,2%).

Szczegółowa charakterystyka populacji z badania Kobayashi 2023 została przedstawiona w Tab. 29.

Tab. 29. Charakterystyka pacjentów z badania obserwacyjnego dot. szczepionki PCV13 - Kobayashi 2023, zakwalifikowanego do analizy.

Parametr	Wrzesień 2014 roku, rozpoczęcie obserwacji			Grudzień 2017 roku, zakończenie obserwacji		
	Ogółem, N=26 598 266	Zaszczepieni PCV13, n=155 901	Brak szczepienia, n=18 852 348	Ogółem, N=24 121 625	Zaszczepieni PCV13, n=49 361 850	Brak szczepienia, n=10 646 220
Grupa wiekowa, n (%)						
65-69 lat	8 148 595 (30,6%)	49 589 (31,8%)	6 168 847 (32,7%)	7 269 859 (30,1%)	1 385 235 (28,1%)	4 255 828 (40,0%)
70-74 lata	6 279 961 (23,6%)	35 415 (22,7%)	4 062 387 (21,5%)	6 042 790 (25,1%)	1 017 694 (20,6%)	2 358 604 (22,2%)
75-79 lat	4 734 965 (17,8%)	28 843 (18,5%)	3 281 813 (17,4%)	4 425 178 (18,3%)	964 203 (19,5%)	1 585 973 (14,9%)
80-84 lat	3 495 574 (13,1%)	21 236 (13,6%)	2 485 249 (13,2%)	3 056 821 (12,7%)	750 923 (15,2%)	1 127 822 (10,6%)
85-89 lat	2 424 576 (9,1%)	13 734 (8,8%)	1 739 978 (9,2%)	2 004 255 (8,3%)	509 254 (10,3%)	760 239 (7,1%)
≥90 lat	1 514 595 (5,7%)	7 084 (4,5%)	1 114 074 (5,9%)	1 322 722 (5,5%)	308 876 (6,3%)	557 754 (5,2%)
Płeć, n (%)						
Żeńska	15 051 870 (56,6%)	89 826 (57,6%)	10 497 304 (55,7%)	13 593 975 (56,4%)	2 912 521 (59,0%)	5 645 713 (53,0%)
Męska	11 546 396 (43,4%)	66 075 (42,4%)	8 355 044 (44,3%)	10 527 650 (43,6%)	2 023 664 (41,0%)	5 000 507 (47,0%)
Rasa i pochodzenie etniczne, n (%)						
Azjaci	501 740 (1,9%)	3 265 (2,1%)	337 106 (1,8%)	418 005 (1,7%)	68 145 (1,4%)	191 757 (1,8%)
Czarnoskórzy	2 051 205 (7,7%)	10 254 (6,6%)	1 555 035 (8,2%)	1 750 807 (7,3%)	239 121 (4,8%)	191 757 (1,8%)
Hispanoamerykanie	437 024 (1,6%)	1 691 (1,1%)	329 709 (1,7%)	338 044 (1,4%)	38 519 (0,8%)	202 928 (1,9%)
Rdenni Amerykanie	119 143 (0,4%)	517 (0,3%)	87 126 (0,5%)	111 508 (0,5%)	21 221 (0,4%)	54 274 (0,5%)
Biali	22 793 258 (85,7%)	136 202 (87,4%)	16 033 581 (85,0%)	20 700 948 (85,8%)	4 411 563 (89,4%)	8 810 668 (82,8%)
Inna	425 124 (1,6%)	2 267 (1,5%)	299 857 (1,6%)	402 108 (1,7%)	73 146 (1,5%)	186 517 (1,8%)
Nieznana	270 772 (1,0%)	1 705 (1,1%)	109 934 (1,1%)	400 205 (1,7%)	84 470 (1,7%)	195 535 (1,8%)
Grupa ryzyka, n (%) *						
Niskie ryzyko	7 046 294 (26,5%)	29 007 (18,6%)	5 545 142 (29,4%)	6 168 124 (25,6%)	1 046 841 (21,2%)	3 636 580 (34,2%)
IC	1 473 002 (5,5%)	9 698 (6,2%)	1 026 848 (5,4%)	1 451 503 (6,0%)	346 335 (7,0%)	559 153 (5,3%)
CMC	9 967 701 (37,5%)	60 139 (38,6%)	6 956 264 (36,9%)	8 521 792 (35,3%)	1 770 899 (35,9%)	3 644 421 (34,2%)
IC + CMC	8 111 269 (30,5%)	57 057 (36,6%)	5 324 094 (28,3%)	7 980 206 (33,1%)	1 772 110 (35,9%)	2 806 066 (26,4%)
Otrzymane szczepienie, n (%)						
Jedynie PCV13	155 901 (0,6%)	-	-	4 936 185 (20,5%)	-	-

Parametr	Wrzesień 2014 roku, rozpoczęcie obserwacji			Grudzień 2017 roku, zakończenie obserwacji		
	Ogółem, N=26 598 266	Zaszczepieni PCV13, n=155 901	Brak szczepienia, n=18 852 348	Ogółem, N=24 121 625	Zaszczepieni PCV13, n=49 361 850	Brak szczepienia, n=10 646 220
Jedynie PPSV23	7 535 351 (28,3%)	-	-	3 456 550 (14,3%)	-	-
PCV13 + PPSV23	54 666 (0,2%)	-	-	5 082 670 (21,1%)	-	-
Brak szczepienia	18 852 348 (70,9%)	-	-	10 646 220 (44,1%)	-	-
Przyjęte szczepienie przeciwko grypie	-	280 667 (77,8%)	7 063 832 (39,1%)	-	3 211 428 (65,1%)	2 466 406 (23,2%)
Brak szczepionki przeciwko grypie	-	80 045 (22,2%)	11 009 187 (60,9%)	-	1 724 757 (34,9%)	8 179 814 (76,8%)

IC - osłabienie funkcjonowania układu odpornościowego (ang. *immunocompromising conditions*); CMC - schorzenia przewlekłe (ang. *chronic medical conditions*).

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. 30) (Hsiao 2022). Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę populacji z badania Hsiao 2022.

Tab. 30. Charakterystyka pacjentów z badania obserwacyjnego dot. szczepionki PCV13 - Hsiao 2022, zakwalifikowanego do analizy

Parametr	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, n*	87 906 (43,6)	129 117 (43,5)	87 831 (43,6)	128 929 (43,5)
Rasa, n*				
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, n*				
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)

Parametr	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*)
Zaszczepieni PPSV23 po ukończeniu 65 lat, n*				
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, n*				
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, n*				
Astma	33 165 (16,4)	58 347 (19,7)	33 102 (16,4)	58 124 (19,6)
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.

W badaniu kohortowym Kolditz 2019 mediana wieku włączonych pacjentów wyniosła 75 lat, a 41% 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. Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę pacjentów z badania Kolditz 2019.

Tab. 31. Charakterystyka pacjentów z badania obserwacyjnego dot. szczepionki PCV13 - Kolditz 2019, zakwalifikowanego do analizy.

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 międzykwartylowy

W badaniu McLaughlin 2018, spośród analizowanych 2 034 pacjentów hospitalizowanych z powodu PZP, u 3,3% (n=68) chorych przyczyną zakażenia były serotypy *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 Prato 2018, odsetek pacjentów zaszczepionych PPSV23 był wyższy i wyniósł 32%, natomiast zaszczepionych PCV13 - 11%. Liczba przypadków PZP ogółem podczas 3-letniego okresu obserwacji w grupie zaszczepionych PCV13 wyniosła 532.

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 choroba współistniejącą/czynnikiem ryzyka.

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do obu badań kliniczno-kontrolnych: McLaughlin 2018, Prato 2018.

Tab. 32. Charakterystyka pacjentów z badań obserwacyjnych dot. szczepionki PCV13 - McLaughlin 2018 i Prato 2018, zakwalifikowanych do analizy.

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)
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, n (%)	-		1 (1,7)	1 (0,8)

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)
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)	-	-
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)

* poziom ryzyka oparty na klasyfikacji CDC w zakresie ryzyka choroby pneumokokowej:

- 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 nerczowy, 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.

PSI - wskaźnik ciężkości zapalenia płuc (ang. *Pneumonia Severity Index*), gdzie kategoria I odpowiada niskiej a kategoria V wysokiej umieralności z powodu zapalenia płuc.

4.2.4.5 Opis punktów końcowych

Zestawienie punktów końcowych z ocenianych w zakwalifikowanych badaniach dot. efektywności praktycznej szczepionki PCV13 zawarto w Tab. 33.

W badaniu Hsiao 2025 oceniono efektywność szczepionki PCV13 pod kątem zapobiegania inwazyjnej chorobie pneumokokowej (IChP) wywołanej serotypami PCV13 oraz serotypem 3. Inwazyjną chorobę pneumokokową zdefiniowano jako izolację *S. pneumoniae* z następujących normalnie jałowych miejsc: krew; płyn mózgowo-rdzeniowy, opłucnowy, otrzewnowy, osierdziowy lub stawowy; aspirat chirurgiczny; lub kość. Próbkę pobierano według uznania lekarzy prowadzących w KPNC w ramach rutynowej opieki klinicznej. Laboratorium wykonywało hodowlę próbek, izolację oraz identyfikację *S. pneumoniae* z zastosowaniem

standardowych metod mikrobiologicznych. IChP związane ze szczepionką definiowano jako przypadki spowodowane wszystkimi serotypami zawartymi w PCV13 (tj. 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) oraz serotypem 6C, który jest znany z reakcji krzyżowej z serotypem 6A (Hsiao 2025).

Kobayashi i wsp. (2023) ocenili efektywność szczepienia PCV13 pod kątem zapobiegania hospitalizacji z powodu zapalenia płuca, zapalenia płuca niewymagającego opieki zdrowotnej i płatowego zapalenia płuc. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano wynik dotyczący zapalenia płuc (ang. *primary pneumonia outcome*) wobec którego zastosowano definicję przypadków opracowaną przez Griffina i współpracowników, w której zapalenie płuc wymagające hospitalizacji definiowano jako: główną diagnozę wypisową zapalenia płuc lub główną diagnozę wypisową zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, posocznicy, ropnia opłucnej lub ostrej niewydolności oddechowej z jednoczesną diagnozą zapalenia płuc w pozycji wtórnej. Oceniono również dwa wyniki drugorzędowe, które mogą być bardziej specyficzne dla zapalenia płuc wywołanego przez pneumokoki. Po pierwsze, aby wykluczyć zapalenie płuc związane z opieką zdrowotną (ang. *health care-associated*, HA), oceniono zapalenie płuc nie-HA (niezwiązane z opieką zdrowotną), definiowane jako podzbiór hospitalizowanych przypadków zapalenia płuc u pacjentów, którzy nie byli w szpitalu ani w placówce opieki długoterminowej w ciągu 30 dni przed hospitalizacją z powodu zapalenia płuc. Oceniono także płatowe zapalenie płuc, jako zgłoszenie hospitalizacyjne z diagnozą płatowego zapalenia płuc lub pneumokokowego w dowolnej pozycji diagnozy wypisowej (Kobayashi 2023).

W badaniu Hsiao 2022 oceniono efektywność szczepienia PCV13 pod kątem zapobiegania pierwszym epizodom hospitalizacji z powodu PZP i infekcjom dolnych dróg oddechowych bez względu na etiologię. Ponadto oceniono efektywność szczepienia PCV13 pod kątem zapobiegania pierwszym epizodom hospitalizacji w każdym analizowanym sezonie (roku). W badaniu Kolditz 2019 i Prato 2018 oceniono efektywność szczepienia PCV13 pod kątem zapobiegania 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. 33. Zestawienie punktów końcowych w badaniach obserwacyjnych dot. szczepionki PCV13, zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Punkty końcowe
Hsiao 2025	- efektywność szczepienia PCV13 pod kątem zapobiegania inwazyjnej chorobie pneumokokowej wywołanej serotypami PCV13 oraz samym serotypem 3.
Kobayashi 2023	- efektywność szczepienia PCV13 pod kątem zapobiegania hospitalizacji z powodu zapalenia płuca, zapalenia płuca niewymagającego opieki zdrowotnej i płatowego zapalenia płuc.
Hsiao 2022	- efektywność szczepienia PCV13 pod kątem zapobiegania pierwszej hospitalizacji z powodu PZP bez względu na etiologię, pierwszej hospitalizacji z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych, pierwszej hospitalizacji z powodu PZP w każdym sezonie, pierwszej hospitalizacji z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych w każdym sezonie.
Kolditz 2019	- efektywność szczepienia PCV13 pod kątem zapobiegania PZP bez względu na etiologię i zgonom z jakiegokolwiek przyczyny, które wystąpiły 30 dni po zapaleniu płuc.

McLaughlin 2018	- efektywność szczepienia PCV13 pod kątem zapobiegania pneumokokowemu PZP wymagającego hospitalizacji, wywołanego przez serotypy znajdujące się w szczepionce oraz pneumokokowemu PZP bez bakteriemii, które wymagało hospitalizacji, wywołanego przez serotypy znajdujące się w szczepionce.
Prato 2018	- efektywność szczepienia PCV13 pod kątem zapobiegania pneumokokowemu PZP oraz PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi.

PZP - pozaszpitalne zapalenie płuc.

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 2022) oraz w populacji w wieku ≥ 65 lat wcześniej szczepionych przeciwko pneumokokom za pomocą PCV13, PPSV23 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 pochodzących z badań Essink 2022 i Cannon 2021. Ponadto, zidentyfikowano dwa doniesienia konferencyjne Miles 2025 i Miles 2025a, w których przedstawiono dane dotyczące efektywności 20-walentnej szczepionki koniugowanej przeciwko pneumokokom u osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat w Stanach Zjednoczonych, pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world evidence*, RWE).

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 cztery badania kohortowe (Hsiao 2025, Kobayashi 2023, 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 klinicznej PCV20

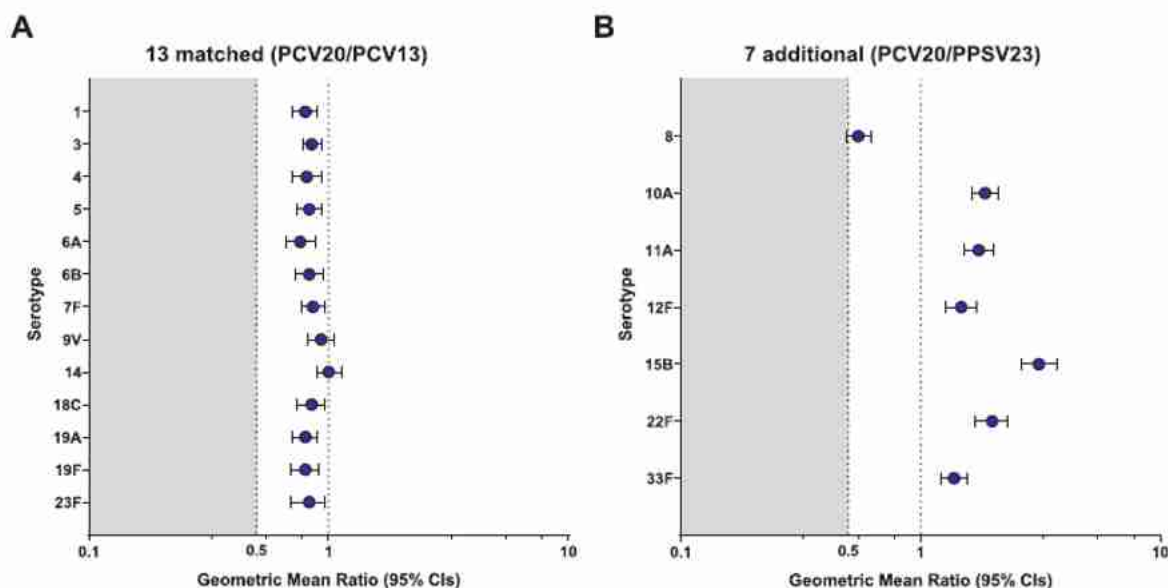
4.4.1 Immunogenność PCV20 w badaniu Essink 2022 - ogólna populacja

4.4.1.1 Geometryczna średnia miana przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu Essink 2022 było wykazanie nie gorszej (ang. *noninferior*) odpowiedzi immunologicznej wywołanej przez PCV20 dla 13 wspólnych serotypów po szczepieniu PCV13 i 7 dodatkowych serotypów po szczepieniu PPSV23, na podstawie geometrycznej średniej miana przeciwciał (ang. *geometric mean titer*, GMT) w teście opsofagaocytarnym (ang. *opsonophagocytic assay*, OPA) miesiąc po podaniu danej szczepionki w populacji osób w wieku ≥ 60 lat. Kryterium *non-inferiority* było uznawane za spełnione, jeżeli dolna granica 95% dwustronnego przedziału ufności stosunku GMT dla poszczególnych serotypów była $>0,5$.

Miesiąc po szczepieniu PCV20 kryterium *non-inferiority* zostało spełnione dla wszystkich 13 serotypów wspólnych ze szczepionką PCV13 (Tab. 34) i dla 6 z 7 dodatkowych serotypów wspólnych ze szczepionką PPSV23, które nie są zawarte w PCV13 (Tab. 35). Kryterium to nie zostało spełnione dla przeciwciał wobec serotypu 8, dla których stosunek geometrycznych średnich mian przeciwciał (ang. *geometric mean ratio*, GMR) w teście OPA wyniósł 0,55 (95% CI: 0,49; 0,62) (Essink 2022).

Ryc. 7 Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: stosunek geometrycznych średnich mian przeciwciał w teście OPA (OPA GMR) dla PCV20, wobec serotypów wspólnych z PCV13 (A) i PPSV23, niezawartych w PCV13 (B) miesiąc po szczepieniu (Essink 2022).



Tab. 34. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: stosunek geometrycznych średnich miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMR) dla PCV20, wobec serotypów wspólnych z PCV13 miesiąc po szczepieniu (Essink 2022).

Sero- typ	PCV20 [‡]		PCV13 [‡]		OPA GMR [‡] (95% CI)	Spełnione kryterium <i>no- inferiority</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
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 - geometryczna średnia miana przeciwciał (ang. *geometric mean titer*), mierzone testem OPA; OPA GMR - stosunek geometrycznych średnich mian przeciwciał (ang. *geometric mean ratio*), mierzone testem OPA; OPA - test opsonofagocytny (ang. *opsonophagocytic assay*); [‡] 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. 35. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: stosunek geometrycznych średnich miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMR) dla PCV20, wobec 7 serotypów wspólnych z PPSV23 (niezawartych w PCV13) miesiąc po szczepieniu (Essink 2022).

Sero- typ	PCV20 [‡]		PCV13/PPSV23 [‡]		OPA GMR [‡] (95% CI)	Spełnione kryterium <i>no- inferiority</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

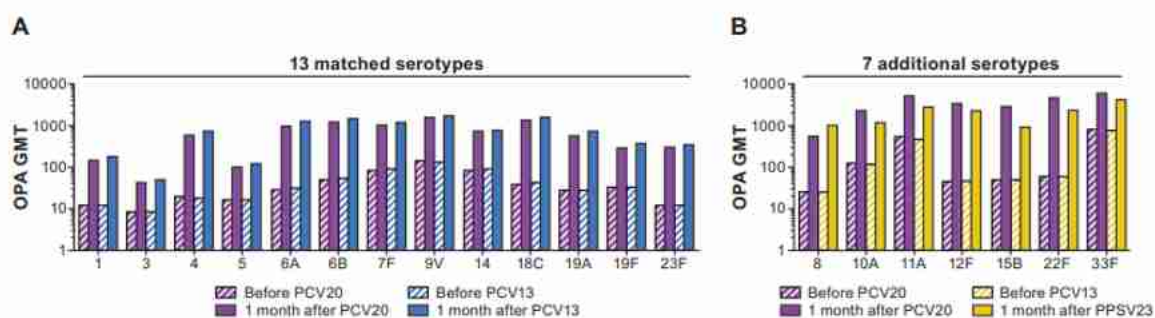
22F	3666,2 (3244,4; 4143,0)	1274	1846,2 (1636,6; 2082,6)	1227	1,99 (1,70; 2,32)	tak
33F	5125,9 (4611,3; 5698,0)	1157	3720,6 (3356,2; 4124,6)	1201	1,38 (1,21; 1,57)	tak

OPA GMT - geometryczna średnia miana przeciwciał (ang. *geometric mean titer*), mierzona testem OPA; OPA GMR - stosunek geometrycznych średnich mian przeciwciał (ang. *geometric mean ratio*), mierzony testem OPA; OPA - test opsonofagaocytarny (ang. *opsonophagocytic assay*); * na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT03760146; * kryterium *noninferiority* został spełniony jeżeli dolna granica dwustronnego przedziału ufności dla GMR była $\geq 0,5$.

4.4.1.2 Krotność wzrostu geometrycznej średniej miana przeciwciał

Pomimo że wartości OPA GMT miesiąc po szczepieniu były nieco niższe u pacjentów otrzymujących PCV20 niż u pacjentów szczepionych PCV13 dla 13 dopasowanych serotypów, w obu grupach zaobserwowano znaczny wzrost wartości OPA GMT od wartości początkowej do miesiąca po szczepieniu. Wartości OPA GMT dla 6 z 7 dodatkowych serotypów były wyższe w grupie PCV20 na miesiąc po szczepieniu, przy czym znaczny wzrost OPA GMT dla wszystkich 7 dodatkowych serotypów obserwowano od początku badania do miesiąca po szczepieniu PCV20 (Essink 2022).

Ryc. 1. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: geometryczne średnie miana przeciwciał (GMT) oraz geometryczne średnie przyrosty miana (GMFR) mierzone w teście OPA dla PCV20, wobec serotypów wspólnych z PCV13 (A) i PPSV23, niezawartych w PCV13 (B) miesiąc po szczepieniu (Essink 2022).



Miesiąc po szczepieniu PCV20, wzrost OPA GMT 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. 36). Szczepienie PCV20 w porównaniu ze szczepieniem PPSV23 powodowało statystycznie istotnie większy wzrost OPA GMT wobec 6 z 7 serotypów wspólnych z PPSV23, które nie są zawarte w PCV13 oraz statystycznie istotnie mniejszy wzrost OPA GMT wobec 1 z 7 wspólnych serotypów (serotyp 8) (Tab. 37).

Tab. 36. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥60 lat: średnia różnica w geometrycznych średnich przyrostach miana przeciwciał (GMFR) w teście OPA dla PCV20, wobec serotypów wspólnych z PCV13 (Essink 2022).

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
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 – geometryczne średnie przyrosty mian przeciwciał (ang. *geometric mean fold rises*), mierzone testem OPA; OPA – test opsonofagocytny (ang. *opsonophagocytic assay*); MD – średnia zmiana (ang. *mean difference*); * 1 miesiąc po szczepieniu względem poziomu wyjściowego; ‡ na podstawie danych opublikowanych na stronie [clinicaltrials.gov: NCT03760146](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03760146).

Tab. 37. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥60 lat: średnia różnica w geometrycznych średnich przyrostach miana przeciwciał (GMFR) w teście OPA dla PCV20, wobec 7 serotypów wspólnych z PPSV23, niezawartych w PCV13 (Essink 2022).

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

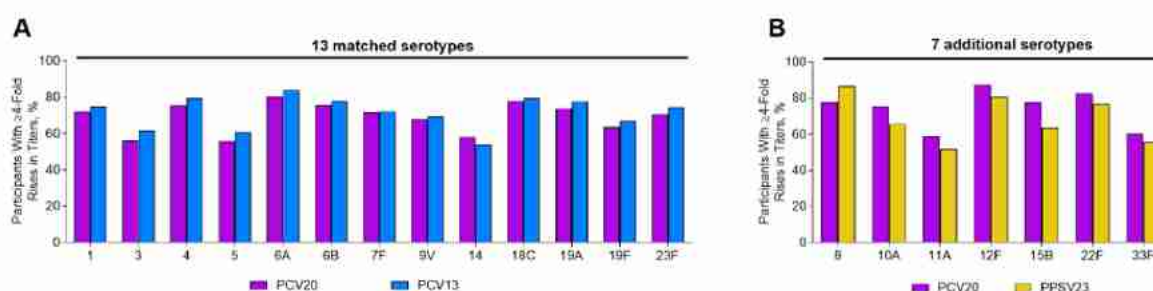
22F	78,5 (67,3; 91,5)	1178	37,9 (32,7; 43,9)	1156	40,60 (27,27; 53,93) p<0,001
33F	7,5 (6,7; 8,5)	1020	5,7 (5,1; 6,3)	1080	1,80 (0,72; 2,88) p<0,001

OPA GMTFR - geometryczne średnie przyrosty mian przeciwciał (ang. *geometric mean fold rises*), mierzone testem OPA; OPA - test opsonofagaocytarny (ang. *opsonophagocytic assay*); MD - średnia zmiana (ang. *mean difference*); * 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 geometrycznej średniej miana przeciwciał w teście OPA

Zaobserwowano podobny odsetek pacjentów w grupach otrzymujących odpowiednio PCV20 i PCV13, który wykazywał ≥ 4 -krotny wzrost geometrycznej średniej miana przeciwciał w teście OPA przed szczepieniem i miesiąc po szczepieniu (Essink 2022).

Ryc. 2. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ≥ 4 -krotny wzrost geometrycznej średniej miana przeciwciał w teście OPA od momentu przed szczepieniem do miesiąca po szczepieniu dla PCV20, wobec serotypów wspólnych z PCV13 (A) i PPSV23, niezawartych w PCV13 (B) miesiąc po szczepieniu (Essink 2022).



Prawdopodobieństwo wystąpienia ≥ 4 -krotnego wzrostu geometrycznej średniej miana przeciwciał w teście OPA miesiąc po szczepieniu PCV20 było istotnie statystycznie mniejsze wobec 6 z 13 serotypów oraz istotnie większe wobec 1 z 13 serotypów wspólnych z PCV13. Odsetek osób, u których wystąpił omawiany punkt końcowy (tj. ≥ 4 -krotny wzrost geometrycznej średniej miana przeciwciał) nie różnił się pomiędzy pacjentami szczepionymi PCV20 a PCV13 dla pozostałych 6 z 13 serotypów wspólnych z PCV13 (Tab. 38).

Odsetek osób, u których wystąpił 4-krotny wzrost geometrycznej średniej miana przeciwciał w teście OPA 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. 39).

Tab. 38. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ≥ 4 -krotny wzrost geometrycznej średniej miana przeciwciał dla PCV20 miesiąc po szczepieniu, wobec serotypów wspólnych z PCV13 (Essink 2022).

Sero- typ	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. RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

Tab. 39. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥60 lat: odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ≥ 4-krotny wzrost geometrycznej średniej miana przeciwciał miesiąc po szczepieniu dla PCV20, wobec serotypów wspólnych z PPSV23 (Essink 2023).

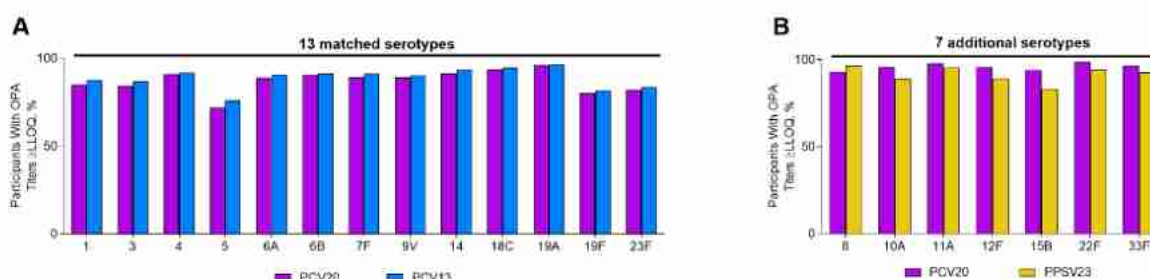
Se-ro-typ	PCV20†			PPSV23‡			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
8	1053	1353	77,8	1122	1293	86,8	0,90 (0,87; 0,93) p<0,001	-0,09 (-0,12; -0,06) p<0,001
10A	912	1208	75,5	764	1164	65,6	1,15 (1,09; 1,21) p<0,001	0,10 (0,06; 0,14) p<0,001
11A	576	973	59,2	515	993	51,9	1,14 (1,05; 1,24) 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. RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

4.4.1.4 Miano przeciwciał w teście OPA $\geq$ dolna granica oznaczalności

Zaobserwowano podobny odsetek pacjentów w grupach otrzymujących odpowiednio PCV20 i PCV13, u których zaobserwowano geometryczne średnie miana przeciwciał w teście OPA równe lub wyższe od dolnej granicy oznaczalności (ang. *lower limit of quantitation*, LLOQ) miesiąc po szczepieniu (Essink 2022).

Ryc. 3. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: odsetek pacjentów, u których zaobserwowano geometryczne średnie miana przeciwciał w teście OPA równe lub wyższe od dolnej granicy oznaczalności (LLOQ) miesiąc po szczepieniu dla PCV20, wobec serotypów wspólnych z PCV13 (A) i PPSV23, niezawartych w PCV13 (B) miesiąc po szczepieniu (Essink 2022).



Odsetek osób, u których wystąpiła geometryczna średnia miana przeciwciał w teście OPA $\geq$ dolna granica oznaczalności miesiąc po szczepieniu był istotnie statystycznie mniejszy w grupie pacjentów 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. 40).

Odsetek pacjentów z geometryczną średnią miana przeciwciał w teście OPA $\geq$ dolna granica oznaczalności w grupie szczepionych PCV20 w porównaniu z grupą PPSV23 był istotnie statystycznie większy wobec 6 z 7 serotypów wspólnych z PPSV23 i statystycznie istotnie mniejszy wobec 1 z 7 wspólnych serotypów (serotyp 8) (Tab. 41).

Tab. 40. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: odsetek pacjentów, u których zaobserwowano geometryczne średnie miana przeciwciał w teście OPA $\geq$ dolnej granicy oznaczalności (LLOQ) miesiąc po szczepieniu dla PCV20, wobec serotypów wspólnych z PCV13 (Essink 2022).

Sero- typ	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	-
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. LLOQ - dolna granica oznaczalności (ang. *lower limit of quantitation*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

Tab. 41. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥60 lat: odsetek pacjentów, u których zaobserwowano geometryczne średnie miana przeciwciał w teście OPA ≥dolnej granicy oznaczalności (LLOQ) miesiąc po szczepieniu dla PCV20, wobec serotypów wspólnych z PPSV23 (Essink 2022).

Sero- typ	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. LLOQ - dolna granica oznaczalności (ang. *lower limit of quantitation*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

4.4.2 Immunogenność PCV20 w badaniu Essink 2022 - populacja z czynnikami ryzyka zakażenia

Dane dotyczące immunogenności PCV20 w populacji w wieku ≥60 lat z czynnikami ryzyka zakażenia *S. pneumoniae* z badania Essink 2022 (1007) dostępne były w raporcie EMA. 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 wzrost wartości OPA GMT wobec serotypów zawartych w szczepionce 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 czynników ryzyka.

Tendencja ta dotyczyła zarówno grupy badanej, szczepionej PCV20, jak i grupy szczepionej PCV13 (Tab. 42) i PPSV23 (Tab. 43). Odsetek osób z co najmniej 4-krotnym wzrostem geometrycznej średniej miana przeciwciał w teście 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 (odpowiednio od 57,8% do 81,5% po szczepieniu PCV20 oraz od 57,1% do 85,9% po szczepieniu PCV13) (

Tab. 44).

Tab. 42. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat w zależności od występowania czynników ryzyka: stosunek geometrycznych średnich miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMR) dla PCV20 miesiąc po szczepieniu, wobec serotypów wspólnych z PCV13 (EMA 2022).

Sero- typ	Czynniki ryzyka za- każenia <i>S.</i> <i>pneumo-</i> <i>niae</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	507	627,2	0,80

Sero- typ	Czynniki ryzyka za- każenia <i>S.</i> <i>pneumo- niae</i> *	PCV20		PCV13		PCV20 vs PCV13
		n	OPA GMT (95% CI)	n	OPA GMT (95% CI)	OPA GMR (95% CI)
			(434,4; 580,1)		(546,4; 720,0)	(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)
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 - geometryczna średnia miana przeciwciał (ang. *geometric mean titer*), mierzona testem OPA; OPA GMR - stosunek geometrycznych średnich mian przeciwciał (ang. *geometric mean ratio*), mierzona testem OPA; OPA - test opsofagaocytarny (ang. *opsonophagocytic assay*); * 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. 43. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥60 lat w zależności od występowania czynników ryzyka: stosunek geometrycznych średnich miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMR) dla PCV20 miesiąc po szczepieniu, wobec serotypów wspólnych z PPSV23 (EMA 2022).

Sero- typ	Czynniki ryzyka za- każenia <i>S.</i> <i>pneumo- niae</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	777	2435,7	1,92

			(4106,3; 5333,8)		(2127,3; 2788,6)	(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 - geometryczna średnia miana przeciwciał (ang. *geometric mean titer*), mierzona testem OPA; OPA GMR - stosunek geometrycznych średnich mian przeciwciał (ang. *geometric mean ratio*), mierzona testem OPA; OPA - test opsofagaocytarny (ang. *opsonophagocytic assay*); * 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. 44. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat w zależności od występowania czynników ryzyka: odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ≥ 4 -krotny wzrost geometrycznej średniej miana przeciwciał dla PCV20 miesiąc po szczepieniu, 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
	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

Serotyp	Czynniki ryzyka zakażenia <i>S. pneumoniae</i> *	PCV20				PCV13			
		N	n	%	95% CI	N	n	%	95% CI
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 Geometryczna średnia miana przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym

W badaniu Cannon 2021 miesiąc po szczepieniu PCV20 w grupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat geometryczna średnia miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMT) wobec 13 serotypów wspólnych z PCV13 wyniosła (Tab. 45):

- 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, niezwartych 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. 45. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat: geometryczna średnia miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMT) dla PCV20, wobec serotypów wspólnych z PCV13 i PPSV23 miesiąc po szczepieniu (Cannon 2021).

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
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 - geometryczna średnia miana przeciwciał (ang. *geometric mean titer*), mierzona testem OPA; OPA - test opsonofagocytny (ang. *opsonophagocytic assay*); * na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT03835975.

4.4.3.2 Krotność wzrostu geometrycznej średniej miana przeciwciał

W badaniu Cannon 2021 miesiąc po szczepieniu PCV20 w grupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat wartość geometrycznej średniej miana przeciwciał w teście OPA wobec poszczególnych serotypów wspólnych z PCV13 wzrosła względem poziomu wyjściowego (Tab. 46):

- 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. 46. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat: krotność wzrostu geometrycznej średniej miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMT) względem poziomu wyjściowego dla PCV20, względem serotypów zawartych w PCV13 i PPSV23 miesiąc po szczepieniu (Cannon 2021).

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	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
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 GMT - geometryczna średnia miana przeciwciał (ang. *geometric mean titer*), mierzona testem OPA; OPA - test opsonofagocytny (ang. *opsonophagocytic assay*); * na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT03835975.

4.4.3.3 Co najmniej 4-krotny wzrost geometrycznej średniej 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 geometrycznej średniej miana przeciwciał w teście OPA wobec 13 serotypów wspólnych z PCV13 wyniósł (Tab. 47):

- 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, wyniósł:

- 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. 47. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat: odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ≥ 4 -krotny wzrost geometrycznej średniej miana przeciwciał w teście OPA dla PCV20 miesiąc po szczepieniu, względem serotypów wspólnych z PCV13 i PPSV23 (Cannon 2021).

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
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, niezawarte 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.

4.4.3.4 Miano przeciwciał w teście OPA ≥ dolna granica oznaczalności

W badaniu Cannon 2021 miesiąc po szczepieniu PCV20 w grupie pacjentów w wieku ≥65 lat odsetek osób z geometryczną średnią miana przeciwciał w teście OPA ≥ dolna granica oznaczalności wobec 13 serotypów wspólnych z PCV13 wyniósł (Tab. 48):

- 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, niezawartych w PCV13, wyniósł:

- 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. 48. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥65 lat: odsetek pacjentów, u których zaobserwowano geometryczne średnie miana przeciwciał w teście OPA ≥dolnej granicy oznaczalności (LLOQ) miesiąc po szczepieniu dla PCV20, wobec serotypów wspólnych z PCV13 i PPSV 23 (Cannon 2021).

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
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](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03835975).

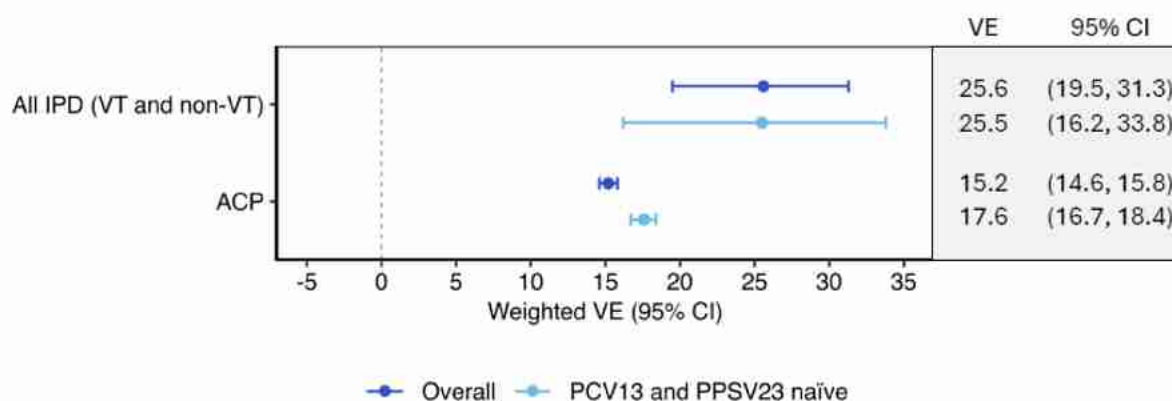
4.5 Analiza efektywności praktycznej PCV20

W abstrakcie konferencyjnym Miles 2025 obserwowano zróżnicowaną populację Amerykańskich pacjentów w wieku ≥ 65 lat, leczonych w ramach programu *Medicare Fee-for-Service Insurance* (A+B) przez ≥ 1 rok przed datą indeksowania. Analizie poddano efektywność szczepionki (ang. *vaccine effectiveness*, VE) PCV20 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej (IChP; ang. *invasive pneumococcal disease*, IPD) bez względu na serotyp (typu szczepionkowego i typu nieszczepionkowego) i zapaleniu płuc z dowolnej przyczyny (ang. *all-cause pneumonia*, ACP). Oceniono bezwzględną różnicę w częstości występowania wszystkich przypadków IChP i ACP w zależności od statusu szczepienia oraz z uwagi na grupy ryzyka. Do badania włączono 16 503 552 pacjentów, w tym 2 008 313 pacjentów leczonych za pomocą szczepionki PCV20 oraz 16 043 844 pacjentów nieprzyjmujących szczepionki PCV20. Po zastosowaniu dostosowania, charakterystyka pacjentów w obu grupach była dość dobrze zrównoważona.

Szczepienie za pomocą PCV20 wykazało skuteczność w grupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat w zakresie zapobiegania inwazyjnej chorobie pneumokokowej (IChP) na poziomie 25,6% (95% CI: 19,5; 31,2) i zapaleniu płuc z dowolnej przyczyny (ACP) na poziomie 15,2% (95% CI: 14,6; 15,8). Szczepionka PCV20 okazała się skuteczna również w ocenie tych punktów końcowych u dorosłych, którzy nie byli wcześniej szczepieni szczepionkami PPSV23 i PCV13 (odpowiednio VE=25,5%; 95% CI: 16,2; 33,8 oraz VE=17,6%; 95% CI: 16,7; 18,4) (

Ryc. 8; Tab. 49; Miles 2025).

Ryc. 8 Skuteczność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat: ważona skuteczność PCV20 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej (IChP) i zapaleniu płuc z dowolnej przyczyny (ACP) w populacji ogólnej i wśród osób nieszczepionych wcześniej szczepionką PCV13 i PPSV23 (Miles 2025).



IChP - inwazyjna choroba pneumokokowa (ang. *invasive pneumococcal disease*, IPD); ACP - zapalenie płuc z dowolnej przyczyny (ang. *all-cause pneumonia*); VE - efektywność szczepionki (ang. *vaccine effectiveness*).

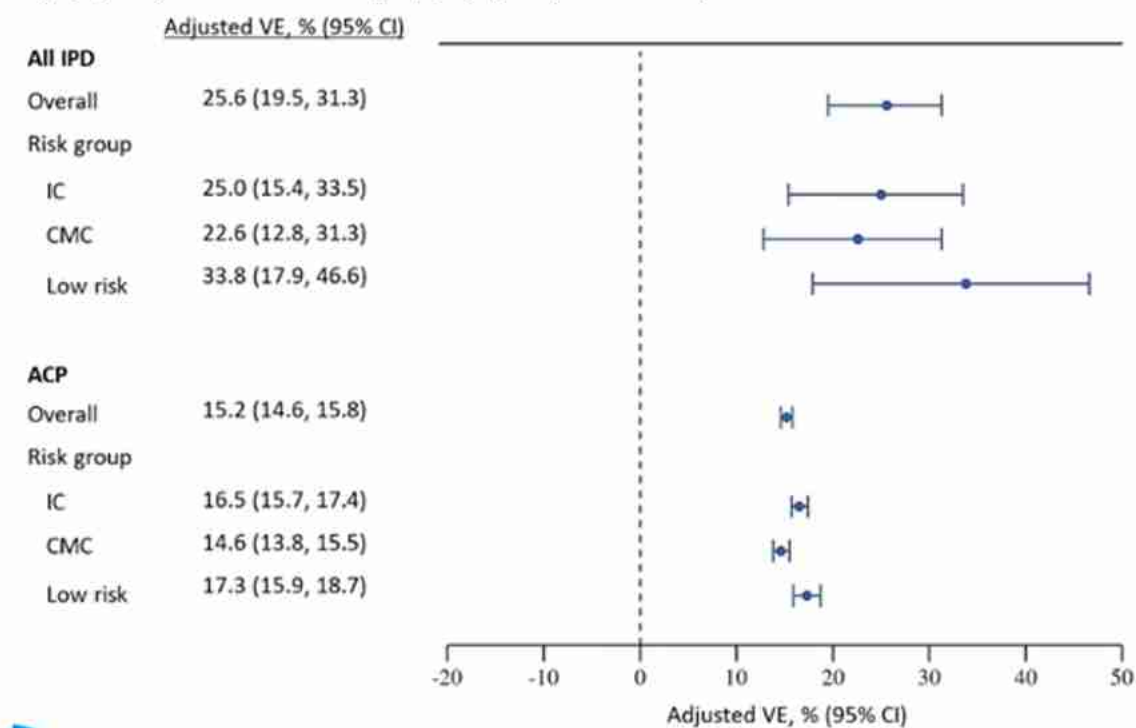
Tab. 49. Skuteczność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat: ważona skuteczność PCV w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej (IChP) i zapaleniu płuc z dowolnej przyczyny (ACP) w populacji ogólnej i wśród osób nieszczepionych wcześniej szczepionką PCV13 i PPSV23 (Miles 2025).

	Ważona skuteczność szczepionki PCV20, VE (95% CI)	
	Populacja ogólna	Pacjenci wcześniej nieszczepieni PCV13 i PPSV23
Inwazyjna choroba pneumokokowa, bez względu na serotyp	25,6 (19,5; 31,3)	25,5 (16,2; 33,8)
Zapalenie płuc z dowolnej przyczyny	15,2 (14,6; 15,8)	17,6 (16,7; 18,4)

IChP - inwazyjna choroba pneumokokowa (ang. *invasive pneumococcal disease*, IPD); ACP - zapalenie płuc z dowolnej przyczyny (ang. *all-cause pneumonia*); VE - efektywność szczepionki (ang. *vaccine effectiveness*).

Skorygowana efektywność PCV20 przeciw inwazyjnej chorobie pneumokokowej spowodowanej dowolnym serotypem wyniosła 25,0% (95% CI: 15,4; 33,5) w grupie osób z obniżoną odpornością (IC), 22,6% (95% CI: 12,8; 31,3) wśród osób z chorobami przewlekłymi (CMC) oraz 33,8% (95% CI: 17,9; 46,6) wśród osób o niskim ryzyku zakażenia. Skorygowana efektywność PCV20 przeciw zapaleniu płuc z dowolnej przyczyny wyniosła 16,5% (95% CI: 15,7; 17,4), 14,6% (95% CI: 13,8; 15,5) i 17,3% (95% CI: 15,9; 18,7) odpowiednio w grupach pacjentów z obniżoną odpornością, posiadających choroby przewlekłe i o niskim ryzyku zakażenia (

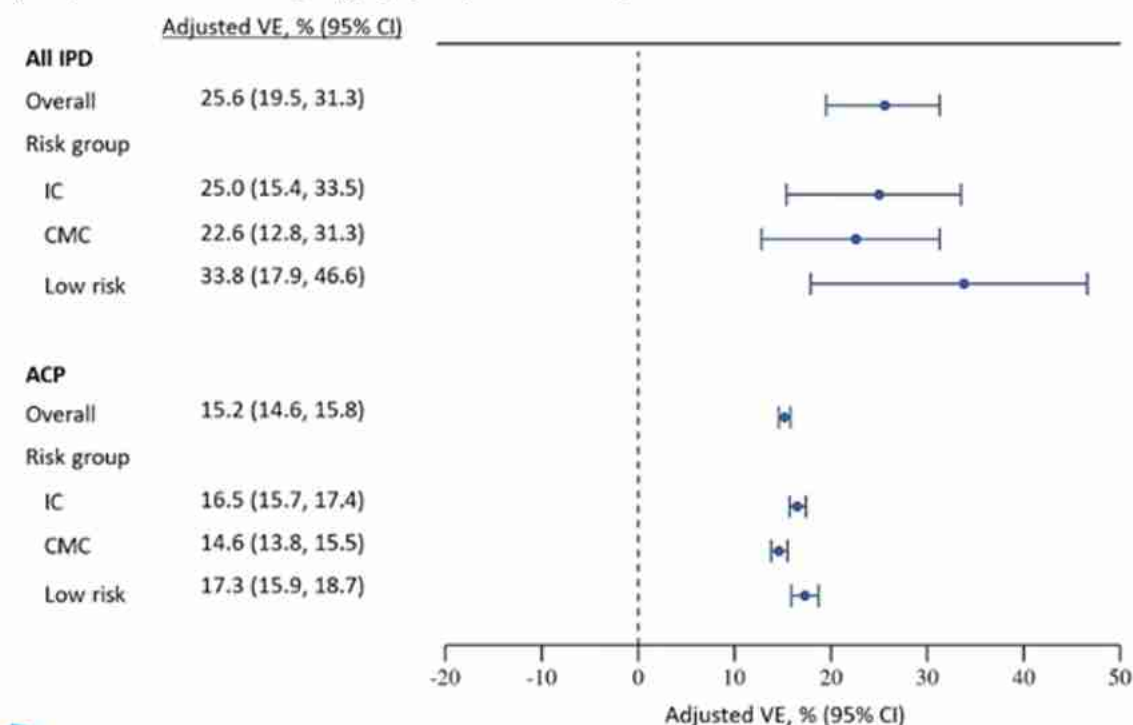
Ryc. 10; Ryc. 9 Skuteczność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skorygowana skuteczność PCV20 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej (IChP) i zapaleniu płuc z dowolnej przyczyny (ACP) w zależności od grupy ryzyka (Miles 2025a).



IChP - inwazyjna choroba pneumokokowa (ang. *invasive pneumococcal disease*; IPD); ACP - zapalenie płuc z dowolnej przyczyny (ang. *all-cause pneumonia*); IC - osłabienie funkcjonowania układu odpornościowego (ang. *immunocompromising conditions*); CMC - schorzenia przewlekłe (ang. *chronic medical conditions*); VE - efektywność szczepionki (ang. *vaccine effectiveness*).

Tab. 50; Miles 2025a).

Ryc. 9 Skuteczność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skorygowana skuteczność PCV20 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej (IChP) i zapaleniu płuc z dowolnej przyczyny (ACP) w zależności od grupy ryzyka (Miles 2025a).



IChP - inwazyjna choroba pneumokokowa (ang. *invasive pneumococcal disease*; IPD); ACP - zapalenie płuc z dowolnej przyczyny (ang. *all-cause pneumonia*); IC - osłabienie funkcjonowania układu odpornościowego (ang. *immunocompromising conditions*); CMC - schorzenia przewlekłe (ang. *chronic medical conditions*); VE - efektywność szczepionki (ang. *vaccine effectiveness*).

Tab. 50. Skuteczność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skorygowana skuteczność PCV20 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej (IChP) i zapaleniu płuc z dowolnej przyczyny (ACP) w zależności od grupy ryzyka (Miles 2025a).

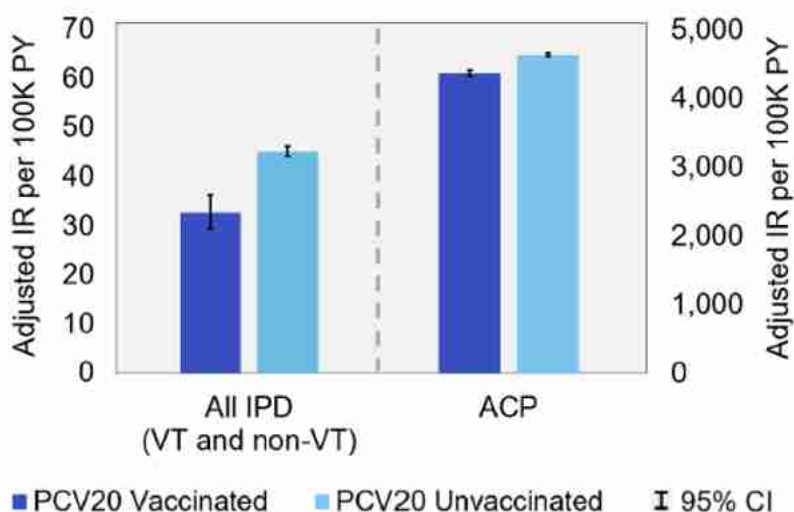
	Skorygowana skuteczność szczepionki PCV20, VE (95% CI)		
	Pacjenci z obniżoną odpornością (IC)	Pacjenci z chorobami przewlekłymi (CMC)	Pacjenci o niskim ryzyku zakażenia
Inwazyjna choroba pneumokokowa, bez względu na serotyp	25,0 (15,4; 33,5)	22,6 (12,8; 31,3)	33,8 (17,9; 46,6)
Zapalenie płuc z dowolnej przyczyny	16,5 (15,7; 17,4)	14,6 (13,8; 15,5)	17,3 (15,9; 18,7)

IChP - inwazyjna choroba pneumokokowa (ang. *invasive pneumococcal disease*; IPD); ACP - zapalenie płuc z dowolnej przyczyny (ang. *all-cause pneumonia*); IC - osłabienie funkcjonowania układu odpornościowego (ang. *immunocompromising conditions*); CMC - schorzenia przewlekłe (ang. *chronic medical conditions*); VE - efektywność szczepionki (ang. *vaccine effectiveness*).

Skorygowany współczynnik zapadalności (ang. *incidence rate*, IR) na 100 tys. osoboolat na inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP) i zapalenie płuc z dowolnej przyczyny (ACP), był mniejszy wśród osób zaszczepionych PCV20, w porównaniu do grupy osób niezaszczepionych (Miles 2025). Tą samą tendencję można zaobserwować w populacji zależnej od grupy ryzyka, tj. pacjenci zaszczepieni PCV20 posiadający obniżoną odporność, choroby przewlekłe i

należący do grupy niskiego ryzyka zakażenia, mieli mniejszy współczynnik zapadalności na IChP i ACP w porównaniu do pacjentów niezaszczepionych (Ryc. 10; Tab. 51; Miles 2025a).

Ryc. 10 Skuteczność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skorygowany współczynniki zapadalności (IR) na 100 tys. osobolat na inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP) i zapalenie płuc z dowolnej przyczyny (ACP) wśród pacjentów szczepionych PCV20 i pacjentów niezaszczepionych (Miles 2025).



IChP - inwazyjna choroba pneumokokowa (ang. *invasive pneumococcal disease*; IPD); ACP - zapalenie płuc z dowolnej przyczyny (ang. *all-cause pneumonia*); IR - współczynnik zapadalności (ang. *incidence rate*); PY - osobolata (ang. *person-years*).

Tab. 51. Skuteczność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat: roczny skorygowany współczynnik zapadalności (IR) na 100 tys. osobolat na inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP) i zapalenie płuc z dowolnej przyczyny (ACP) w populacji ogólnej i w zależności od grupy ryzyka (Miles 2025a).

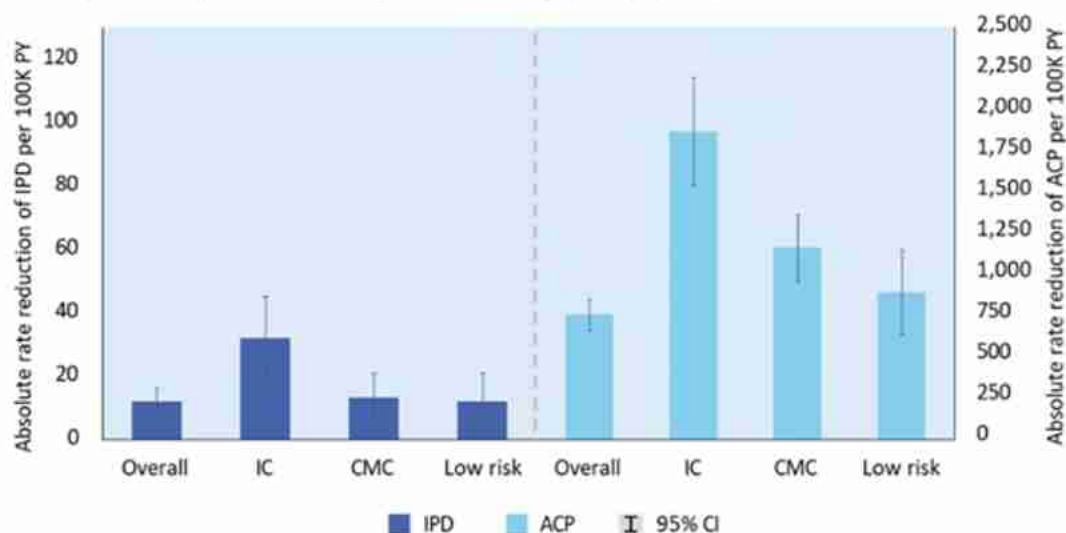
	Roczny skorygowany współczynnik zapadalności na 100 tys. osobolat, IR (95% CI)			
	Populacja ogólna	Pacjenci z obniżoną odpornością (IC)	Pacjenci z chorobami przewlekłymi (CMC)	Pacjenci o niskim ryzyku zakażenia
Populacja pacjentów zaszczepionych PCV20				
Inwazyjna choroba pneumokokowa, bez względu na serotyp	31,6 (28,0; 35,7)	76,8 (65,2; 90,4)	42,9 (36,1; 51,1)	20,2 (13,7; 29,8)
Zapalenie płuc z dowolnej przyczyny	4 798,0 (4 737,4; 4 859,4)	11 307,6 (11 098,4; 11 520,7)	7 101,7 (6 972,2; 7 233,6)	4 507,3 (4 346,6; 4 673,9)
Populacja pacjentów niezaszczepionych PCV20				
Inwazyjna choroba pneumokokowa, bez względu na serotyp	43,6 (42,3; 44,9)	108,8 (105,0; 112,7)	56,1 (54,2; 58,1)	32,2 (28,4; 36,5)
Zapalenie płuc z dowolnej przyczyny	5 556,0 (5 485,3; 5 627,6)	13 171,7 (12 924,5; 13 423,6)	8 265,0 (8 112,5; 8 420,4)	5 397,7 (5 205,9; 5 596,5)

IChP - inwazyjna choroba pneumokokowa (ang. *invasive pneumococcal disease*; IPD); ACP - zapalenie płuc z dowolnej przyczyny (ang. *all-cause pneumonia*); IC - osłabienie funkcjonowania układu odpornościowego (ang. *immunocompromising conditions*); CMC - schorzenia przewlekłe (ang. *chronic medical conditions*); IR - współczynnik zapadalności (ang. *incidence rate*).

W ramach analizy statystycznej obliczono zapadalność na choroby, którym można zapobiec dzięki szczepieniom (ang. *vaccine preventable disease incidence*, VDPI). Wskaźnik VDPI jest definiowany jako współczynnik zapadalności w populacji niezaszczepionej, pomniejszony o współczynnik zapadalności w populacji zaszczonej. W ciągu roku u osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat szczepienie PCV20 zapobiegło:

- **12,0 (95% CI: 8,0; 16,0)** przypadkom inwazyjnej choroby pneumokokowej na 100 tys. osobolat w populacji ogólnej,
 - 32,0 (95% CI: 18,9; 45,1) przypadkom inwazyjnej choroby pneumokokowej na 100 tys. osobolat w populacji pacjentów z obniżoną odpornością,
 - 13,2 (95% CI: 5,5; 10,9) przypadkom inwazyjnej choroby pneumokokowej na 100 tys. osobolat w populacji z chorobami przewlekłymi,
 - 12,0 (95% CI: 3,2; 20,9) przypadkom inwazyjnej choroby pneumokokowej na 100 tys. osobolat w populacji o niskim ryzyku zakażenia,
- **758,0 (95% CI: 664,2; 851,7)** przypadkom zapalenia płuc z dowolnej przyczyny na 100 tys. osobolat w populacji ogólnej,
 - 1 864,1 (95% CI: 1 537,2; 2 190,9) przypadkom zapalenia płuc z dowolnej przyczyny na 100 tys. osobolat w populacji pacjentów z obniżoną odpornością,
 - 1 163,3 (95% CI: 961,3; 1 365,3) przypadkom zapalenia płuc z dowolnej przyczyny na 100 tys. osobolat w populacji z chorobami przewlekłymi,
 - 890,4 (95% CI: 635,7; 1 145,1) przypadkom zapalenia płuc z dowolnej przyczyny na 100 tys. osobolat w populacji o niskim ryzyku zakażenia (Ryc. 11; Tab. 52; Miles 2025a).

Ryc. 11 Skuteczność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat: bezwzględne zmniejszenie współczynnika zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP) i zapaleniu płuc z dowolnej przyczyny (ACP) na 100 tys. osobolat w podziale na grupy ryzyka (Miles 2025a).



IChP - inwazyjna choroba pneumokokowa (ang. *invasive pneumococcal disease* IPD); ACP - zapalenie płuc z dowolnej przyczyny (ang. *all-cause pneumonia*); PY - osobolata (ang. *person-years*).

Tab. 52. Skuteczność PCV20 w populacji w wieku ≥65 lat: skorygowany roczny wskaźnik VPDI na 100 tys. osobolat w podziale na grupy ryzyka (Miles 2025a).

	Roczny skorygowany wskaźnik VPDI na 100 tys. osobolat, VPDI (95% CI)			
	Populacja ogólna	Pacjenci z obniżoną odpornością (IC)	Pacjenci z chorobami przewlekłymi (CMC)	Pacjenci o niskim ryzyku zakażenia
Inwazyjna choroba pneumokokowa, bez względu na serotyp	12,0 (8,0; 16,)	32,0 (18,9; 45,1)	13,2 (5,5; 20,9)	12,0 (3,2; 20,9)
Zapalenie płuc z dowolnej przyczyny	758,0 (664,2; 851,7)	1 864,1 (1 537,2; 2 190,9)	1 163,3 (961,3; 1 365,3)	890,4 (635,7; 1 145,1)

IChP - inwazyjna choroba pneumokokowa (ang. *invasive pneumococcal disease*; IPD); IC - osłabienie funkcjonowania układu odpornościowego (ang. *immunocompromising conditions*); CMC - schorzenia przewlekłe (ang. *chronic medical conditions*); VPDI - choroby, którym można zapobiec dzięki szczepieniom (ang. *vaccine preventable disease incidence*).

4.6 Analiza skuteczności klinicznej PCV13

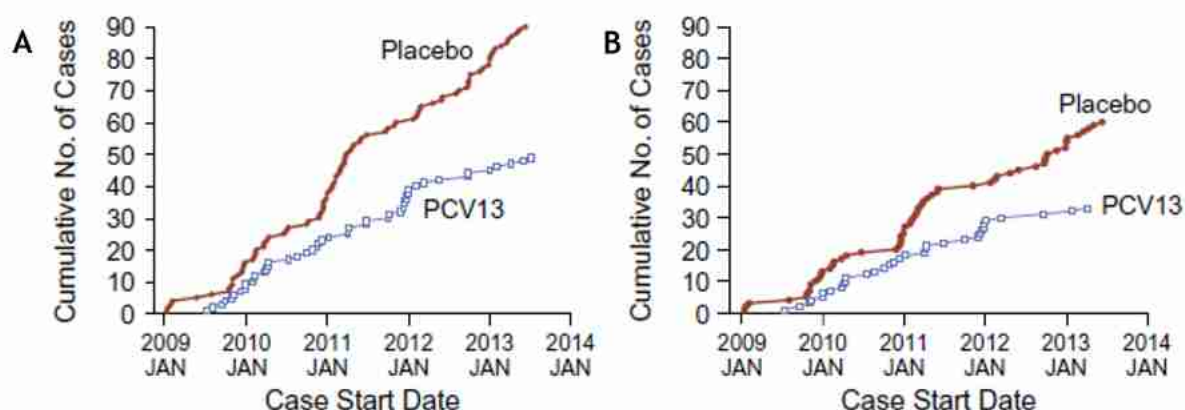
4.6.1 Skuteczność kliniczna PCV13 w ogólnej populacji w wieku ≥ 65 lat

4.6.1.1 Pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane *S. pneumoniae*

W badaniu CAPiTA wykazano, że skuteczność szczepionki PCV13 w populacji *per-protocol*, w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc (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 placebo. W populacji mITT wykazano podobną skuteczność PCV13, przy czym skuteczność szczepionki dla poszczególnych punktów końcowych względem kontroli była nieco niższa (Tab. 53).

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 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. 12). 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. 12 Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skumulowana liczba przypadków PZP spowodowanych serotypami szczepionkowymi (A) i niebakteriemiczne/nieinwazyjne przypadki PZP spowodowane serotypami szczepionkowymi (B) w populacji ogólnej badania CAPiTA (Bonten 2015, Patterson 2016).



Tab. 53. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego przez *S. pneumoniae* w populacji ogólnej (Bonten 2015).

Punkt końcowy	Populacja	PCV13			Placebo			p-value	Skuteczność (95% CI)*	Wartość p*
		n	N	%	n	N	%			
Pierwszy epizod potwierdzonego PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi	<i>per-protocol</i>	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
Pierwszy epizod potwierdzonego NB/NI PZP, spowodowanego serotypami szczepionkowymi	<i>per-protocol</i>	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
Pierwszy epizod potwierdzonego pneumokokowego PZP	<i>per-protocol</i>	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
Pierwszy epizod potwierdzonego pneumokokowego, NB/NI PZP	<i>per-protocol</i>	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

* na podstawie publikacji źródłowej. n - liczba epizodów; N - liczba pacjentów, którzy otrzymali daną interwencję; PZP - pozaszpitalne zapalenie płuc; NB/NI - niebakteryjne/nieinwazyjne.

Tab. 54. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc, spowodowanego przez *S. pneumoniae* w populacji ogólnej w całym okresie obserwacji.

Publikacja	Punkt końcowy	Populacja	PCV13			Placebo			p-value	Skuteczność (95% CI)*	Wartość p*
			n	N	%	n	N	%			
Bonten 2015	Wszystkie epizody potwierdzonego PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi	<i>per-protocol</i>	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	<i>per-protocol</i>	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	<i>per-protocol</i>	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	<i>per-protocol</i>	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

* na podstawie publikacji źródłowej. n - liczba epizodów; N - liczba pacjentów, którzy otrzymali daną interwencję; PZP - pozaszpitalne zapalenie płuc; NB/NI - niebakteryjne/nieinwazyjne.

4.6.1.2 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% (95% CI: -5,1; 14,2) i 6,7% (95% CI: -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. 55).

Tab. 55. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pozaszpitalnego zapalenia płuc, bez względu na przyczynę w populacji ogólnej.

Publikacja	Punkt końcowy	Populacja	PCV13			Placebo			p-value	Skuteczność (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

* 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. n - liczba epizodów; N - liczba pacjentów, którzy otrzymali daną interwencję; PZP - pozaszpitalne zapalenie płuc; NB/NI - niebakteriemiczne/nieinwazyjne.

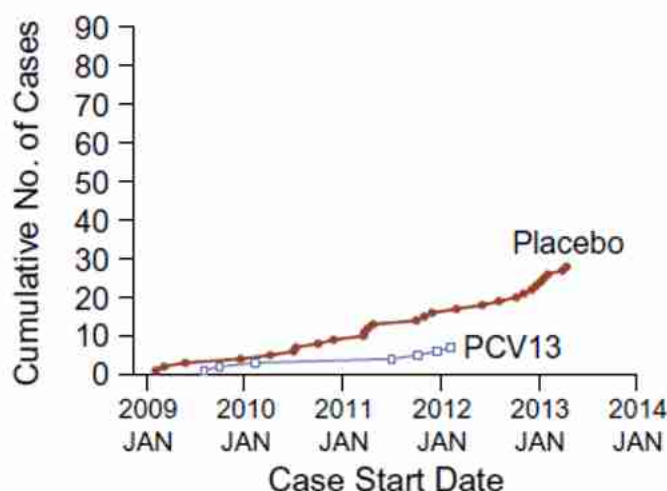
4.6.1.3 Inwazyjna choroba pneumokokowa

W Tab. 56 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. 56).

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. 13). 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. 13 Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skumulowana liczba przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej spowodowanej serotypami szczepionkowymi w populacji ogólnej (Bonten 2015, Patterson 2016).



Tab. 56. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej w populacji ogólnej.

Publikacja	Punkt końcowy	Populacja	PCV13			Placebo			p-value	Skuteczność (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 spowodowany 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

* na podstawie publikacji źródłowej. ** w trakcie całego okresu obserwacji nie odnotowano powtórnych przypadków IChP u tych samych pacjentów (Webber 2017, Bonten 2015). n - liczba epizodów; N - liczba pacjentów, którzy otrzymali daną interwencję; PZP - pozaszpitalne zapalenie płuc; IChP - inwazyjna choroba pneumokokowa; NB/NI - niebakteriemiczne/nieinwazyjne.

4.6.1.4 Zgony z powodu PZP lub IChP

W Tab. 57 zestawiono zgony, które zostały określone jako spowodowane pozaszpitalnym zapaleniem płuc lub inwazyjną chorobą pneumokokową, 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. 57. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu zgonom w populacji ogólnej w badaniu w całym okresie obserwacji.

Publikacja	Punkt końcowy	Populacja	PCV13			Placebo			p-value	Skuteczność (95% CI)*	Wartość p*
			n	N	%	n	N	%			
Bonten 2015	Zgon z powodu potwierdzonego PZP lub IChP, spowodowanych serotypami szczepionkowymi	<i>per-protocol</i>	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>	<i>per-protocol</i>	6	42 240	0,014	7	42 256	0,017	0,782	14,29 (-197,86; 76,20)	>0,999

* na podstawie publikacji źródłowej. IChP - inwazyjna choroba pneumokokowa; PZP - pozaszpitalne zapalenie płuc.

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

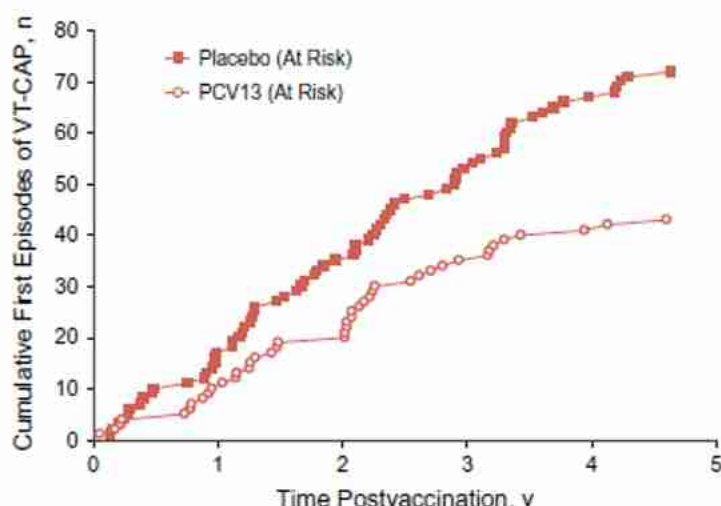
Dane dotyczące skuteczności szczepionki PCV13 w badaniu CAPiTA w zależności od występowania czynników ryzyka pochodziły z trzech analiz *post-hoc*: Suaya 2018, Gessner 2019b i Huijts 2017. Poniżej omówiono skuteczność ochronną PCV13 w podgrupie pacjentów z umiarkowanym ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae*.

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

W populacji *per-protocol* w podgrupie pacjentów z umiarkowanym ryzykiem zakażenia, 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. 14 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. 14 Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skumulowana liczba przypadków PZP spowodowanych serotypami szczepionkowymi w populacji pacjentów w podgrupie umiarkowanego ryzyka (ang. *at-risk*) zakażenia *S. pneumoniae* (Suaya 2018).



W Tab. 58 przedstawiono skuteczność PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu PZP w podgrupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat, z umiarkowanym ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae*.

Tab. 58. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność 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*.

Publikacja	Punkt końcowy	Populacja	PCV13			Placebo			Skuteczność (95% CI)*	Wartość p*
			Liczba epizodów	N	IR/100 tys. osobolat	Liczba epizodów	N	IR/100 tys. osobolat		
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 [†]

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. IR - częstość występowania (ang. *incidence rate*); PZP - pozaszpitalne zapalenie płuc.

4.6.2.2 Pozaszpitalne zapalenie płuc bez względu na czynnik etiologiczny

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).

W Tab. 59 przedstawiono skuteczność PCV13 w zapobieganiu PZP, bez względu na czynnik etiologiczny, w podgrupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat, z umiarkowanym ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae*.

Tab. 59. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność 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*.

Publikacja	Punkt końcowy	Populacja	PCV13			Placebo			Skuteczność (95% CI)*	Wartość p [†]
			Liczba epizodów	N	IR/100 tys. osobolat	Liczba epizodów	N	IR/100 tys. osobolat		
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 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. IR - częstość występowania (ang. *incidence rate*); PZP - pozaszpitalne zapalenie płuc.

4.6.2.3 Inwazyjna choroba pneumokokowa

W populacji mITT, w podgrupie pacjentów umiarkowanego ryzyka, wykazano istotną statystycznie przewagę skuteczności szczepionki PCV13 względem szczepienia placebo pod kątem zapobiegania każdemu z analizowanych punktów końcowych ($p < 0,05$). Skuteczność PCV13 w porównaniu do placebo 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)**.

W Tab. 60 przedstawiono skuteczność PCV13 w zapobieganiu IChP, w podgrupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat, z umiarkowanym ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae*.

Tab. 60. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu IChP w podgrupie pacjentów z umiarkowanym ryzykiem (ang. *at-risk*) zakażenia *S. pneumoniae*.

Publikacja	Punkt końcowy†	Populacja	PCV13			Placebo			Skuteczność (95% CI)*	Wartość p*
			Liczba epizodów	N	IR/100 tys. osobolat	Liczba epizodów	N	IR/100 tys. osobolat		
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 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. ‡ 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*. IR – częstość występowania (ang. *incidence rate*); PZP – pozaszpitalne zapalenie płuc.

4.6.2.4 Zgony

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.

W Tab. 61 przedstawiono skuteczność PCV13 pod kątem zapobiegania zgonom, w podgrupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat, z umiarkowanym ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae*.

Tab. 61. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu zgonom w podgrupie pacjentów z umiarkowanym ryzykiem (ang. *at-risk*) zakażenia *S. pneumoniae*.

Publikacja	Punkt końcowy	Populacja	PCV13			Placebo			Skuteczność (95% CI)*	Wartość p [†]
			Liczba epizodów	N	IR/100 tys. osobolat	Liczba epizodów	N	IR/100 tys. osobolat		
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

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

4.6.3 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).

4.6.3.1 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. 62). 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. 63). 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. 62. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność 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 pierwszorzędowy punkt końcowy.

Publikacja	Choroba współistniejąca	PCV13			Placebo			Skuteczność (95% CI)*	Wartość p*	p dla interakcji*§
		Liczba epizodów	N	%	Liczba epizodów	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 tytoniu	9	49	18,4	21	90	23,3	57,4 (6,9; 80,5)	bd	0,4878
Huijts 2017a	Jakakolwiek choroba współistniejąca†	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. 63. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność 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			Placebo			Skuteczność (95% CI)*	Wartość p*	p dla interakcji*
			Liczba epizodów	N	%	Liczba epizodów	N	%			
Huijts 2017a	Choroba układu oddechowego potwierdzona w dokumentacji medycznej	<i>per-protocol</i>	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	<i>per-protocol</i>	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.

4.6.4 Skuteczność kliniczna PCV13 w zależności od wieku

W głównej publikacji badania CAPiTA (Bonten 2015) dostępna była analiza dotycząca oceny skuteczności szczepionki 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.

4.6.4.1 Pozaszpitalne zapalenie płuc wywołane *S. pneumoniae*

Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pierwszemu epizodowi PZP, 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 istotnej statystycznie skuteczności PCV13 względem szczepienia placebo w zapobieganiu PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi w populacji w wieku ≥ 85 lat (Tab. 64).

Tab. 64. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego serotypami szczepionkowymi.

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

* na podstawie publikacji źródłowej. n - liczba epizodów; N - liczba pacjentów, którzy otrzymali daną interwencję.

4.6.4.2 Pozaszpitalne zapalenie płuc lub inwazyjna choroba pneumokokowa

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

Skuteczność ochronna szczepionki 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 ≥ 75 lat do **49,3% (95% CI: 26,2; 67,1)** w grupie wiekowej od 65. do 75. lat. W grupie wiekowej ≥ 65 lat, od ≥ 65 lat do < 75 lat oraz od ≥ 75 lat do < 85 lat, skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc lub inwazyjnej choroby pneumokokowej spowodowanych serotypami szczepionkowymi była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do placebo. Nie wykazano istotnej różnicy skuteczności szczepionki PCV13 względem szczepienia placebo w populacji w wieku ≥ 85 lat (Tab. 65).

Tab. 65. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc lub inwazyjnej choroby pneumokokowej, spowodowanych serotypami szczepionkowymi.

Publikacja	Wiek pacjentów	Populacja	PCV13			Placebo			p-value	Skuteczność (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

* na podstawie publikacji źródłowej. n - liczba epizodów; N - liczba pacjentów, którzy otrzymali daną interwencję.

4.6.5 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 PZP 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).

4.6.5.1 Pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane *S. pneumoniae*

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% ($p < 0,05$).

W Tab. 66 przedstawiono skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu PZP w zależności od statusu immunologicznego pacjentów po włączeniu do badania CApiTA.

Tab. 66. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego przez *S. pneumoniae* w zależności od statusu immunologicznego pacjentów (Bonten 2015).

Punkt końcowy	Podgrupa pacjentów	Populacja	PCV13			Placebo			p-value	Skuteczność (95% CI)*	Wartość p*
			n	N	%	n	N	%			
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
	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
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
	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

* na podstawie publikacji źródłowej. n - liczba epizodów; N - liczba pacjentów, którzy otrzymali daną interwencję; VT-CAP - pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane serotypami szczepionkowymi (ang. *vaccine-type community-acquired pneumococcal pneumonia*); NB/NI VT-CAP - pozaszpitalne niebakteriemiczne/nieinwazyjne zapalenie płuc spowodowane serotypami szczepionkowymi.

4.6.5.2 Inwazyjna choroba pneumokokowa

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).

W Tab. 67 przedstawiono skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu IChP w zależności od statusu immunologicznego pacjentów po włączeniu do badania CAPiTA.

Tab. 67. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej w zależności od statusu immunologicznego pacjentów (Bonten 2015).

Punkt końcowy	Podgrupa pacjentów	Populacja	PCV13			Placebo			p-value	Skuteczność (95% CI)*	Wartość p*
			n	N	%	n	N	%			
Pierwszy epizod IChP spowodowanej serotypami szczepionkowymi <i>S. pneumoniae</i>	Bez zaburzeń odporności	mITT	7	42 240	0,017	28	42 256	0,066	<0,001	75,00 (41,43; 90,78)	<0,001
	Z zaburzeniami odporności/immunosupresją	mITT	1	42 240	0,002	3	42 256	0,007	0,317	66,67 (-315,14; 99,37)	0,69

* na podstawie publikacji źródłowej. n - liczba epizodów; N - liczba pacjentów, którzy otrzymali daną interwencję; IChP - inwazyjna choroba pneumokokowa

4.7 Analiza efektywności praktycznej PCV13

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań obserwacyjnych z grupą kontrolną, które dotyczyły populacji w wieku ≥ 65 lat. Do przeglądu kwalifikowano badania przeprowadzone na terenie Europy lub Stanów Zjednoczonych. W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 4 badania kohortowe (Hsiao 2025, Kobayashi 2023, Hsiao 2022, Kolditz 2019) oraz 2 badania kliniczno-kontrolne, które spełniały te kryteria (McLaughlin 2018 i Prato 2018).

4.7.1 Hsiao 2025

Badanie Hsiao 2025 było retrospektywnym badaniem kohortowym, które obejmowało wszystkich członków *Kaiser Permanente Northern California* (KPNC), którzy mieli ≥ 65 lat, w dowolnym momencie między 1 września 2014 roku a 31 grudnia 2020 roku. Wymagano co najmniej 12. miesięcy nieprzerwanego członkostwa w KPNC przed ukończeniem 65. roku życia lub przed wrześniem 2014 roku (w zależności od tego, co nastąpiło później). Wykluczono osoby, o których wiadomo było, że otrzymały szczepionkę PPV23 przed ukończeniem 65. roku życia, ponieważ były one obarczone wyższym ryzykiem inwazyjnej choroby pneumokokowej.

Inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP) zdefiniowano jako izolację bakterii *S. pneumoniae* z następujących fizjologicznie jałowych miejsc: krwi; płynu mózgowo-rdzeniowego, opłucnowego, otrzewnowego, osierdziowego lub stawowego; aspiratu chirurgicznego bądź kości. Próbkę były pobierane według uznania lekarzy prowadzących z KPNC w ramach rutynowej opieki klinicznej. Laboratorium przeprowadzało posiewy próbek, izolację oraz identyfikację *S. pneumoniae* przy użyciu standardowych metod mikrobiologicznych. IChP wywołaną serotypami szczepionkowymi zdefiniowano jako zakażenia spowodowane wszystkimi serotypami zawartymi w szczepionce PCV13 (tj. 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) oraz serotypem 6C, który wykazuje reakcję krzyżową z serotypem 6A.

Odnotowano łącznie 307 przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP), z czego 98 (31,9%) przypadków było spowodowane serotypem szczepionkowym, a 60/98 (61%) przypadków było spowodowanych serotypem 3. W okresie badania częstość występowania IChP na 100 tys. osobolat wahała się od 0,0 do 6,15 dla IChP spowodowanej dowolnym serotypem, 0,0-2,94 dla IChP typu szczepionkowego i 0,0-2,14 dla IChP spowodowanej przez serotyp 3. Przez większość 3-miesięcznych kwartałów, częstość występowania dowolnych zdarzeń wszystkich była wyższa wśród osób nieszczepionych niż zaszczepionych PCV13, szczególnie w pierwszej połowie okresu badania.

Szczepienie PCV13 wiązało się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem prawdopodobieństwa wystąpienia IChP typu szczepionkowego ($OR_{Skorygowany} = 0,386$; 95% CI: 0,233; 0,638), co odpowiadało **redukcji o 61,5% ryzyka** wystąpienia IChP spowodowanej serotypami szczepionkowymi wśród osób zaszczepionych PCV13 w porównaniu z niezaszczepionymi. Szczepienie PCV13 wiązało się również ze zmniejszeniem szans wystąpienia IChP wywołanej serotypem 3, jednak nie osiągnęło to istotności statystycznej ($OR_{Skorygowany} = 0,537$; 95% CI: 0,281; 1,024; efektywność szczepionki = 46,3%). W analizach *post-hoc* stwierdzono, że szczepienie PCV13 zmniejszało szanse wystąpienia IChP wywołanej wszystkimi serotypami szczepionkowymi z wyłączeniem serotypu 3 o 80,3% ($OR_{ASkorygowany} = 0,197$; 95% CI: 0,088; 0,440).

Tab. 68. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność PCV13 w zakresie zapobiegania inwazyjnej chorobie pneumokokowej spowodowanej serotypami zawartym w szczepionce PCV13, w okresie od 1 września 2014 do 31 marca 2020 roku (Hsiao 2025).

	Przypadki za- szczepione szczepionką PCV13, n (IR)	Przypadki nie- zaszczepione szczepionką PCV13, n (IR)	Częściowo sko- rygowany OR* (95% CI)	Skorygowany OR† (95% CI)	Oszacowana skuteczność, % (95% CI), wartość p
Wobec IChP wywołanej se- rotypami za- wartymi w szczepionce§	44 (0,43)	54 (0,53)	0,364 (0,229; 0,578)	0,386 (0,233; 0,638)	61,5% (36,2; 76,7) <0,001
Wobec IChP wywołanej se- rotypem 3	31 (0,30)	29 (0,28)	0,472 (0,261; 0,854)	0,537 (0,281; 1,024)	46,3% (-2,4; 71,9) 0,059
Wobec IChP wywołanej se- rotypami za- wartymi w szczepionce, z wykluczeniem serotypu 3	13 (0,13)	25 (0,24)	0,233 (0,107; 0,505)	0,197 (0,088; 0,440)	80,3% (56,0; 91,2) <0,001

* Model warunkowej regresji logistycznej stratyfikowany według wieku (w latach) i dnia kalendarzowego. † Skorygowane modele warunkowej regresji logistycznej zostały stratyfikowane według wieku (w latach) i dnia kalendarzowego, z uwzględnieniem zmiennych współzmiennych dla płci, rasy czarnej, pochodzenia etnicznego, obszaru usług KPNC, szczepienia przeciw grypie w poprzednim sezonie, szczepienia PPSV23 w ciągu 5 lat, członkostwa w KPNC, liczby tygodni z wizytą ambulatoryjną w poprzednim roku, liczby wizyt w szpitalu w poprzednim roku, astmy w wywiadzie, POChP w wywiadzie, cukrzycy w wywiadzie, choroby wieńcowej w wywiadzie i zapalenia płuc w wywiadzie. § Obejmuje serotypy 1, 3, 4, 5, 6 A, 6B, 7F, 9 V, 14, 18C, 19 A, 19F, 23F i serotyp 6C (reaktywny krzyżowo z serotypem 6 A). IChP - inwazyjna choroba pneumokokowa; IR - częstość występowania (ang. incidence rate); OR - iloraz szans (ang. Odds Ratio).

W analizach podgrup oszacowano, że efektywność szczepionki (ang. *vaccine effectiveness*, VE) PCV13 przeciwko IChP typu szczepionkowego była w przybliżeniu taka sama wśród osób w wieku ≥ 75 lat (VE=63,6%; 95% CI: 42,2; 77,1) w porównaniu z osobami w wieku od 65 do <75 lat (VE=55,6%; 95% CI: -6,7; 81,5). Skuteczność szczepionki była wyższa w pierwszej połowie badanego okresu (VE=95,6%; 95% CI: 65,9; 99,4) niż w drugiej połowie (VE=41,4%; 95% CI: -9,6; 68,6). Wskaźnik VE był w przybliżeniu taki sam wśród osób, które nie otrzymały szczepionki przeciw grypie w poprzednim sezonie (VE=63,1%; 95% CI: 24,0; 82,1) w porównaniu z osobami, które otrzymały wcześniej co najmniej jedną szczepionkę przeciw grypie (VE=57,7%; 95% CI: 9,3; 80,3).

4.7.2 Kobayashi 2023

Badanie Kobayashi 2023 było badaniem kohortowym, w ramach którego przeanalizowano dane dotyczące roszczeń od beneficjentów *Medicare* w Stanach Zjednoczonych w wieku 65 lat lub starszych. Pod koniec obserwacji (grudzień 2017 r.) w kohorcie znajdowało się 24 121 625 beneficjentów (13 593 975 kobiet, 56,4%; 20 700 948 osób rasy białej, 85,8%), spośród których 936 185 (20,5%) otrzymało szczepionkę PCV13, a 10 646 220 (79,5%) nie otrzymało żadnej szczepionki przeciwko pneumokokom.

Beneficjentów podzielono na 4 wzajemnie wykluczające się grupy ryzyka zdefiniowane na podstawie zaleceń ACIP: (1) osoby z osłabieniem funkcjonowania układu odpornościowego

(ang. *immunocompromising conditions*, IC), (2) osoby z przewlekłymi schorzeniami (ang. *chronic medical conditions*, CMC), (3) osoby IC + CMC oraz (4) osoby z niskim ryzykiem zakażenia. Pacjenci włączeni do grupy IC mieli asplenię, przewlekłą niewydolność nerek, uogólnionego raka, zakażenie wirusem HIV, chorobę Hodgkina, jatrogenną immunosupresję, niedobór odporności, białaczkę, chłoniaka, szpiczaka mnogiego, zespół nerczycowy, niedokrwistość sierpowatokrwinkową lub przeszczep narządów litych, ale nie mieli schorzeń przewlekłych. Pacjenci włączeni do grupy CMC cierpieli na alkoholizm, przewlekłą chorobę serca/wątroby/płuc, palili papierosy lub mieli cukrzycę, ale nie mieli obniżonej odporności. W każdym miesiącu obserwacji badania populacji kohortowej przypisywano 1 z 4 wzajemnie wykluczających się kategorii szczepień przeciwko pneumokokom: otrzymywanie tylko PCV13, tylko PPSV23, obu szczepionek lub brak szczepienia.

Efektywność szczepionki (ang. *vaccine effectiveness*, VE) PCV13 wyłącznie wobec zapobiegania hospitalizacji z powodu zapalenia płuc wynosiła **6,7% (95% CI: 5,9; 7,5)** i była niższa w starszych grupach wiekowych, chociaż przedziały ufności nakładały się na siebie: 7,4% (95% CI: 6,2; 8,5) u dorosłych w wieku od 65 do 74 lat w porównaniu z 5,7% (95% CI: 4,6; 6,8) u dorosłych w wieku 85 lat lub starszych. Skuteczność szczepionki była wyższa u osób o niskim ryzyku w porównaniu z osobami z IC lub CMC: 15,1% (95% CI: 12,2; 18,1) u dorosłych z niskim ryzykiem w porównaniu z **5,8% (95% CI: 5,0; 6,7)** u dorosłych z IC i CMC.

Skuteczność szczepionki PCV13 wobec zapobiegania występowaniu zapalenia płuc niezwiązanego z opieką zdrowotną (4,7%; 95% CI: 3,9%-5,6%) i płatowego zapalenia płuc (ang. *lobar pneumonia*, LP) (5,8%; 95% CI: 2,6; 8,9) była porównywalne z VE w stosunku do hospitalizowanego zapalenia płuc; jednak szacowana wartość skuteczności PCV13 przeciwko LP u osób z IC (18,1%; 95% CI: 5,0; 31,2) oraz w grupach niskiego ryzyka (34,6%; 95% CI: 24,6; 44,5) była wyższa niż szacowana VE wobec hospitalizacji z powodu zapalenia płuc oraz zapalenia płuc niezwiązanego z opieką zdrowotną w tych podgrupach (Tab. 69).

Tab. 69. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: częstość hospitalizacji z powodu zapalenia płuc (ogółem, niezwiązanego z opieką zdrowotną i płatowego) wśród beneficjentów *Medicare* (Kobayashi 2023).

Podgrupa beneficjentów	Beneficjenci, którzy otrzymali jedynie szczepionkę PCV13			Beneficjenci, którzy nie otrzymali żadnej szczepionki przeciwko pneumokokom			Skorygowana skuteczność szczepionki, % (95% CI)
	Liczba przypadków	Liczba miesięcy obserwacji w przeliczeniu na osoby (osobomiesiące)	Częstość występowania na 100 tys. osobomiesięcy	Liczba przypadków	Liczba miesięcy obserwacji w przeliczeniu na osoby (osobomiesiące)	Częstość występowania na 100 tys. osobomiesięcy	
Hospitalizacja z powodu zapalenia płuc							
Populacja ogólna	162 579	123 687 910	131,4	755 467	554 062 976	136,4	6,7 (5,9; 7,5)
W zależności od wieku							
65-75 lata	45 221	59 788 248	75,6	247 231	319 011 228	77,5	7,4 (6,2; 8,5)
75-84 lata	60 900	43 770 852	139,1	253 721	156 924 985	161,7	7,1 (6,0; 8,1)
≥85 lat	56 458	20 128 810	280,5	254 515	78 126 763	325,8	5,7 (4,6; 6,8)
W zależności od grupy ryzyka							
Niskie ryzyko	4 991	26 407 599	18,9	37 498	173 065 743	21,7	15,1 (12,2; 18,1)
CMC	44 338	45 319 143	97,8	232 405	198 918 903	116,8	7,5 (6,4; 8,7)
IC	4 918	8 801 887	55,9	20 331	29 812 747	68,2	7,1 (3,9; 10,3)
CMC + IC	108 332	43 159 281	251,0	465 233	152 265 583	305,5	5,8 (5,0; 6,7)
Zapalenie płuc niezwiązane z opieką zdrowotną							
Populacja ogólna	130 939	123 687 232	105,9	590 482	554 065 056	106,6	4,7 (3,9; 5,6)
W zależności od wieku							
65-75 lata	36 431	59 788 021	60,9	193 340	319 011 951	60,6	5,2 (3,9; 6,5)
75-84 lata	48 869	43 770 597	111,6	196 659	156 925 711	125,3	5,2 (4,0; 6,4)
≥85 lat	45 639	20 128 614	226,7	200 483	78 127 394	256,6	3,8 (2,5; 5,0)
W zależności od grupy ryzyka							
Niskie ryzyko	4 625	26 407 727	17,5	35 000	173 067 287	20,2	14,9 (11,8; 17,9)
CMC	38 183	45 319 337	84,3	194 817	198 921 394	97,9	5,6 (4,3; 6,8)
IC	4 271	8 801 964	48,5	17 801	29 813 214	57,3	5,1 (1,6; 8,6)
CMC + IC	83 860	43 158 204	194,3	343 584	152 263 161	225,7	3,5 (2,5; 4,5)

Płatowe zapalenie płuc							
Populacja ogólna	9 029	126 586 619	7,1	29 014	561 159 096	5,2	5,8 (2,6; 8,9)
W zależności od wieku							
65-75 lata	2 851	60 598 798	4,7	11 440	321 260 698	3,6	9,7 (5,3; 14,2)
75-84 lata	3 375	44 890 327	7,5	9 558	159 367 876	6,0	5,6 (1,2; 10,1)
≥85 lat	2 803	21 097 494	13,3	8 016	80 530 522	10,0	0,4 (-4,6; 5,4)
W zależności od grupy ryzyka							
Niskie ryzyko	259	26 460 792	1,0	1 824	173 203 099	1,1	34,6 (24,6; 44,5)
CMC	1 584	46 104 974	5,6	9 587	200 980 248	4,8	7,4 (2,4; 12,20)
IC	225	8 855 825	2,5	781	29 924 181	2,6	18,1 (5,0; 31,2)
CMC + IC	5 961	45 165 028	13,2	16 822	157 051 568	10,7	2,4 (-1,3; 6,1)

CMC - schorzenia przewlekłe (ang. *chronic medical conditions*); IC - osłabienie funkcjonowania układu odpornościowego (ang. *immunocompromising conditions*).

W okresie badania zidentyfikowano 300 531 hospitalizacji z powodu zapalenia płuc, 241 279 hospitalizacji z powodu zapalenia płuc niepowiązanego z opieką zdrowotną oraz 16 810 hospitalizacji z powodu płatowego zapalenia płuc (LP) wśród beneficjentów, którzy otrzymali jakiegokolwiek szczepienie PCV13 (tj. z lub bez PPSV23). Szacuje się, że szczepionka PCV13 zapobiegła 35 127 hospitalizacjom z powodu zapalenia płuc (95% CI: 33 011; 37 270), 24 643 z powodu zapalenia płuc niepowiązanego z opieką zdrowotną (95% CI: 22 761; 26 552) oraz 1 294 hospitalizacjom z powodu płatowego zapalenia płuc (95% CI: 797; 1 819) ogółem (Tab. 70)

Tab. 70. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: szacowana liczba przypadków zapalenia płuc, którym zapobiegnięto dzięki szczepieniu PCV13 wśród beneficjentów *Medicare*, w okresie od września 2014 roku do grudnia 2017 roku (Kobayashi 2023).

Populacja		Przypadki, którym zapobiegnięto dzięki szczepieniu PCV13, VE (95% CI)		
		Hospitalizacja z powodu zapalenia płuc (N=300 531)	Zapalenie płuc niezwiązane z opieką zdrowotną (N=241 279)	Płatowe zapalenie płuc (N=16 810)
Ogółem według roku		35 127 (33 011; 37 270)	24 643 (22 761; 26 552)	1 294 (797; 1 819)
Ogółem według grup ryzyka i grup wiekowych *				
IC + CMC	64-74 lata	6 926 (6 084; 7 793)	4 346 (3 622; 5 093)	355 (150; 586)
	75-84 lata	10 170 (9 124; 11 241)	6 938 (6 027; 7 873)	257 (16; 525)
	≥ 85 lat	6 741 (5 825; 7 681)	4 547 (3 745; 5 372)	-42 (-232; 172)
IC	64-74 lata	232 (55; 431)	176 (14; 361)	25 (-13; 92)
	75-84 lata	304 (127; 505)	254 (91; 442)	57 (18; 134)
	≥ 85 lat	284 (115; 477)	226 (70; 406)	24 (-7; 88)
CMC	64-74 lata	3 634 (3 037; 4 253)	2 796 (2 245; 3 370)	326 (169; 509)
	75-84 lata	3 795 (3 190; 4 424)	2 971 (2 414; 3 553)	186 (44; 355)
	≥ 85 lat	1 956 (1 463; 2 471)	1 408 (959; 1 880)	-27 (-125; 94)
Niskie ryzyko	64-74 lata	602 (392; 835)	574 (371; 801)	77 (26; 159)
	75-84 lata	395 (226; 558)	359 (197; 544)	60 (22; 136)
	≥ 85 lat	87 (-49; 245)	47 (-81; 195)	-5 (-27; 43)

* Pacjenci w grupie IC cierpieli na asplenię, przewlekłą niewydolność nerek, raka uogólnionego, HIV, chorobę Hodgkina, jatrogenną immunosupresję, niedobór odporności, białaczkę, chłoniaka, szpiczaka mnogiego, zespół nerczycowy, anemię sierpowatą lub przeszczep narządu mięszowego; pacjenci w grupie CMC cierpieli na alkoholizm, przewlekłą chorobę serca, przewlekłą chorobę wątroby, przewlekłą chorobę płuc, palenie papierosów lub cukrzycę; pacjenci w grupie IC + CMC mieli co najmniej 1 IC i 1 CMC; a pacjenci w grupie niskiego ryzyka nie mieli ani IC, ani CMC. CMC - schorzenia przewlekłe (ang. *chronic medical conditions*); IC - osłabienie funkcjonowania układu odpornościowego (ang. *immunocompromising conditions*).

4.7.3 Hsiao 2022

Na podstawie danych zebranych od lipca 2015 do czerwca 2018 roku, pochodzących od 192 061 pacjentów wykazano, że stosowanie PCV13 wiązało się ze skorygowaną efektywnością PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi hospitalizacji z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc (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% (95% CI: 2,1; 16,1). Podobne wyniki uzyskano w analizie drugorzędowej, w której oceniano efektywność PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi hospitalizacji na sezon. Zarówno w analizie podstawowej, jak i w analizie drugorzędowej różnica pomiędzy pacjentami zaszczepionymi PCV13 a niezaszczepionymi dla obu punktów końcowych była istotna statystycznie (p=0,01; Tab. 71).

Tab. 71. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥65 lat: efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu PZP oraz z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych bez względu na etiologię, na podstawie danych od lipca 2015 do czerwca 2018 roku (Hsiao 2022).

Punkt końcowy	Zaszczepieni PCV13 vs niezaszczepieni PCV13		Skorygowana efektywność szczepienia, % (95% CI)	p-value
	Nieskorygowane ryzyko względne RR (95% CI)	Skorygowane* ry- zyko względne RR (95% CI)		
Analiza podstawowa (pierwszy epizod w całym okresie obserwacji)				
Hospitalizacja z po- wodu 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 po- wodu infekcji dolnych dróg oddechowych bez względu na etio- logię	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 po- wodu 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 po- wodu infekcji dolnych dróg oddechowych bez względu na etio- logię	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. PZP – pozaszpitalne zapalenie płuc; RR – ryzyko względne (ang. *Relative Risk*).

Analiza wrażliwości, uwzględniająca dane z sezonu o wyszczepialności PCV13 na poziomie <10% (od lipca 2014 do czerwca 2015 roku), była spójna z wynikami analizy głównej (Tab. 72).

Tab. 72. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu PZP oraz z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych bez względu na etiologię, na podstawie danych od lipca 2014* do czerwca 2018 (Hsiao 2022).

Punkt końcowy	Zaszczepieni PCV13 vs niezaszczepieni PCV13		Skorygo- wana efek- tywność 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 po- wodu 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 po- wodu infekcji dol- nych dróg oddech- owych 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 po- wodu 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 po- wodu infekcji dol- nych dróg oddech- owych 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 roku) wyszczepialność szczepionką PCV13 była <10% w badanej populacji. PZP - pozaszpitalne zapalenie płuc; RR - ryzyko względne (ang. *Relative Risk*).

4.7.4 Kolditz 2019

W badaniu Kolditz i wsp. (2019) podczas 3-letniej obserwacji w analizowanej kohorcie u 532 osób w wieku ≥ 60 lat (mediana wieku włączonych pacjentów wynosiła 75 lat) po szczepieniu PCV13 wystąpił co najmniej jeden epizod PZP bez względu na etiologię, podczas gdy w grupie kontrolnej - u 1 812 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. 73).

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. 73).

Śmiertelność 30-dniowa od wystąpienia PZP nie różniła się istotnie pomiędzy grupą zaszczepionych PCV13 (81/532, 15,22%) a grupą niezaszczepionych (242/1 596, 15,16%; p=0,98) w trakcie 3-letniej obserwacji (Kolditz 2019).

Tab. 73. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat: efektywność praktyczna PCV13 w zapobieganiu PZP bez względu na etiologię (Kolditz 2019).

Populacja	Zaszczepieni PCV13	Niezaszczepieni PCV13	Bezwzględna re- dukcja ryzyka, % (95% CI)	Względna redukcja ry- zyka, % p-value	p-value
	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

PZP – pozaszpitalne zapalenie płuc.

4.7.5 McLaughlin 2018

W badaniu McLaughlin 2018 przeprowadzonym na terenie Stanów Zjednoczonych, efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu płuc wymagającego hospitalizacji, spowodowanego zakażeniem serotypami szczepionkowymi oszacowano w ogólnej populacji włączonej do badania, a więc w populacji w wieku ≥ 65 lat. Dokładnie 87,9% pacjentów włączonych do badania miało co najmniej jeden czynnik umiarkowanego lub wysokiego ryzyka wystąpienia 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. 74). 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. 74).

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=1 870), 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) (McLaughlin 2018).

Tab. 74. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pneumokokowym, pozaszpitalnym zapaleniom płuc wymagającym hospitalizacji, spowodowanych serotypami szczepionkowymi (McLaughlin 2018).

	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, V (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)
Płeć	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. PZP - pozaszpitalne zapalenie płuc; BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass index*); PSI - wskaźnik ciężkości zapalenia płuc (ang. *Pneumonia Severity Index*).

4.7.6 Prato 2018

Efektywność szczepienia PCV13 w populacji ogólnej w wieku ≥65 lat

W badaniu Prato 2018 przeprowadzonym na terenie Włoch, 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) (Prato 2018).

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 co najmniej jedną chorobą współistniejącą, 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. 75). Autorzy badania przeprowadzili analizę *post-hoc*, obejmującą podgrupę pacjentów z PZP leczonych w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, 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; 99,2) w warunkowej regresji logistycznej, kontrolującej występowanie chorób współistniejących (Prato 2018).

Tab. 75. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥65 lat: efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc (Prato 2018).

Punkt końcowy	Grupa badana, przypadki zaszczepione/niezaszczepione	Grupa kontrolna, przypadki zaszczepione/niezaszczepione	Skuteczność szczepienia, VE (95% CI)
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. PZP - pozaszpitalne zapalenie płuc.

4.8 Analiza bezpieczeństwa szczepionki PCV20

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

Analizę bezpieczeństwa szczepionki PCV20 w porównaniu z PCV13/PPSV23 w populacji osób zdrowych w wieku ≥ 60 lat przeprowadzono na podstawie danych z badania Essink 2022. W grupie kontrolnej szczepionka PPSV23 podawana była miesiąc po podaniu PCV13.

4.8.1.1 Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane

Częstość jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, które wystąpiło w okresie 1. miesiąca od otrzymanego szczepienia w populacji osób w wieku ≥ 60 lat wyniosła 9,8% w grupie pacjentów szczepionych PCV20 i 11,1% w grupie PCV13. Ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami (Tab. 76).

Tab. 76. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat wcześniej nie szczepionej przeciwko pneumokokom: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca po szczepieniu (Essink 2022).

Punkt końcowy	PCV20			PCV13			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	148	1507	9,8	166	1490	11,1	0,88 (0,71; 1,09) p=0,238	-

RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*).

4.8.1.2 Natychmiastowe zdarzenia niepożądane

W populacji osób w wieku ≥ 60 lat częstość natychmiastowych zdarzeń niepożądanych (występujących w ciągu pierwszych 30 minut po podaniu szczepionki) była niska, zarówno w grupie pacjentów szczepionych PCV20 (0,2%), jak i PCV13 (0,2%). Ryzyko względne wystąpienia natychmiastowego zdarzenia niepożądanego nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami (Tab. 77).

Tab. 77. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat wcześniej nie szczepionej przeciwko pneumokokom: natychmiastowe zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca po szczepieniu (Essink 2022).

Punkt końcowy	PCV20			PCV13			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Natychmiastowe zdarzenia niepożądane	3	1507	0,2	3	1490	0,2	0,99 (0,20; 4,89) p=0,989	-

RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*).

4.8.1.3 Zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem

W populacji osób w wieku ≥ 60 lat częstość zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem była niska zarówno w grupie pacjentów 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. 78).

Tab. 78. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat wcześniej nie szczepionej przeciwko pneumokokom: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem w okresie 1. miesiąca po szczepieniu (Essink 2022).

Punkt końcowy	PCV20			PCV13			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem	14	1507	0,9	23	1490	1,5	0,60 (0,31; 1,17) p=0,132	-

RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*).

4.8.1.4 Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne (ang. *severe*) zdarzenia niepożądane, raportowane w okresie do 1. miesiąca od szczepienia, występowały z częstością 0,8% w obu grupach terapeutycznych. Ryzyko względne wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w populacji osób w wieku ≥ 60 lat nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą pacjentów szczepioną PCV20 a grupą szczepioną PCV13 (Tab. 79).

Tab. 79. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat wcześniej nie szczepionej przeciwko pneumokokom: poważne zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca od szczepienia (Essink 2022).

Punkt końcowy	PCV20			PCV13			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Poważane działania niepożądane	12	1507	0,8	12	1490	0,8	0,99 (0,45; 2,19) p=0,978	-

RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*).

4.8.1.5 Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*, SAE) raportowano w okresie do 1. miesiąca oraz do 6. miesięcy od szczepienia. Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupą szczepionych PCV20 a grupą kontrolną w każdym z okresów obserwacji (

Tab. 80).

Tab. 80. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13/PPSV23 w populacji w wieku ≥ 60 lat wcześniej nie szczepionej przeciwko pneumokokom: ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) w okresie 1. miesiąca i 6. miesięcy po szczepieniu (Essink 2022).

Punkt koń- cowy	PCV20/placebo*			PCV13/PPSV23*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
W okresie do 1. miesiąca obserwacji								
Ciężkie zda- rzenia niepo- żądane	8	1507	0,5	8	1490	0,5	0,99 (0,37; 2,63) p=0,982	-
W okresie do 6. miesięcy obserwacji								
Ciężkie zda- rzenia niepo- żądane	36	1507	2,4	29	1490	1,9	1,23 (0,76; 1,99) p=0,407	

* placebo lub szczepionka PPSV23 podawane były 1 miesiąc po podaniu odpowiednio PCV20 lub PCV13. SAE - ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*).

4.8.1.6 Nowozdiagnozowane przewlekłe stany chorobowe

Występowanie nowo zdiagnozowanych przewlekłych stanów chorobowych raportowano w okresie do 1. miesiąca oraz do 6. miesięcy po szczepieniu PCV20 lub PSV13/PPSV23. Częstość nowo zdiagnozowanych przewlekłych stanów chorobowych nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupą pacjentów szczepionych PCV20 a grupą kontrolną w każdym z okresów obserwacji (Tab. 81).

Tab. 81. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13/PPSV23 w populacji w wieku ≥ 60 lat wcześniej nie szczepionej przeciwko pneumokokom: nowo zdiagnozowany przewlekły stan chorobowy w okresie 1. miesiąca i 6. miesięcy po szczepieniu (Essink 2022).

Punkt końcowy	PCV20/placebo*			PCV13/PPSV23*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
W okresie do 1. miesiąca obserwacji								
Nowo zdiagno- zowany prze- wlekły stan chorobowy	7	1461	0,5	6	1445	0,4	1,15 (0,39; 3,43) p=0,797	-
W okresie do 6. miesięcy obserwacji								
Nowo zdiagno- zowany prze- wlekły stan chorobowy	34	1507	2,3	35	1490	2,3	0,96 (0,60; 1,53) p=0,865	

* placebo lub szczepionka PPSV23 podawane były 1 miesiąc po podaniu odpowiednio PCV20 lub PCV13. RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*).

4.8.1.7 Zgony

Podczas 6. miesięcy 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. 82).

Tab. 82. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13/PPSV23 w populacji w wieku ≥ 60 lat wcześniej nie szczepionej przeciwko pneumokokom: zgony w ciągu 6. miesięcy od szczepienia (Essink 2022).

Punkt koń- cowy	PCV20/placebo*			PCV13/PPSV23*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
W okresie do 1. miesiąca obserwacji								
Zgony	1	1507	0,1	0	1490	0,0	2,97 (0,12; 72,76) p=0,505	-

* placebo lub szczepionka PPSV23 podawane były 1 miesiąc po podaniu odpowiednio PCV20 lub PCV13. RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*).

4.8.1.8 Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych

Odsetek osób w wieku ≥ 60 lat, którzy przegrali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych był niewielki i wyniósł $<1\%$, zarówno w grupie szczepionej PCV20, jak i PCV13/PPSV23. Ryzyko względne przerywania badania z powodu występowania zdarzenia niepożądanego nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami (Tab. 83).

Tab. 83. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13/PPSV23 w populacji w wieku ≥ 60 lat wcześniej nie szczepionej przeciwko pneumokokom: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 6. miesięcy od szczepienia (źródło: Essink 2022).

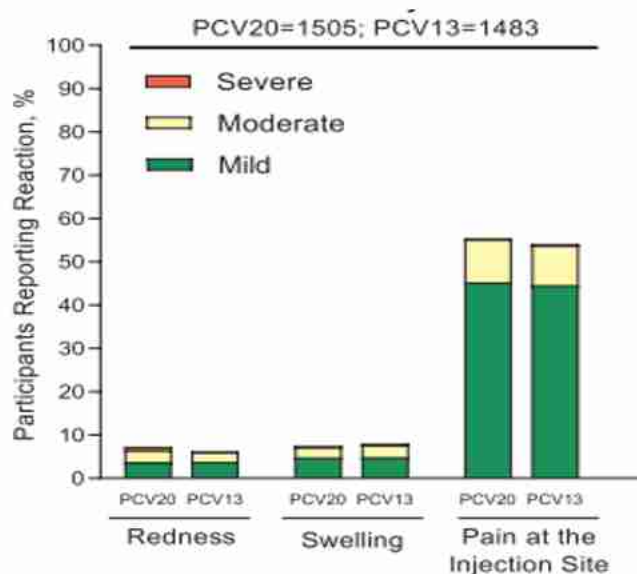
Punkt końcowy	PCV20/placebo*			PCV13/PPSV23*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	11	1507	0,7	8	1490	0,5	1,36 (0,55; 3,37) p=0,507	-

* placebo lub szczepionka PPSV23 podawane były 1. miesiąc po podaniu odpowiednio PCV20 lub PCV13. RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*).

4.8.1.9 Zdarzenia niepożądane w miejscu podania szczepionki

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 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 miała łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia (Tab. 84; Ryc. 15).

Ryc. 15 Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat wcześniej nie szczepionej przeciwko pneumokokom: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, w okresie 10 dni po szczepieniu (Essink 2022).



Tab. 84. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat wcześniej nie szczepionej przeciwko pneumokokom: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, w okresie 10 dni po szczepieniu (Essink 2022).

Zdarzenia niepo- żądane	PCV20*			PCV13*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Zaczerwienienia 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	-

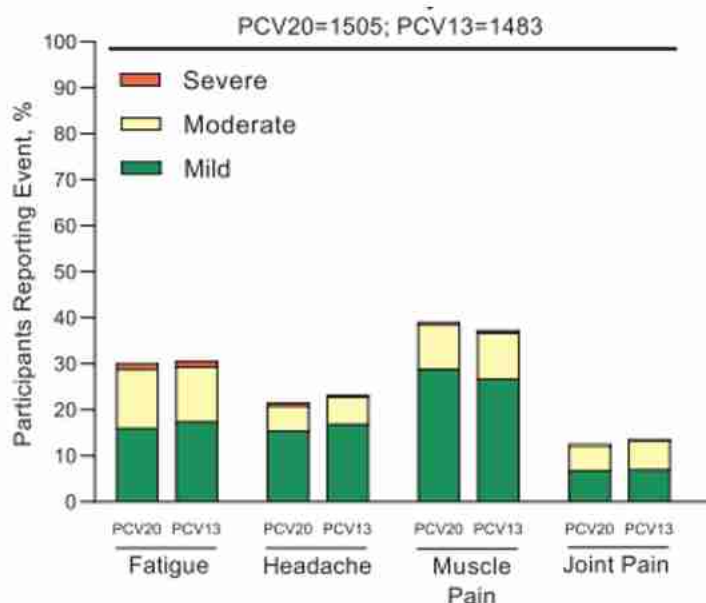
Ból w miejscu iniekcji								
Jakiegokolwiek nasilenia	834	1505	55,4	802	1483	54,1	1,02 (0,96; 1,09) p=0,463	-
Łagodne	682	1505	45,3	661	1483	44,6	1,02 (0,94; 1,10) p=0,683	-
Umiarkowane	149	1505	9,9	136	1483	9,2	1,08 (0,87; 1,35) p=0,497	-
O dużym nasileniu	3	1505	0,2	4	1483	0,3	0,74 (0,17; 3,30) p=0,692	

* na podstawie danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov: NCT03760146. RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*).

4.8.1.10 Uogólnione zdarzenia niepożądane

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. 85; Ryc. 16).

Ryc. 16 Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat wcześniej nie szczepionej przeciwko pneumokokom: uogólnione zdarzenia niepożądane, w okresie 10 dni po szczepieniu (Essink 2022).



Tab. 85. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat wcześniej nie szczepionej przeciwko pneumokokom: uogólnione zdarzenia niepożądane, w okresie 7 dni po szczepieniu (Essink 2022).

Zdarzenia niepo- żądane	PCV20*			PCV13*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Gorączka								
≥38,0 °C	14	1505	0,9	12	1483	0,8	1,15 (0,53; 2,48) p=0,722	-
≥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; 6,85) 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	-

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. RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*).

4.8.2 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 szczepionką PPSV23 oraz w porównaniu z PPSV23 w populacji osób zaszczepionych wcześniej PCV13. Dodatkowo przedstawiono częstość zdarzeń niepożądanych w populacji osób zaszczepionych wcześniej PCV13 i PPSV23.

4.8.2.1 Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane

W populacji osób w wieku ≥65 lat zaszczepionych wcześniej PPSV23, ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w okresie 1. miesiąca od szczepienia PCV20 w porównaniu ze szczepieniem PCV13 nie różniło się istotnie statystycznie (Tab. 86).

Tab. 86. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥65 lat zaszczepionej wcześniej PPSV23: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca po szczepieniu (Cannon 2021).

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

RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*).

W populacji osób w wieku ≥65 lat zaszczepionych wcześniej PCV13, ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w okresie 1. miesiąca od szczepienia było istotnie mniejsze w grupie PCV20 w porównaniu z PPSV23 (Tab. 87).

Tab. 87. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PPSV23 w populacji w wieku ≥65 lat zaszczepionej wcześniej PCV13: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca po szczepieniu (Cannon 2021).

Punkt końcowy	PCV13/PCV20			PCV13/PPSV23			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	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

RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*).

Częstość występowania jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych w populacji osób w wieku ≥65 lat zaszczepionych wcześniej PCV13 i PPSV23, po szczepieniu PCV20 była na poziomie 10,4% (Tab. 88).

Tab. 88. Profil bezpieczeństwa PCV20 w populacji w wieku ≥65 lat wcześniej zaszczepionej PCV13/PPSV23: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca po szczepieniu (Cannon 2021).

Punkt końcowy	PCV13/PPSV23 vs PCV20		
	n	N	%
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	13	125	10,4

4.8.2.2 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 pacjentów otrzymujących PCV20 a PCV13 (Tab. 89).

Tab. 89. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥65 lat wcześniej zaszczepionej PPSV23: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem w okresie 1. miesiąca po szczepieniu (Cannon 2021).

Punkt końcowy	PPSV23/PCV20			PPSV23/PCV13			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem	1	253	0,4	0	122	0	1,45 (0,06; 35,41) p=0,819	-

RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*).

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

Tab. 90. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PPSV23 w populacji w wieku ≥ 65 lat zaszczepionej wcześniej PCV13: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem w okresie 1. miesiąca po szczepieniu (Cannon 2021).

Punkt końcowy	PCV13/PCV20			PCV13/PPSV23			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem	4	246	1,6	3	127	2,4	0,69 (0,16; 3,03) p=0,621	-

RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*).

U osób w wieku ≥ 65 lat zaszczepionych wcześniej PCV13 a następnie PPSV23, w okresie 1. miesiąca od podania PCV20 nie odnotowano zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem (Tab. 91).

Tab. 91. Profil bezpieczeństwa PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat wcześniej zaszczepionej PCV13/PPSV23: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem w okresie 1. miesiąca po szczepieniu (Cannon 2021).

Punkt końcowy	PCV13/PPSV23 vs PCV20		
	n	N	%
Zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem	0	125	0

4.8.2.3 Poważne zdarzenia niepożądane

Ryzyko względne wystąpienia poważnych (ang. *severe*) zdarzeń niepożądanych w okresie 1. miesiąca od szczepienia, nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą pacjentów w wieku ≥ 65 lat otrzymujących PCV20 a PCV13 i zaszczepionych wcześniej PPSV23 (Tab. 92).

Tab. 92. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat zaszczepionej wcześniej PPSV23: poważne zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca po szczepieniu (Cannon 2021).

Punkt końcowy	PPSV23/PCV20			PPSV23/PCV13			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Poważne zdarzenia niepożądane	2	253	0,8	2	122	1,6	0,48 (0,07; 3,38) p=0,463	-

RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*).

Podobnie w populacji osób zaszczepionych wcześniej PCV13, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących PCV20 a PPSV23 w zakresie ryzyka wystąpienia analizowanego punktu końcowego (Tab. 93).

Tab. 93. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PPSV23 w populacji w wieku ≥ 65 lat wcześniej zaszczepionej PCV13: poważne zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca po szczepieniu (Cannon 2021).

Punkt końcowy	PCV13/PCV20			PCV13/PPSV23			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Poważne zdarzenia niepożądane	4	246	1,6	3	127	2,4	0,69 (0,16; 3,03) p=0,621	-

RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*).

U osób w wieku ≥ 65 lat, zaszczepionych wcześniej PCV13 i PPSV23, w okresie 1. miesiąca od podania PCV20 nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych (Tab. 94).

Tab. 94. Profil bezpieczeństwa PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat wcześniej zaszczepionej PSV13/PPSV23: poważne zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca po szczepieniu (Cannon 2021).

Punkt końcowy	PCV13/PPSV23 vs PCV20		
	n	N	%
Poważne zdarzenia niepożądane	0	125	0

4.8.2.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

W populacji osób w wieku ≥ 65 lat zaszczepionych wcześniej PPSV23, ryzyko względne wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse event*) w okresie 6. miesięcy od szczepienia nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących PCV20 a PCV13 (Tab. 95).

Tab. 95. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat wcześniej zaszczepionej PPSV23: ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) w okresie 6. miesięcy po szczepieniu (Cannon 2021).

Punkt końcowy	PPSV23/PCV20			PPSV23/PCV13			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Ciężkie zdarzenia niepożądane	2	253	0,8	2	122	1,6	0,48 (0,07; 3,38) p=0,463	-

RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*); SAE - ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*).

Podobnie w populacji osób zaszczepionych wcześniej PCV13 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących PCV20 a PPSV23 w zakresie ryzyka względnego wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (Tab. 96).

Tab. 96. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PPSV23 w populacji w wieku ≥ 65 lat zaszczepionej wcześniej PCV13: ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) w okresie 6. miesięcy po szczepieniu (Cannon 2021).

Punkt końcowy	PCV13/PCV20			PCV13/PPSV23			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Ciężkie zdarzenia niepożądane	6	246	2,4	2	127	1,6	1,55 (0,32; 7,56) p=0,589	-

RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*); SAE - ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*).

U osób w wieku ≥ 65 lat zaszczepionych wcześniej PCV13 i PPSV23, w okresie 6. miesięcy od podania PCV20 częstość SAE wyniosła 1,6% (Tab. 97).

Tab. 97. Profil bezpieczeństwa PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat wcześniej zaszczepionej PSV13/PPSV23: ciężkie zdarzenia niepożądane w okresie 6. miesięcy po szczepieniu (Cannon 2021).

Punkt końcowy	PCV13/PPSV23 vs PCV20		
	n	N	%
Ciężkie zdarzenia niepożądane	2	125	1,6

4.8.2.5 Nowozdiagnozowane przewlekłe stany chorobowe

W populacji osób w wieku ≥ 65 lat zaszczepionych wcześniej PPSV23, ryzyko względne wystąpienia nowo zdiagnozowanych przewlekłych stanów chorobowych (ang. *newly diagnosed chronic medical condition*, NDCMC) w okresie 6. miesięcy od szczepienia nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących PCV20 a PCV13 (Tab. 98).

Tab. 98. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat wcześniej zaszczepionej PPSV23: nowo zdiagnozowane przewlekłe stany chorobowe (NDCMC) w okresie 6. miesięcy po szczepieniu (Cannon 2021).

Punkt końcowy	PPSV23/PCV20			PPSV23/PCV13			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Nowo zdiagnozowane przewlekłe stany chorobowe	5	253	2	1	122	0,8	2,41 (0,28; 20,41) p=0,419	-

RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*).

Podobnie w populacji osób zaszczepionych wcześniej PCV13, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących PCV20 a PPSV23 w zakresie ryzyka wystąpienia analizowanego punktu końcowego (Tab. 99).

Tab. 99. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PPSV23 w populacji w wieku ≥ 65 lat wcześniej zaszczepionej PCV13: nowo zdiagnozowane przewlekłe stany chorobowe (NDCMC) w okresie 6. miesięcy po szczepieniu (Cannon 2021).

Punkt końcowy	PCV13/PCV20			PCV13/PPSV23			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Nowo zdiagnozowane przewlekłe stany chorobowe	7	246	2,8	3	127	2,4	1,20 (0,32; 4,58) p=0,785	-

RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*).

U osób w wieku ≥ 65 lat, zaszczepionych wcześniej PCV13 i PPSV23, w okresie 6. miesięcy od podania PCV20, częstość nowo zdiagnozowanych przewlekłych stanów chorobowych wyniosła 4,0% (Tab. 100).

Tab. 100. Profil bezpieczeństwa PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat wcześniej zaszczepionej PSV13/PPSV23: nowo zdiagnozowane przewlekłe stany chorobowe (NDCMC) w okresie 6. miesięcy po szczepieniu (Cannon 2021).

Punkt końcowy	PCV13/PPSV23 vs PCV20		
	n	N	%
Nowo zdiagnozowane przewlekłe stany chorobowe	5	125	4,0

4.8.2.6 Zdarzenia niepożądane w miejscu podania szczepionki

W populacji osób w wieku ≥ 65 zaszczepionych wcześniej PPSV23, 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 pacjentów otrzymujących PCV20 a PCV13 (Tab. 101).

Tab. 101. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat wcześniej zaszczepionej PPSV23: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, w okresie 10 dni po szczepieniu (Cannon 2021).

Zdarzenie niepo- żądane	PCV13/PCV20*			PCV13/PPSV23*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Zaczerwienienie 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	-
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. RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*).

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 pacjentów otrzymujących PCV20 a PPSV23 (Tab. 102).

Tab. 102. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PPSV23 w populacji w wieku ≥ 65 lat zaszczepionej wcześniej PCV13: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, w okresie 10 dni po szczepieniu (Cannon 2021).

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. RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*).

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. 103).

Tab. 103. Profil bezpieczeństwa PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat wcześniej zaszczepionej PCV13/PPSV23: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, w okresie 10 dni po szczepieniu (Cannon 2021).

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
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.

4.8.2.7 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 pacjentów otrzymujących PCV20 a PCV13 (Tab. 104).

Tab. 104. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat wcześniej zaszczepionej PPSV23: uogólnione zdarzenia niepożądane, w okresie 7 dni po szczepieniu (Cannon 2021).

Zdarzenie nie- pożądane	PPSV23/PCV20*			PPSV23/PCV13*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Gorączka								
≥38,0 °C	2	253	0,8	0	121	0,0	2,40 (0,12; 49,64) p=0,571	-
≥38,0 - 38,4 °C	2	253	0,8	0	121	0,0	2,40 (0,12; 49,64) p=0,571	-
Zmęczenie								
Jakiegokolwiek stopnia	73	253	28,9	27	121	22,3	1,29 (0,88; 1,90) p=0,190	-
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. RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*).

W populacji osób w wieku ≥ 65 zaszczepionych wcześniej PCV13, częstość występowania bólu głowy o jakimkolwiek oraz łagodnym stopniu nasilenia oraz bólu mięśni o jakimkolwiek stopniu nasilenia, które wystąpiły w okresie 7 dni od podania szczepionek, była statystycznie istotnie mniejsza w grupie pacjentów przyjmujących PCV20 w porównaniu z PPSV23. W zakresie pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tab. 105).

Tab. 105. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PPSV23 w populacji w wieku ≥ 65 lat zaszczepionej wcześniej PCV13: uogólnione zdarzenia niepożądane, w okresie 7 dni po szczepieniu (Cannon 2021).

Zdarzenie niepożądane	PCV13/PCV20*			PCV13/PPSV23*			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Gorączka								
≥38,0 °C	0	245	0	2	126	1,6	0,10 (0,00; 2,13) p=0,142	-

≥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	-
Zmęczenie								
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	-
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. RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*).

W populacji osób w wieku ≥ 65 lat zaszczepionych wcześniej PCV13 i PPSV23, częstość występowania 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 pojawienia się gorączki po szczepieniu, a pozostałe uogólnione zdarzenia niepożądane w większości przypadków miały łagodny i umiarkowany stopień nasilenia (Tab. 106).

Tab. 106. Profil bezpieczeństwa PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat wcześniej zaszczepionej PCV13/PPSV23: uogólnione zdarzenia niepożądane, w okresie 7 dni po szczepieniu (Cannon 2021).

Zdarzenie niepożądane	PCV13/PPSV23 vs PCV20*		
	n	N	%
Zmęczenie			
Jakiegokolwiek stopnia	41	125	32,8
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](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03835975).

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

Do dnia 12.10.2025 roku przeprowadzono pogłębione wyszukiwanie danych dotyczących bezpieczeństwa szczepionki PCV20. Przeszukano strony Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Żywności i Leków (FDA) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

4.9.1 Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*)

Prevenar 20® jest szczepionką chroniącą osoby dorosłe i dzieci od 6. tygodnia życia przed zapaleniem płuc i chorobami inwazyjnymi (chorobami występującymi w wyniku rozprzestrzenienia się bakterii w organizmie) wywołanymi przez bakterie *S. pneumoniae*. W dniu 14 lutego 2022 roku szczepionka Prevenar 20® otrzymała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Prevenar 20® oceniono w sześciu badaniach klinicznych (dwóch fazy I, jednym fazy II i trzech fazy III), w których wzięło udział 4 552 uczestników w wieku ≥ 18 lat oraz 2 496 uczestników w grupach kontrolnych.

W badaniach fazy III 4 263 uczestników otrzymało szczepionkę Prevenar 20®. Liczba ta obejmowała 1 798 uczestników w wieku 18-49 lat, 334 uczestników w wieku 50-59 lat i 2 131 uczestników w wieku 60 lat i starszych (1 138 w wieku 65 lat i starszych). Spośród uczestników, którzy otrzymali szczepionkę Prevenar 20® w badaniach klinicznych fazy III, 3 639 nie było poddanych wcześniej szczepieniu przeciw pneumokokom, 253 otrzymało wcześniej szczepionkę Pneumovax 23® (od ≥ 1 do ≤ 5 lat przed włączeniem do badania), 246 otrzymało wcześniej tylko Prevenar 13® (≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania), a 125 otrzymało wcześniej Prevenar 13®, a następnie PPSV23 (dawka PPSV23 ≥ 1 rok przed włączeniem do badania).

Uczestników biorących udział w badaniu fazy III - B7471007 (badanie główne 1007) - oceniano pod kątem działań niepożądanych przez miesiąc po szczepieniu oraz pod kątem ciężkich działań niepożądanych przez 6 miesięcy po szczepieniu. W badaniu tym wzięło udział 447 uczestników w wieku od 18 do 49 lat, 445 w wieku od 50 do 59 lat, 1 985 w wieku od 60 do 64 lat, 624 w wieku od 65 do 69 lat, 319 w wieku od 70 do 79 lat i 69 w wieku ≥ 80 lat.

U uczestników w wieku od 18 do 49 lat biorących udział w badaniu 1007 i badaniu fazy III - B7471008 (badanie dotyczące spójności serii 1008) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból w miejscu wstrzyknięcia (79,2%), ból mięśni (62,9%), zmęczenie (46,7%), ból głowy (36,7%) oraz ból stawów (16,2%). U uczestników w wieku od 50 do 59 lat w badaniu 1007 najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból w miejscu wstrzyknięcia (72,5%), ból mięśni (49,8%), zmęczenie (39,3%), ból głowy (32,3%) i ból stawów (15,4%). U uczestników w wieku ≥ 60 lat w badaniu 1007 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.

W badaniu fazy III - B7471006 (badanie 1006) oceniano szczepionkę Prevenar 20® podawaną uczestnikom w wieku ≥ 65 lat z różnym wcześniejszym statusem szczepienia przeciw pneumokokom (wcześniej otrzymali szczepionkę PPSV23, Prevenar 13® lub Prevenar 13®, a następnie PPSV23). W badaniu tym najczęściej zgłaszane działania niepożądane występowały z podobną częstością do tych opisanych dla uczestników w wieku ≥ 60 lat w badaniu 1007, z nieznacznie wyższą częstością występowania bólu w miejscu wstrzyknięcia (61,2%) u uczestników, którzy otrzymywali wcześniej szczepionkę Prevenar 13® oraz bólu stawów (16,8%) u uczestników, którzy otrzymywali wcześniej szczepionkę Prevenar 13, a następnie PPSV23 (ChPL Prevenar 20®).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono tabele z zestawieniem działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach klinicznych fazy II z udziałem niemowląt, badaniach klinicznych fazy III, z udziałem dzieci i młodzieży oraz osób dorosłych, a także po wprowadzeniu szczepionki do obrotu.

Ponieważ szczepionka Prevenar 20® zawiera 13 tych samych, swoistych dla serotypu, koniugatów polisacharydów otoczkowych oraz te same substancje pomocnicze co szczepionka Prevenar 13, działania niepożądane zidentyfikowane dla szczepionki Prevenar 13® zostały przyjęte również dla szczepionki Prevenar 20®. W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane podczas badania klinicznego fazy II z udziałem niemowląt, jak również badań klinicznych fazy III z udziałem dzieci i młodzieży oraz osób dorosłych, w oparciu o największą częstość wśród działań niepożądanych, reakcji miejscowych lub zdarzeń ogólnoustrojowych po szczepieniu w grupie, w której podawano szczepionkę Prevenar 20®, lub w zintegrowanym zbiorze danych. Dane z badań klinicznych z udziałem niemowląt odzwierciedlają jednoczesne podawanie szczepionki Prevenar 20® z innymi szczepionkami stosowanymi w ramach programu szczepień dzieci.

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, według zmniejszającej się częstości występowania i nasilenia. Częstość występowania została określona następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 107 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych szczepionki Prevenar 20® (ChPL Prevenar 20®).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Niemowlęta/dzieci/młodzież		Dorośli
		W wieku od 6 tygodni do mniej niż 5 lat	W wieku od 5 lat do mniej niż 18 lat	
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk twarzy, duszność, skurcz oskrzeli	Rzadko ^a	-	Niezbyt często

Zaburzenia meta- bolizmu i odżywia- nia	Zmniejszone łaknie- nie	Bardzo często	Bardzo często ^a	Bardzo często ^a
Zaburzenia psy- chiczne	Drażliwość	Bardzo często	Bardzo często ^a	Bardzo często ^a
	Placzliwość	Niezbyt często ^a	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	Senność lub wydłu- żony czas snu	Bardzo często	Bardzo często ^a	-
	Drgawki (w tym drgawki gorącz- kowe)	Niezbyt często	-	-
	Epizod hipoto- niczno-hiporeak- tywny	Rzadko ^a	-	-
	Niespokojny sen lub skrócony czas snu	Bardzo często ^a	Bardzo często ^a	-
	Ból głowy	-	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często	Często ^a	Niezbyt często ^b
	Nudności	-	-	Niezbyt często ^b
	Wymioty	Często	Często ^a	Niezbyt często ^b
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często	Często ^a	Niezbyt często ^b
	Obrzęk naczynioru- chowy	-	-	Niezbyt często
	Pokrzywka lub wy- sypka pokrzywkopo- dobna	Niezbyt często	Niezbyt często	-
Zaburzenia mię- śniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	-	Bardzo często	Bardzo często
	Ból stawów	-	Często	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo często	Niezbyt często	Często
	Gorączka ponad 38,9° C	Często	-	-
	Zmęczenie	-	Bardzo często	Bardzo często
	Rumień w miejscu podania szczepionki	Bardzo często	Bardzo często	Często ^b
	Stwardnienie /obrzęk w miejscu podania szczepionki	Bardzo często	Bardzo często	Często ^b
	Rumień lub stward- nienie/obrzęk w miejscu podania szczepionki (>2,0 do 7,0 cm)	Bardzo często [po dawce dla małych dzieci oraz u star- szych dzieci (w wieku od 2 do <5 lat)]	-	-
		Często (po podaniu cyklu dla niemow- ląt)	-	-
	Rumień lub stward- nienie/obrzęk w miejscu podania szczepionki (>7,0 cm)	Niezbyt często	-	-
	Ból/tkliwość w miejscu podania szczepionki	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
	Ból/tkliwość w miejscu podania	Często	Często	Bardzo często ^a

	szczepionki, powodujące ograniczenie ruchu kończyn			
	Świąd w miejscu podania szczepionki	-	-	Niezbyt często
	Limfadenopatia	-	-	Niezbyt często
	Pokrzywka w miejscu podania szczepionki	-	-	Niezbyt często
	Dreszcze	-	-	Niezbyt często ^b
	Nadwrażliwość w miejscu podania szczepionki	Rzadko ^c	-	-

^a Te częstości dotyczą działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach klinicznych szczepionki Prevenar 13[®]. Ponieważ tych działań niepożądanych nie zgłaszano w badaniach klinicznych szczepionki Prevenar 20[®] z udziałem niemowląt (fazy II i III), dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat oraz dorosłych w wieku 18 lat i starszych (fazy III), ich częstość jest nieznana. ^b Zdarzenie niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych szczepionki Prevenar 13[®] z udziałem dorosłych, z częstością określoną jako „bardzo często” ($\geq 1/10$). ^c Tego działania niepożądanego nie zgłoszono dla szczepionki Prevenar 13[®], chociaż po wprowadzeniu jej do obrotu zgłaszano pokrzywkę w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia i zapalenie skóry w miejscu wstrzyknięcia.

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu szczepionki do obrotu

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych w okresie po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13[®] do obrotu, w populacji dzieci i młodzieży oraz dorosłych. Te działania niepożądane mogą również wystąpić po podaniu szczepionki Prevenar 20[®]. Doświadczenia kliniczne po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13[®] do obrotu dotyczą również szczepionki Prevenar 20[®], gdyż wszystkie składniki szczepionki Prevenar 20[®] (koniugaty polisacharydów i substancje pomocnicze) są takie same jak w szczepionce Prevenar 13[®]. 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.

Tab. 108 Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13[®] do obrotu (ChPL Prevenar 20[®]).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfadenopatia ograniczona do okolicy miejsca podania szczepionki
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna/anafilaktoidalna, w tym wstrząs
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie skóry w miejscu podania szczepionki, pokrzywka w miejscu podania szczepionki, świąd w miejscu podania szczepionki

Działania niepożądane pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13[®] do obrotu, dlatego ich częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych dotyczących szczepionki Prevenar 20[®] i jest uznana jako „nieznana”.

4.9.2 Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*)

Do 12.10.2025 roku na stronie Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*) nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie szczepionki PCV20 (pod postacią produktu leczniczego Prevenar 20[®]).

4.9.3 Baza Vigibase

Poniżej zaprezentowano dane pozyskane z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich.

Do 12.10.2025 roku zgłoszono łącznie 313 445 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu szczepionki PCV20 (Prevenar 20[®]). Rozkład zdarzeń pomiędzy płciami rozkładał się podobnie: 53% zdarzeń wystąpiło u kobiet (167 295) a 44% u mężczyzn (137 126). Niemal połowę raportów zgłoszono w grupie wiekowej od 1 do 23 miesięcy (145 542, 46%). Do najczęściej raportowanych należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania szczepionki (217 387, 34%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (68 560, 11%) oraz zaburzenia układu nerwowego (57 029, 9%). W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu szczepionki PCV20.

Tab. 109 Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu szczepionki PCV20, raportowanych przez WHO (stan na październik 2025, *VigiBase*).

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Szczepionka PCV20, n (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	6 370 (1%)
Zaburzenia serca	4 882 (1%)
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	693 (0%)
Zaburzenia ucha i błędnika	1 623 (0%)
Zaburzenia endokrynologiczne	177 (0%)
Zaburzenia oczu	6 179 (1%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	38 314 (6%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	217 387 (34%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	823 (0%)
Zaburzenia układu odpornościowego	8 483 (1%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	50 533 (8%)
Urazy, zatrucia i powikłania zabiegowe	22 558 (3%)
Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych	34 710 (5%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	11 196 (2%)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	35 592 (5%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	611 (0%)
Zaburzenia układu nerwowego	57 029 (9%)
Ciąża, poród i stany okołoporodowe	146 (0%)

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Szczepionka PCV20, n (%)
Problemy z produktem	894 (0%)
Zaburzenia psychiczne	25 926 (4%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 663 (0%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	541 (0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	22 807 (4%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	68 560 (11%)
Zaburzenia społeczne	7 584 (1%)
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	4 970 (1%)
Zaburzenia naczyniowe	17 162 (3%)

5 Ograniczenia

Głównymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniach były markery zastępcze, w tym geometryczna średnia miana przeciwciał w teście opsonofagocytarnym (OPA GMT), geometryczny średni przyrost miana przeciwciał (GMFR) w teście OPA, 4-krotny wzrost geometrycznej średniej miana przeciwciał w teście OPA oraz miano przeciwciał w teście OPA $\geq$ dolnej granicy oznaczalności ilościowej (LLOQ). OPA GMT mierzy zdolność przeciwciała do uczynienia bakterii podatnymi na zabijanie i są wykorzystywane jako korelacja z ochroną zapewnianą przez szczepionkę. OPA GMT nie uwzględnia jednak poziomów miana przeciwciał przed szczepieniem, dlatego należy je interpretować ostrożnie, zwłaszcza w populacji, która może mieć przeciwciała obecne wcześniej w wyniku podania wcześniejszej formulacji szczepionki lub z powodu wcześniejszej ekspozycji na chorobę. W rezultacie miana po szczepieniu mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego poziomu miana liczbowego przypisywanego szczepionce PCV20. GMFR może być przydatny do porównywania miana przed i po szczepieniu, ponieważ miara ta określa ilościowo wzrost miana od momentu przed szczepieniem do momentu po nim. Z kolei LLOQ to marker reprezentujący próg, powyżej którego test może zapewnić dokładną kwantyfikację i jest często stosowany w badaniach klinicznych nad szczepionkami.

Badania randomizowane

Ograniczeniem analizy jest brak danych dotyczących skuteczności klinicznej PCV20 w zapobieganiu zakażeniom pneumokokowym we wnioskowanej populacji. Ponieważ wykazano skuteczność kliniczną szczepionki PCV13 (Prevenar 13®) 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 mierzone za pomocą testu OPA jest powszechnie stosowanym surogatem efektu ochronnego szczepionki. Miano przeciwciał 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 wyłącznie w populacji wskazanej we wniosku, a więc w wieku ≥ 65 lat. Włączone do analizy wyniki z badania Essink 2022 dotyczyły populacji w wieku ≥ 60 lat, z których 34% stanowili pacjenci w wieku ≥ 65 lat. Niemniej liczebność włączonej populacji zgodnej z wnioskowaną jest duża i wyniosła około 1 000

pacjentów. Do przeglądu włączono również badanie Cannon 2021, które dotyczyło populacji w wieku ≥ 65 lat wcześniej zaszczepionej przeciwko pneumokokom. Jest to ważna podgrupa pacjentów z populacji docelowej, 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 z populacji docelowej, 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 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*.

Badania wtórne

Do zasadniczej części analizy włączono przegląd Farrar 2023 i Berild 2020. Autorzy badania Farrar 2023 wskazują na dwie zasadnicze różnice w zakwalifikowanych badaniach, które wymagają dodatkowej dyskusji. Po pierwsze, wyniki przeglądu zostały ograniczone do choroby o typie szczepionkowym, ponieważ celem przeglądu była ocena skuteczności PCV13 i PPSV23 przeciwko klinicznej chorobie wywołanej przez serotypy zawarte w odpowiednich szczepionkach. Choroba o typie nieszczepionkowym (tj. choroba wywołana przez serotypy nieuwzględnione w szczepionkach) jest ważnym wynikiem dla procesu podejmowania decyzji w zakresie

zdrowia publicznego i może dostarczyć dowodów na temat wymiany serotypów lub ochrony krzyżowej pokrewnych serotypów. Po drugie, włączone do przeglądu badania wykazywały niejednorodność badanych populacji, np. różny rozkład wieku i różny odsetek osób z chorobami współistniejącymi, co mogło mieć wpływ na oszacowania efektywności szczepienia. Po trzecie, szacunki VE z Pilishvili i wsp. (2018) były niższe niż szacunki z badań RCT, co jednak było oczekiwane, ponieważ szacunki skuteczności z badań obserwacyjnych są często niższe niż szacunki skuteczności z badań randomizowanych, które odbywają się w bardziej kontrolowanych warunkach. Niższe obserwowane szacunki mogły wynikać z różnic w badanej populacji: 54-60% pacjentów w grupie badanej i 31-32% pacjentów z grupy kontrolnej w badaniach kliniczno-kontrolnych przeprowadzonych przez Pilishvili i wsp. (2018) miało stany obniżonej odporności, podczas gdy dorośli z zaburzeniami immunologicznymi nie zostali zakwalifikowani do włączenia do badania RCT.

Jak wskazują autorzy przeglądu Berild 2020, głównym ograniczeniem przeglądu był krótki czas systematycznych poszukiwań. Niewielka liczba nowych publikacji nie pozwoliła na przeprowadzenie metaanaliz z podziałem na poszczególne szczepionki. Kolejnym ograniczeniem jest niekonsekwentne stosowanie grup wiekowych w różnych badaniach, co utrudnia porównywanie efektywności szczepionki według wieku. Co więcej, jedno z badań obserwacyjnych 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 (Prato 2018). 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, jednak jest to związane z faktem, że odsetek zaszczepionych PCV13 wyniósł tylko 0,25%. Następnie, w badaniach uwzględnionych w przeglądzie stosowano kilka różnych testów w celu identyfikacji pneumokokowego zapalenia płuc, tj. posiew krwi, posiew płwociny, PCR płwociny i testy antygenowe moczu. W niektórych badaniach stosowano szeroki zakres testów, podczas gdy w innych stosowano jeden lub dwa. Inne czynniki, które mogły wyjaśnić duże różnice w VE, to rozkład serotypów, pokrycie szczepieniami przeciwko pneumokokom w tle, różne projekty badań, charakterystyka włączonych uczestników, czas od szczepienia i czas obserwacji.

Badania obserwacyjne

Jednym z głównych ograniczeń badania kohortowego Hsiao 2025 była stosunkowo niewielka liczba serotypowanych przypadków w analizie oraz stosunkowo duża liczba osób zaszczepionych w czasie, co ograniczało precyzję oszacowań. Autorzy badania nie posiadali także wystarczających danych, aby stworzyć dokładny wskaźnik zwiększonego ryzyka IChP i konieczne było skorzystanie ze stosunkowo uproszczonej metody wykluczania członków KPNC, którzy otrzymali szczepionkę PPSV23 przed ukończeniem 65. roku życia. Analiza wrażliwości na podstawie wcześniejszego przyjęcia szczepionki przeciw grypie sugeruje również, że istniały pewne szacunkowe zakłócenia, ponieważ osoby, które są bardziej narażone na IChP, są również bardziej skłonne do ubiegania się o szczepienie przeciwko grypie. Poprzez niezamierzone uwzględnienie osób z grupy podwyższonego ryzyka bez możliwości kontrolowania ich wyższego ryzyka, szacowana skuteczność szczepionki mogła być obciążona w kierunku zera. Dodatkowo, ponieważ PPSV23 jest zalecany w ciągu roku po szczepieniu PCV13, uwzględniono PPSV23 jako zmienną współistniejącą, ale nie uwzględniono czasu szczepienia PCV13-PPSV23 i innych możliwych sekwencji szczepień w badanej populacji.

Ograniczeniem Kobayashi 2023 był fakt, że badanie z wykorzystaniem algorytmu *ICD-10-CM* wywodzącego się ze zwalidowanego algorytmu *ICD-9-CM* wykazało, że przypadki zapalenia płuc zidentyfikowane w klasyfikacji *ICD-9-CM* mogą być zaniżone przy użyciu *ICD-10-CM*, szczególnie u dorosłych z zapaleniem płuc związanym z zaostrzeniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Przed wrześniem 2014 r. wyszczepialność PCV13 była bardzo niska wśród osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych, podczas gdy szczepionka PPSV23 była dostępna dłużej, przy stabilnym pokryciu szczepionką. W związku z tym mogło istnieć większe prawdopodobieństwo pominięcia dawek PPSV23 w porównaniu z dawkami PCV13, w tym dawek PPSV23 podanych przed 65. rokiem życia. Błędna klasyfikacja statusu szczepienia PCV13, w tym pominięcie dawek podanych poza *Medicare Part A lub B*, pozostaje możliwa, co może zniekształcić szacunki VE w kierunku zera. Po trzecie, podobnie jak w przypadku każdego badania obserwacyjnego, a zwłaszcza w przypadku badań wykorzystujących dane administracyjne, szacunkowe zakłócenia mogą występować z powodu niezmiierzonych czynników, pomimo dostosowania dokonanego w odniesieniu do kilku potencjalnych czynników zakłócających.

W badaniu Hsiao 2022, uwzględniono osoby, które zostały zaszczepione PPSV23 przed i po zaleceniu ACIP, stąd nie była możliwa pełna ocena skuteczności PCV13 w izolacji, ponieważ analiza nie uwzględniała różnych możliwych sekwencji szczepionki (np. PCV13-PPSV23 vs PPSV23-PCV13 vs PCV13 i wielokrotne dawki PPSV23). Mogło również dojść do szacunkowego zakłócenia związanego z wyjściowym stanem zdrowia osób urodzonych po 1936 roku, które nie były szczepione przed 65 rokiem życia oraz między tymi, którzy otrzymali PCV13 wcześniej i później w okresie badania. Wreszcie, badanie to nie obejmowało starszych członków KPNC (urodzonych przed 1936 rokiem), dla których szczepionka przeciwko pneumokokom mogła przynieść większe korzyści, ponieważ starszy wiek wiązał się ze zwiększonym ryzykiem choroby pneumokokowej.

Ograniczeniem badania Kolditz 2019 był retrospektywny charakter oraz fakt, że nie było możliwe uzyskanie danych mikrobiologicznych, dlatego nie można było wyciągać wniosków dotyczących skuteczności szczepionki w odniesieniu do zapalenia płuc o etiologii pneumokokowej i/lub bakteriemii. Co więcej, nie uwzględniono kilku potencjalnie istotnych zmiennych współtowarzyszących, takich jak stosowane równocześnie leki, kruchość (ang. *frailty*), zachowania związanych z korzystaniem z opieki zdrowotnej, czynników stylu życia, palenia tytoniu oraz statusu społeczno-ekonomicznego – z powodu braku danych.

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 (Prevenar 20®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji dorosłych w wieku ≥ 65 lat. 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 (serotypy zawarte w Prevenar 13®: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F). Dodatkowo w analizie przedstawiono dostępne dane dotyczące skuteczności profilaktyki zakażeń pneumokokowych za pomocą szczepionki PCV20 lub PCV13 w populacji węższej niż wnioskowana, tj. w grupie osób w wieku ≥ 65 lat z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem zakażenia pneumokokami, w której aktualnie refundowana jest szczepionka PCV13.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV20 (Prevenar 20®) 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* w skali RoB2. Badania z grupą kontrolną z niższego poziomu wiarygodności oceniono wg skali NOS.

Dostępne dane dotyczące skuteczności szczepionki PCV20

Do dnia 03.10.2025 nie odnaleziono przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dwudziestowalentnej szczepionki przeciw pneumokokom (PCV20, Prevenar 20®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65. roku życia, ani randomizowanego badania klinicznego dotyczącego skuteczności PCV20 spełniającego predefiniowane kryteria. Zidentyfikowano natomiast 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 2022) oraz w populacji osób w wieku ≥ 65 lat, którzy w przeszłości zostali zaszczepieni przeciwko pneumokokom za pomocą szczepionki PCV13, PPSV23 lub PCV13 a następnie PPSV23 (Cannon 2021). Podczas przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano dwa doniesienia konferencyjne (Miles 2025, Miles 2025a), w których przedstawiono dane dotyczące efektywności PCV20 u osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat w Stanach Zjednoczonych, pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world evidence*, RWE) w populacji ogólnej oraz w zależności od grupy ryzyka. Ostatecznie, do analizy włączono:

- dwa randomizowane, kontrolowane badania kliniczne:
 - Essink 2022 (badanie 1007), dotyczące populacji w wieku ≥ 60 lat niezaszczepionej wcześniej przeciwko pneumokokom, opisane w jednej pełnotekstowej publikacji w czasopiśmie recenzowanym, na stronie clinicaltrials.gov (NCT03760146) i w raporcie EMA (EMA 2022),

- Cannon 2021 (badanie 1006), dotyczące populacji w wieku ≥ 65 lat zaszczepionej wcześniej przeciwko pneumokokom, opisane w jednej publikacji w czasopiśmie recenzowanym, na stronie clinicaltrials.gov (NCT03835975) i raporcie EMA (EMA 2022),
- jedno badanie obserwacyjne:
 - Miles 2025 i Miles 2025a, dotyczące efektywności 20-walentnej szczepionki koniugowanej przeciwko pneumokokom u osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat w Stanach Zjednoczonych, przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej.

W badaniu Essink 2022 wyniki przedstawiono wyłącznie w kohorcie w wieku ≥ 60 lat (odsetek osób w wieku ≥ 65 lat wyniósł 34%). W obu badaniach immunogenność szczepionki PCV20 oceniono na podstawie oceny geometrycznej średniej miana przeciwciał (ang. *geometric mean titer*, GMT) wobec 20 serotypów zawartych w PCV20 w teście opsonofagocytozy (ang. *opsonophagocytic assay*, OPA), miesiąc po szczepieniu. Ponadto w badaniach oceniano geometryczne średnie przyrosty miana przeciwciał (ang. *geometric mean fold rises*, GMFR) w teście OPA względem stanu początkowego oraz odsetek osób z ≥ 4 -krotnym wzrostem miana OPA przeciwciał przeciwko serotypom szczepionkowym oraz wartość miana przeciwciał w teście OPA $\geq$ dolna granica oznaczalności. W badaniach Essink 2022 i Cannon 2021 nie przedstawiono odrębnych wyników w podgrupie osób z czynnikami ryzyka.

Badanie Essink 2022 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 otwarty charakter badania, brak zaślepienia badaczy i pacjentów oraz brak zaślepienia oceny efektów leczenia (oceny bezpieczeństwa). W zakresie pozostałych domen nie zidentyfikowano ryzyka błędu systematycznego w badaniu.

Dostępne dane dotyczące skuteczności szczepionki PCV13

Do dnia 03.10.2025 wstępnie odnaleziono wiele publikacji odnoszących się do szczepionki PCV13, z których tylko dwa badania wtórne spełniały kryteria włączenia do przeglądu systematycznego: Farrar 2023, Berild 2020. Ponadto 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 84 496 pacjentów. Do analizy włączono 7 publikacji z czasopism recenzowanych, które dotyczyły:

- skuteczności ochronnej PCV13 w zapobieganiu pierwszorzędowym, 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 4 badania kohortowe, do których włączano pacjentów w wieku ≥ 60 lat (Hsiao 2025, Kobayashi 2023, Hsiao 2022, Kolditz 2019).

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, obejmującym łącznie 84 496 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*. 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 zidentyfikowano 2 retrospektywne badania kohortowe (III D; Hsiao 2022, Kolditz 2019) i 4 badania kliniczno-kontrolne (III E; Hsiao 2025, Kobayashi 2023, McLaughlin 2018, Prato 2018), dotyczące efektywności praktycznej szczepionki PCV13. W badaniach kohortowych oceniono efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu IChP wywołanej serotypami szczepionkowymi oraz serotypem 3 (Hsiao 2025), zapobieganiu hospitalizacji z powodu zapalenia płuc, zapaleniu płuc niezwiązanym z opieką zdrowotną i płatowemu zapaleniu płuc (Kobayashi 2023) oraz w zapobieganiu PZP bez względu na etiologię (Hsiao 2022). W obu badaniach kliniczno-kontrolnych oceniano efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanego przez serotypy szczepionkowe. Pięć 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 kohortowe Kolditz 2019 otrzymało 9/9 punktów, natomiast badanie Hsiao 2025, Kobayashi 2023 i Hsiao 2022 - 8/9 punktów w skali NOS. We wszystkich trzech badaniach odjęto punkt za czynniki zakłócające. Badania kliniczno-kontrolne McLaughlin 2018 i Prato 2018 otrzymały odpowiednio 8 i 7 punktów na 9 możliwych. 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.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa trzynastowalentnej szczepionki przeciw pneumokokom (PCV13, Prevenar 13®) zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 2 przeglądy systematyczne, spełniające kryteria kwalifikacji: Farrar 2023 i Berild 2020.

Zarówno badanie Farrar 2023, jak i Berild 2020, dotyczyło skuteczności szczepień PCV13 i PPSV23 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej oraz pneumokokowemu zapaleniu płuc w populacji ogólnej osób starszych (ang. *general elderly population*), bez precyzyjnego określenia dolnej granicy wieku. W opracowaniu Farrar 2023 oceniono także efektywności (przez ocenę wyników badań obserwacyjnych) szczepionek PCV13 i PPSV23 przeciwko chorobom wywoływanym przez odpowiednie typy szczepionkowe (odpowiednio typ-PCV13 lub typ-PPSV23). Z uwagi na populację wnioskowaną, skupiono się głównie na wynikach dot. szczepionki PCV13.

Do przeglądu Berild 2020 włączono dziewięć badań, w których oceniano szczepionkę PCV13, z czego trzy badania odnosiły się do populacji w wieku ≥ 65 lat, a pozostałe do populacji ≥ 50 lat i ≥ 60 lat. Pięć z włączonych badań to analizy *post-hoc* oparte na danych z badania CAPItA. Oprócz nich zidentyfikowano dwa badania kohortowe oraz dwa badania z wykorzystaniem modelu typu *test-negative* (ang. *test-negative design*, TND). Do badania Farrar 2023 włączono dziewiętnaście badań, z czego w siedmiu badaniach oceniano szczepionkę PCV13. Wyniki oparto również na randomizowanym badaniu CAPItA. Szacowana efektywność szczepionki przeciwko IChP typu szczepionkowego została przedstawiona w trzech badaniach obserwacyjnych, z kolei przeciwko zapaleniu płuc o etiologii pneumokokowej typu szczepionkowego, - trzech badaniach obserwacyjnych z zastosowaniem projektu *test-negative design* (TND).

W ramach przeglądu Farrar 2023, wyniki badania CAPItA wykazały skuteczność przeciwko IChP typu szczepionkowego u dorosłych w wieku ≥ 65 lat, wcześniej nieszczepionych przeciw pneumokokom na poziomie 75% (95% CI: 41; 91) oraz przeciwko pierwszemu epizodowi niebakteriemicznego i nieinwazyjnego zapalenia płuc o etiologii pneumokokowej, wywołanego przez serotypy zawarte w szczepionce PCV13 na poziomie 45% (95% CI: 14; 65) (Bonten 2015). Szacowana efektywność szczepionki przeciwko IChP typu szczepionkowego u osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat w trzech badaniach obserwacyjnych mieściła się w zakresie 47%-68%. Zidentyfikowano cztery badania oceniające skuteczność lub efektywność szczepionki PCV13 przeciwko zapaleniu płuc o etiologii pneumokokowej wywołanemu przez serotypy zawarte w PCV13: Prato i wsp. (2018) zgłosili surową efektywność szczepionki na poziomie 38% (95% CI: -132; 89); nie podano wartości efektywności skorygowanej. W badaniu McLaughlin i wsp. (2018) skorygowana efektywność szczepionki przeciwko niebakteriemicznemu zapaleniu płuc o etiologii panumokokowej typu szczepionkowego, wynosiła 68% (95% CI: -6; 90) a w badaniu Heo 2022 - 41% (95% CI: -104; 83) dla wszystkich dorosłych w wieku ≥ 65 lat (Heo 2022).

W przeglądzie Berild 2020 wykazano skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu zapaleniu płuc wywołanemu przez serotypy szczepionkowe. Odnaleziono analizy *post-hoc* pochodzące 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, wobec czego autorzy przeglądu nie ocenili ich jakości i nie ekstrahowali z nich wyników. Analiza badań obserwacyjnych włączonych do przeglądu, 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. Wszystkie włączone badania zostały przeprowadzone w latach 2014-2016, w regionach, w których szczepionka PCV13 jest częścią rutynowego programu szczepień dzieci. Szczepionki przeciw pneumokokom konsekwentnie wykazały wyższą skuteczność wobec chorób inwazyjnych niż nieinwazyjnych, dlatego w sytuacji, gdy odsetek zapaleń płuc o charakterze bakteryjnym był wyższy w porównaniu z niebakteryjnymi, można było oczekiwać wyższej wartości ochronnej szczepionki.

6.3 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

6.3.1 Immunogenność szczepionki PCV20

Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat, niezaszczepionej w przeszłości przeciwko pneumokokom (Essink 2022, N=3 009, w tym N=1 012 w wieku ≥ 65 lat)

Populacja ogólna włączona do badania

W badaniu Essink 2022 pierwszorzędnym punktem końcowym było wykazanie nie gorszej (ang. *noninferiority*) odpowiedzi immunologicznej po podaniu szczepionki 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 geometrycznej średniej miana przeciwciał (GMT) w teście OPA dla danego serotypu o $>0,5$ w grupie badanej względem grupy kontrolnej.

W populacji pacjentów w wieku ≥ 60 lat w grupie szczepionej PCV20, kryterium *noninferiority* zostało spełnione dla wszystkich trzynastu wspólnych serotypów z PCV13 oraz dla 6 z 7 dodatkowych serotypów wspólnych ze szczepionką PPSV23 (niezawartych w PCV13). Wyjątkiem był serotyp 8, dla którego stosunek geometrycznych średnich miana przeciwciał w teście OPA w grupie pacjentów szczepionych PCV20, w porównaniu z grupą szczepioną PPSV23, wyniósł 0,55 (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 2022).

Wyniki analizy pozostałych punktów końcowych wskazują na podobną immunogenność szczepionki PCV20 względem PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat. Miesiąc po szczepieniu PCV20:

- wzrost OPA GMT względem poziomu wyjściowego był:
 - mniej niż 12 z 13 serotypów wspólnych z PCV13, przy czym istotną statystycznie różnicę odnotowano dla 8 z 13 serotypów,
 - statystycznie istotnie większy wobec 6 z 7 serotypów wspólnych z PPSV23, które nie są zawarte w PCV13 oraz statystycznie istotnie mniejszy wzrost OPA GMT wobec 1 z 7 wspólnych serotypów (serotyp 8),
- prawdopodobieństwo wystąpienia ≥ 4 -krotnego wzrostu geometrycznej średniej miana przeciwciał w teście OPA było:
 - istotnie statystycznie mniejsze wobec 6 z 13 serotypów oraz istotnie większe wobec 1 z 13 serotypów wspólnych z PCV13. Odsetek osób, u których wystąpił omawiany punkt końcowy nie różnił się pomiędzy pacjentami dla pozostałych 6 z 13 serotypów wspólnych z PCV13,
 - istotnie większy wobec 6 z 7 oraz istotnie mniejszy wobec 1 z 7 serotypów (serotyp 8) wspólnych z PPSV23.
- odsetek osób, u których wystąpiła geometryczna średnia miana przeciwciał w teście OPA $\geq$ dolna granica oznaczalności był:
 - istotnie statystycznie mniejszy wobec 4 z 13 serotypów wspólnych z PCV13. Dla pozostałych 9 z 13 serotypów wspólnych z PCV13 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy szczepionkami,
 - istotnie statystycznie większy wobec 6 z 7 serotypów wspólnych z PPSV23 i statystycznie istotnie mniejszy wobec 1 z 7 wspólnych serotypów (serotyp 8) (Essink 2022).

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 geometrycznych średnich przyrostów miana (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 w teście 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 jednym czynnikiem ryzyka zakażenia pneumokokami

Sponsor badania przeprowadził dodatkową analizę eksploracyjną, przygotowaną *ad-hoc* na prośbę Europejskiej Agencji Leków (EMA), w której oszacowano immunogenność szczepionki PCV20 w zależności od występowania czynników ryzyka w populacji włączonej do badania (EMA 2022, strona 52). Odsetek pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka

zakażenia pneumokokami w kohorcie w wieku ≥ 60 lat wyniósł 26,5% (758/2 855). 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 przeciwciał w teście OPA 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 przyjętym w przeszłości szczepieniem przeciwko pneumokokom: PPSV23, PCV13 lub PCV13 a następnie 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 geometrycznej średniej miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMT) 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 4 156,5 dla serotypu 22F. U osób zaszczepionych wcześniej PPSV23 wartości OPA GMT wyniosły od 31,1 dla serotypu 3 do 2 026,2 dla serotypu 33F. Wartości OPA GMT w grupie zaszczepionej wcześniej PCV13 i PPSV23 mieściły się w przedziale od 39,3 (serotyp 3) do 2 717,8 (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. Średni przyrost OPA GMT przeciwciał wobec 13 serotypów wspólnych z PCV13 po szczepieniu PCV20 wzrósł względem wartości początkowej:

- od 2,3-raza do 9,3-raza w grupie pacjentów zaszczepionych PCV13,
- od 1,8-raza do 12,6-raza w grupie pacjentów zaszczepionych PPSV23 (odpowiednio dla serotypów 33F i 6A),
- od 1,6-raza do 6,5-raza w grupie zaszczepionych PCV13 a następnie 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:

- o od 5,4-raza do 66,9-raza względem wartości początkowej (33F i 22F),
- od 1,8-raza do 11,1-raza (33F i 22F) w grupie zaszczepionych wcześniej PPSV23,
- od 1,8-raza do 9,8-raza (33F i 22F) w grupie zaszczepionej wcześniej PCV13 a następnie PPSV23.

Podobnie w populacji zaszczepionej wcześniej PCV13, odsetek osób ze średnim wzrostem miana przeciwciał w teście OPA 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%).

6.3.2 Efektywność szczepionki PCV20

W abstrakcie konferencyjnym Miles 2025 obserwowano zróżnicowaną populację Amerykańskich pacjentów w wieku ≥ 65 lat, leczonych w ramach programu *Medicare Fee-for-Service Insurance* (A+B) przez ≥ 1 rok przed datą indeksowania. Analizie poddano efektywność szczepionki (ang. *vaccine effectiveness*, VE) PCV20 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej (ICHp), wywołanej dowolnym serotypem (typu szczepionkowego i typu nieszczepionkowego), i zapaleniu płuc z dowolnej przyczyny (ACP). Oceniono bezwzględną różnicę w częstości występowania wszystkich przypadków ICHp i ACP w zależności od statusu szczepienia szczepionką PCV20. Do badania włączono łącznie 16 503 552 pacjentów, w tym 2 008 313 pacjentów zaszczepionych szczepionką PCV20 oraz 16 043 844 pacjentów nieprzyjmujących szczepionki PCV20. Po zastosowaniu dostosowania, charakterystyka pacjentów w obu grupach była dość dobrze zrównoważona.

Szczepienie za pomocą PCV20 wykazało skuteczność w grupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat w zakresie zapobiegania inwazyjnej chorobie pneumokokowej (ICHp), bez względu na serotyp, na poziomie 25,6% (95% CI: 19,5; 31,2) i zapaleniu płuc z dowolnej przyczyny (ACP) na poziomie 15,2% (95% CI: 14,6; 15,8) (Miles 2025). Skorygowana efektywność PCV20 przeciw inwazyjnej chorobie pneumokokowej spowodowanej dowolnym serotypem wyniosła 25,0% (95% CI: 15,4; 33,5) w grupie osób z obniżoną odpornością (IC), 22,6% (95% CI: 12,8; 31,3) wśród osób z chorobami przewlekłymi (CMC) oraz 33,8% (95% CI: 17,9; 46,6) wśród osób o niskim ryzyku zakażenia. Skorygowana efektywność PCV20 przeciw zapaleniu płuc z dowolnej przyczyny wyniosła 16,5% (95% CI: 15,7; 17,4), 14,6% (95% CI: 13,8; 15,5) i 17,3% (95% CI: 15,9; 18,7) odpowiednio w grupach pacjentów z obniżoną odpornością, posiadających choroby przewlekłe i o niskim ryzyku zakażenia (Miles 2025a).

Skorygowany współczynnik zapadalności (ang. *incidence rate*, IR) na 100 tys. osobooleat na ICHp i ACP, był mniejszy wśród osób zaszczepionych PCV20, w porównaniu do grupy osób niezaszczepionych (Miles 2025). Tą samą tendencję można zaobserwować w populacji zależnej od grupy ryzyka, tj. pacjenci zaszczepieni PCV20 posiadający obniżoną odporność, choroby przewlekłe i należący do grupy niskiego ryzyka zakażenia, mieli mniejszy współczynnik

zapadalności na IChP i ACP w porównaniu do pacjentów niezaszczepionych (Miles 2025a). W ciągu roku u osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat szczepienie PCV20 zapobiegło:

- 12,0 (95% CI: 8,0; 16,0) przypadkom inwazyjnej choroby pneumokokowej na 100 tys. osobolat w populacji ogólnej,
- 758,0 (95% CI: 664,2; 851,7) przypadkom zapalenia płuc z dowolnej przyczyny na 100 tys. osobolat w populacji ogólnej (Miles 2025a).

Uwzględnienie przypadków IChP wywołanych dowolnym serotypem wynikało z braku informacji na temat serotypów wywołujących chorobę w bazie *Medicare*, co odróżnia badanie Miles 2025 od badania CAPiTA, gdzie z kolei brano pod uwagę jedynie zachorowania wywołane serotypami szczepionkowymi. To może wiązać się z różnicą w osiągniętej efektywności szczepionki pomiędzy obydwoma badaniami. Należy również wspomnieć, że na wynik wskaźnika efektywności szczepienia może mieć wpływ pokrycie szczepionkowe, które w Stanach Zjednoczonych jest niższe dla PCV20 niż w Polsce.

6.3.3 Bezpieczeństwo szczepionki PCV20

Bezpieczeństwo PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat, niezaszczepionej w przeszłości przeciwko pneumokokom (Essink 2022, N=3 009 w wieku ≥ 60 lat, w tym N=1 012 w wieku ≥ 65 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 w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych. W trakcie 6-miesięcznej obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących 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 jednego miesiąca 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 reakcje miejscowe o łagodnym do umiarkowanego stopnia nasilenia (zaczerwienienia, opuchnięcia i bólu w miejscu iniekcji). Ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych w miejscu podania szczepionki nie różniło się istotnie pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących PCV20 a grupą PCV13. Najczęstszym był ból w miejscu podania szczepionki, który wystąpił u 55,4% osób zaszczepionych PCV20. Zaczerwienienie 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 niepożądanym był ból mięśni o jakiegokolwiek stopniu nasilenia, 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 w okresie jednego miesiąca 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% wśród pacjentów 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 jednego miesiąca 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-miesięcy 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 pacjentów otrzymującą 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 a następnie PPSV23.

Częstość uogólnionych zdarzeń niepożądanych (gorączki, zmęczenia, bólu głowy, bólu mięśni i bólu stawów) była podobna, zarówno w grupie pacjentów zaszczepionych PCV20, jak i grupie zaszczepionych PCV13 i grupie zaszczepionych PPSV23. Jedynym wyjątkiem był ból mięśni o jakiegokolwiek stopniu nasilenia, 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).

6.3.4 Skuteczność kliniczna szczepionki PCV13

Skuteczność PCV13 w populacji ogólnej badania CAPiTA (N=84 496)

W populacji ogólnej w wieku ≥ 65 lat skuteczność kliniczna szczepionki PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP) spowodowanego serotypami szczepionkowymi w analizie *per-protocol* wyniosła 45,6% (95% CI: 21,82; 62,49), a nieinwazyjnemu PZP spowodowanemu 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, 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 wystąpiło zaburzenie odporności bądź immunosupresja (N=82).

W badaniu 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 umiarkowanym ryzykiem (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 szczepionka 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 różniła 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 szczepionki 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 z umiarkowanym ryzykiem zakażenia 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 jakiejkolwiek 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 (VE) wraz z rosnącym wiekiem pacjenta. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu PZP wywołanemu przez serotypy szczepionkowe wynosiła 53% (95% CI: 24; 71) w grupie wiekowej 65-74 lat, 46% (95% CI: -4; 74) w grupie wiekowej 75-84 lat oraz -100% (95% CI: -1 156; 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 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 (Dbaibo 2013, Vermeiren 2013).

Skuteczność PCV13 w zależności od statusu immunologicznego, w ogólnej populacji badania CAPItA

W trakcie badania CAPItA, u 82 pacjentów wystąpienie PZP lub IChP o podłożu pneumokokowym, 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. punktom końcowym w populacji bez zaburzeń odporności, która była na poziomie odpowiadającym wynikom w ogólnej populacji z badania CAPItA (Bonten 2015).

6.3.5 Efektywność szczepienia PCV13

W kohortowym badaniu Hsiao 2025 wykazano, że szczepienie PCV13 wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem prawdopodobieństwa wystąpienia IChP wywołanej serotypami zawartymi w szczepionce ($OR_{skorygowany} = 0,386$; 95% CI: 0,233; 0,638), co odpowiadało

redukcji o 61,5% ryzyka wystąpienia IChP spowodowanej serotypami szczepionkowymi wśród osób zaszczepionych PCV13 w porównaniu z niezaszczepionymi. Szczepienie PCV13 wiązało się również ze zmniejszeniem szans wystąpienia IChP wywołanej serotypem 3, jednak nie osiągnęło to istotności statystycznej ($OR_{Skorygowany} = 0,537$; 95% CI: 0,281; 1,024; VE=46,3%). Warto zauważyć, że odsetek IChP spowodowanych serotypem 3 w badaniu konsekwentnie obejmował ponad połowę wszystkich przypadków IChP typu szczepionkowego, co było zgodne z obserwacjami, że serotyp 3 pozostaje trwałą przyczyną IChP pomimo tendencji spadkowej w występowaniu większości serotypów szczepionkowych od czasu wprowadzenia PCV13. W analizach *post-hoc* stwierdzono, że szczepienie PCV13 zmniejszało szanse wystąpienia IChP wywołanej wszystkimi serotypami szczepionkowymi z wyłączeniem serotypu 3 o 80,3% ($OR_{ASkorygowany} = 0,197$; 95% CI: 0,088; 0,440). W analizach podgrup oszacowano, że skuteczność szczepionki PCV13 przeciwko serotypom PCV13 była w przybliżeniu taka sama wśród osób w wieku ≥ 75 lat (VE=63,6%; 95% CI: 42,2; 77,1) w porównaniu z osobami w wieku od 65 do < 75 lat (VE=55,6%; 95% CI: -6,7; 81,5). Jednym z głównych ograniczeń badania Hsiao 2025 jest to, że analizie została poddana stosunkowo niewielka liczba przypadków serotypowanych, a stosunkowo duża liczba osób zaszczepionych w czasie, co ogranicza precyzję szacunków. Nie były dostępne również wystarczające dane, aby stworzyć precyzyjny wskaźnik zwiększonego ryzyka IChP i konieczne było wykorzystanie stosunkowo prymitywnej metody wykluczania członków KPNC, którzy mieli potwierdzoną historię otrzymywania szczepionki PPV23 przed 65. rokiem życia. W rezultacie mogło dojść do błędu klasyfikacji, ponieważ osoby o wyższym ryzyku, które nie otrzymały PPV23 przed 65. rokiem życia, ale w innych okolicznościach zostałyby uznane za osoby z grupy podwyższonego ryzyka, mogły zostać błędnie włączone do populacji badawczej (Hsiao 2025).

Badanie Kobayashi 2023 było badaniem kohortowym, w ramach którego przeanalizowano dane dotyczące 24 121 625 beneficjentów programu *Medicare*, spośród których 936 185 (20,5%) otrzymało szczepionkę PCV13, a 10 646 220 (79,5%) nie otrzymało żadnej szczepionki przeciwko pneumokokom. Beneficjentów podzielono na 4 wzajemnie wykluczające się grupy ryzyka zdefiniowane na podstawie zaleceń ACIP: (1) osoby z osłabieniem funkcjonowania układu odpornościowego (ang. *immunocompromising conditions*, IC), (2) osoby z przewlekłymi schorzeniami (ang. *chronic medical conditions*, CMC), (3) osoby z IC i CMC (IC + CMC) oraz (4) osoby z niskim ryzykiem. Skuteczność szczepionki PCV13 wobec zapobiegania hospitalizacji z powodu zapalenia płuc wynosiła 6,7% (95% CI: 5,9; 7,5) i była niższa w starszych grupach wiekowych, chociaż przedziały ufności nakładały się na siebie. Ogólne oszacowanie było podobne do skuteczności PCV13 wynoszącej 5,1% (95% CI: -5,1; 14,2) przeciwko pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc, który zgłoszono w badaniu CAPITA. Skuteczność szczepionki była wyższa u osób o niskim ryzyku zakażenia w porównaniu z osobami z IC lub CMC: 15,1% (95% CI: 12,2; 18,1) u dorosłych z niskim ryzykiem zakażenia w porównaniu z 5,8% (95% CI: 5,0; 6,7) u dorosłych z IC i CMC. Skuteczność szczepionki PCV13 wobec zapobiegania występowaniu zapalenia płuc niezwiązanego z opieką zdrowotną (4,7%; 95% CI, 3,9%-5,6%) i płatowego zapalenia płuc (ang. *lobar pneumonia*, LP) (5,8%; 95% CI: 2,6; 8,9) były porównywalne z VE w stosunku do hospitalizowanego zapalenia płuc (Kobayashi 2023).

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 jakiejkolwiek 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.

6.4 Wyniki innych analiz

6.4.1 Badania wtórne

6.4.1.1 Skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki PCV20

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dwudziestowalentnej szczepionki przeciw pneumokokom (PCV20, Prevenar 20®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65. roku życia zidentyfikowano badanie wtórne niespełniające kryteriów włączenia do analizy: Sewell 2023 oraz analizę wtórną danych dotyczących bezpieczeństwa szczepionki PCV20: Oliveria 2025.

6.4.1.1.1 Sewell 2023

Celem badania wtórnego Sewell 2023 był przegląd aktualnego piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa PCV20 u osób w podeszłym wieku oraz podsumowanie aktualnych zaleceń dotyczących stosowania w tej populacji pacjentów.

W wyniku systematycznego przeglądu bazy PubMed, do włączenia wybrano dwa 2 kontrolowane badania RCT, oceniające immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki PCV20 u osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych, jedno w populacji wcześniej zaszczepionej PPSV23 i jedno w populacji wcześniej nieszczepionej. W obu badaniach wykazano, że PCV20 wywołał silną odpowiedź immunologiczną miesiąc po szczepieniu. Oba badania miały podobną konstrukcję i oceniały zbliżone punkty końcowe a także były porównywalne z wynikami wcześniejszych badań dotyczących szczepionki PCV13.

- Essink 2022

Pierwszym badaniem włączonym do przeglądu było badanie Essink i wsp. (2022), opisane w zasadniczej części analizy. W badaniu oceniono immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki PCV20 u dorosłych, którzy nie byli wcześniej szczepieni przeciwko pneumokokom w trzech grupach wiekowych: 18-49 lat, 50-59 lat oraz 60 lat i starszych. Omówione wyniki były specyficzne dla populacji w wieku 60 lat i starszych, co jest zgodne z interwencją wnioskowaną zawartą w niniejszej analizie. Badacze stwierdzili, że wszystkie 20 serotypów wywołało silną odpowiedź immunologiczną miesiąc po szczepieniu, co widać po znacznym wzroście OPA GMT od wartości wyjściowych. Porównując pojedyncze szczepienie szczepionką PCV20 z szczepionką PCV13 + PPSV23, kryteria równoważności zostały spełnione dla wszystkich 13 dopasowanych serotypów z szczepionką PCV13 i 6 z 7 dopasowanych serotypów z szczepionką PPSV23. Podobne odsetki pacjentów miały ponad czterokrotny wzrost miana przeciwciał i miana większe niż LLOQ miesiąc po szczepieniu dla wszystkich serotypów przy porównaniu szczepionki PCV20 z szczepionką PCV13 + PPSV23. Profil bezpieczeństwa szczepionki PCV20 był podobny do profilu bezpieczeństwa szczepionek porównawczych i ogólnie dobrze tolerowany. Ból w miejscu wstrzyknięcia i ból mięśni były najczęściej zgłaszanymi

reakcjami związanymi ze szczepieniem i miały charakter łagodny do umiarkowanego. Na podstawie wyników w populacji osób wcześniej nieszczepionych można uznać, że szczepionka PCV20 u osób w wieku 60 lat i starszych była dobrze tolerowana i wywołała silną odpowiedź immunologiczną porównywalną ze szczepionką PCV13 i PPSV23.

- Cannon 2021

Cannon i wsp. (2021) przeprowadzili badanie w celu określenia immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki PCV20 u osób w wieku 65 lat i starszych, które były wcześniej szczepione przeciwko pneumokokom. Miana wyjściowe wykazały, że szczepionka skoniugowana (PCV13) zapewniła silniejszą odpowiedź immunologiczną dla serotypów pokrywających się z PPSV23, zgodnie z oczekiwaniami, biorąc pod uwagę różnice w sposobie wytwarzania odporności przez szczepionki skoniugowane i polisacharydowe. Wszystkie osoby zaszczepione szczepionką PCV20, niezależnie od wcześniejszej historii szczepień przeciwko pneumokokom, wykazywały wyższe miana przeciwciał w teście OPA. Największy wzrost miana przeciwciał (GMFR) zaobserwowano u siedmiu dopasowanych serotypów z PPSV23 u osób wcześniej szczepionych wyłącznie szczepionką PCV13. Było to oczekiwane, biorąc pod uwagę fakt, że osoby te nie miały kontaktu z tymi siedmioma dopasowanymi serotypami, które nie były uwzględnione w ich poprzednim szczepieniu szczepionką PCV13. Ponad 50% uczestników miało miana przeciwciał mierzone w teście OPA dla wszystkich serotypów wyższe niż LLOQ, a u wielu osób miana te sięgały 90-100%. Zgodnie z oczekiwaniami, na podstawie wcześniejszych danych dotyczących szczepionek przeciw pneumokokom, rozszerzona formuła szczepionki PCV20 była dobrze tolerowana. Odsetek zgłaszanych działań niepożądanych był podobny po szczepieniu szczepionką PCV20 w każdej z trzech grup i porównywalny z tym zgłaszanym u osób szczepionych szczepionkami PCV13 i PPSV23 w trakcie badania. W populacji osób powyżej 65. roku życia, uprzednio zaszczepionych, rozszerzenie serotypów ochronnych w skoniugowanej szczepionce przeciw pneumokokom wywołało silną odpowiedź immunologiczną przy braku istotnych obaw dotyczących bezpieczeństwa, co uzasadnia ponowne szczepienie szczepionką PCV20.

6.4.1.1.2 Oliveria 2025

Celem badania Oliveira 2025 była ocena zgłoszeń zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse event*, AE) po przyjęciu szczepionki PCV20 u dorosłych w wieku ≥ 19 lat do Systemu Zgłaszania Niepożądanych Odczynów Poszczepiennych (VAERS). Przeanalizowano profil bezpieczeństwa po zastosowaniu szczepionki PCV20 u osób dorosłych zaszczepionych od 20 października 2021 r. do 31 grudnia 2023 r., według grup wiekowych (19-64 lata, ≥ 65 lat), płci, stopnia zaawansowania, czasu od szczepienia do wystąpienia objawów oraz najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych. Działania niepożądane oraz związane z nimi objawy i symptomy, a także – jeśli były dostępne – rozpoznania lekarskie, były kodowane przy użyciu Medycznego Słownika Działań Regulacyjnych (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA). Zastosowano cztery metody analizy danych:

- automatyczną analizę danych VAERS,
- przegląd kliniczny zgłoszeń dot. zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*, AESI), takich jak anafilaksja, drgawki i zespół Guillaina-Barrégo (ang. *Guillain-Barré syndrome*, GBS),

- empiryczną eksplorację danych bayesowskich w celu oceny nieproporcjonalnego raportowania w porównaniu z zdarzeniami niepożądanymi po innych szczepionkach w bazie danych VAERS,
- surowe wskaźniki raportowania dla wybranych AESI (tj. GBS) z wykorzystaniem dawek PCV20 dystrybuowanych w Stanach Zjednoczonych w latach 2022 i 2023.

W okresie objętym badaniem Oliveria 2025, w systemie VAERS pojawiło się łącznie 1 976 zgłoszeń dotyczących bezpieczeństwa PCV20 u dorosłych w wieku ≥ 19 lat (w grupie wiekowej 19-64 i ≥ 65 lat). Mediana wieku wynosiła 54 lata (IQR=45, 60) dla grupy wiekowej 19-64 lata i 69 lat (IQR=66, 75) dla ≥ 65 lat. W większości doniesień (1 428; 72,3%) pacjentką była kobieta (Oliveria 2025).

Szczegółowa charakterystyka populacji pacjentów z badania Oliveria 2025, z podziałem na dwie grupy wiekowe, została przedstawiona w Tab. 110.

Tab. 110. Charakterystyka zgłoszeń po zastosowaniu szczepionki PCV20 w Systemie Zgłaszania Niepożądanych Odczynów Poszczepiennych (VAERS), zebrane od października 2021 roku do grudnia 2023 roku (Oliveria 2025).

Parametry	Pacjenci w wieku 19-64 lat, n (%)	Pacjenci w wieku ≥ 65 lat, n (%)	Populacja ogólna, n (%)
Łączna liczba raportów	798	1 178	1 976
Płeć, n (%)			
Kobiety	582 (72,9%)	846 (71,8%)	1 428 (72,3%)
Mężczyźni	212 (26,6%)	330 (28,0%)	542 (27,4%)
Nieznana	4 (0,5%)	2 (0,2%)	6 (0,3%)
Wiek, mediana [IQR] w latach	54 [45, 60]	69 [66, 75]	65 [56, 70]
Mediana interwału wystąpienia objawów [IQR], w dniach	1 [0, 2]	1 [0, 2]	1 [0, 1]
Rasa/pochodzenie etniczne, n (%)			
Osoby rasy białej, niebędące Latynosami	280 (35,1%)	487 (41,3%)	767 (38,8%)
Osoby pochodzenia latynoskiego/hiszpańskojęzycznego*	89 (11,5%)	89 (7,6%)	178 (9,0%)
Osoby rasy czarnej, niebędące Latynosami	49 (6,1%)	37 (3,1%)	86 (4,4%)
Osoby rasy azjatyckiej, niebędące Latynosami	26 (3,3%)	41 (3,5%)	67 (3,4%)
Osoby rasy mieszanej, niebędące Latynosami	9 (1,1%)	5 (0,4%)	14 (0,7%)
Osoby rasy indiańskiej lub rdzennych mieszkańców Alaski, niebędące Latynosami	3 (0,4%)	4 (0,3%)	7 (0,4%)
Osoby innej rasy, niebędące Latynosami	12 (1,5%)	6 (0,5%)	18 (0,9%)
Nieraportowana rasa	330 (41,4%)	507 (43,0%)	837 (42,4%)

* Do kategorii osób pochodzenia latynoskiego/hiszpańskojęzycznego zaliczono osoby pochodzenia latynoskiego oraz osoby, dla których nie podano informacji o rasie.

Terminy preferowane według słownika MedDRA

W okresie objętym badaniem, w systemie VAERS zidentyfikowano łącznie 1 976 zgłoszeń po zastosowaniu szczepionki PCV20 u dorosłych w wieku ≥ 19 lat (19-64 i ≥ 65 lat). Spośród wszystkich zgłoszeń 798 (40%) dotyczyło osób w wieku od 19 do 64 lat, z czego 49 (6%) zgłoszeń dotyczyło ciężkich zdarzeń (dwa zgłoszenia zgonu); 1 178 (60%) zgłoszeń dotyczyło osób w wieku ≥ 65 lat, w tym 70 (6%) zgłoszeń dotyczyło ciężkich zdarzeń (dziewięć zgłoszeń zgonu). W obu grupach wiekowych najwięcej zgłoszeń wystąpiło po podaniu samego PCV20: 438 (55%) dla osób w wieku 19-64 lat i 711 (60%) dla osób w wieku ≥ 65 lat. Z uwagi na populację wnioskowaną, poniżej przedstawiono wyniki jedynie dla populacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat (Tab. 111).

Najczęściej zgłaszanymi terminami preferowanymi wg słownika MedDRA u osób w wieku ≥ 65 lat wśród nieciężkich zgłoszeń były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (412, 37%), ból (166, 15%) i rumień (157, 14%). Wśród zgłoszeń o ciężkim przebiegu najczęściej raportowano ból (14, 20%), osłabienie (13, 19%), zaburzenia chodu (11, 16%) i GBS (11, 16%) (Oliveria 2025).

Tab. 111. Najczęściej zgłaszane terminy preferowane wg słownika MedDRA wśród zgłoszeń dot. zdarzeń nieciężkich (n=1 108), ciężkich (n=70) oraz zgłoszeń ogółem (n=1 178) po zastosowaniu szczepionki PCV20 u osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat w Systemie Zgłaszania Niepożądanych Odczynów Poszczepiennych (VAERS), zebrane od października 2021 roku do grudnia 2023 roku (Oliveria 2025).

Termin preferowany wg MedDRA*	Zgłoszenia nieciężkie, n (%)	Termin preferowany wg MedDRA	Zgłoszenia ciężkie, n (%)	Termin preferowany wg MedDRA	Zgłoszenia ogółem, n (%)
Grupa reakcji w miejscu wstrzyknięcia^	412 (37%)	Ból	14 (20%)	Grupa reakcji w miejscu wstrzyknięcia^	417 (35%)
Ból	166 (15%)	Oslabienie	13 (19%)	Ból	180 (15%)
Rumień	157 (14%)	Zaburzenia chodu	11 (16%)	Ból kończyny	162 (14%)
Ból kończyny	156 (14%)	Zespół Buillaina-Barrego	11 (16%)	Rumień	158 (13%)
Gorączka	127 (12%)	Duszność	8 (11%)	Gorączka	135 (12%)
Obrzęk obwodowy	101 (9%)	Zmęczenie	8 (11%)	Obrzęk obwodowy	103 (9%)
Wysypka	98 (9%)	Gorączka	8 (11%)	Wysypka	99 (8%)
Zmęczenie	88 (8%)	Ból w klatce piersiowej	7 (10%)	Zmęczenie	96 (8%)
Ból głowy	84 (8%)	Śmierć	7 (10%)	Ból głowy	88 (7%)
Świąd	78 (7%)	Dysfagia	7 (10%)	Świąd	78 (7%)

* Do jednego raportu można przypisać więcej niż jeden termin preferowany wg słownika MedDRA (tj. nie wykluczają się wzajemnie). Terminy preferowane nie są diagnozami potwierdzonymi medycznie. ^ Grupa reakcji w miejscu wstrzyknięcia, która może obejmować dowolne z poniższych: rumień w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ciepło w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, reakcja miejscowa, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia, pęcherzyki w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, guz w miejscu wstrzyknięcia, rumień, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, pęcherz, wysypka pęcherzykowa, wysypka grudkowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka swędząca.

Zgłoszenia dot. ciężkich zdarzeń niepożądanych nieprowadzących do zgonu

Odnotowano łącznie 108 (5,5%) zgłoszeń dot. ciężkich zdarzeń niepożądanych nieprowadzących do zgonu: 47 (5,9%) u dorosłych w wieku 19-64 lat i 61 (5,2%) u dorosłych w wieku ≥ 65 lat. U osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi według kategorii Klasy układów i narządów (ang. *System Organ Classes*, SOC) były zaburzenia układu nerwowego (20, 33%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (8, 13%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (8, 13%) oraz zaburzenia naczyniowe (8, 13%) (Tab. 112).

Tab. 112. Główne kategorie zdarzeń (wg SOC) wśród zgłoszeń dot. zdarzeń ciężkich zdarzeń niepożądanych nieprowadzących do zgonu po zastosowaniu szczepionki PCV20 u osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat w Systemie Zgłaszania Niepożądanych Odczynów Poszczepiennych (VAERS), zebrane od października 2021 roku do grudnia 2023 roku (Oliveria 2025).

Kategoria diagnostyczna, wg SOC	Pacjenci w wieku ≥ 65 lat (n=61), n (%)
Zaburzenia układu nerwowego	20 (33%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	8 (13%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	8 (13%)
Zaburzenia naczyniowe	8 (13%)
Zakażenia pasożytnicze	5 (8%)
Zaburzenia serca	5 (8%)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	4 (7%)
Inne	3 (5%) *

* Zawiera po jednym raporcie z kategorii: złamanie nadgarstka, zapalenie pęcherza moczowego i biegunka.

Zgłoszenia dot. zgonów

Zidentyfikowano 11 zgłoszeń dot. zgonów po podaniu szczepionki PCV20. Osiem z nich miało udokumentowaną przyczynę zgonu lub informacje dotyczące stanu zdrowia pacjenta, dwa zgłoszenia występowały u osób w wieku od 19 do 64 lat, a sześć u osób w wieku ≥ 65 lat. Trzy doniesienia dot. osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat nie określały wieku ani okoliczności zgonu.

Udokumentowana przyczyna zgonu lub stan chorobowy po zastosowaniu szczepionki PCV20 u osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat w Systemie Zgłaszania Niepożądanych Odczynów Poszczepiennych (VAERS), zebrane od października 2021 roku do grudnia 2023 roku:

- zatrzymanie akcji serca z powodu nadciśnienia tętniczego (n=1),
- nowotwór złośliwy i ostry wrzód żołądka (n=1),
- krwotok śródczaszkowy (n=1),
- choroby układu krążenia (n=1),
- przyczyna zgonu nieznana, ale pacjent doznał udaru niedokrwinnego w czasie śmierci (n=1),
- przyczyna zgonu nieznana, ale wystąpił krwotok z przewodu pokarmowego, zmniejszenie apetytu, biegunka w czasie śmierci (n=1) (Oliveria 2025).

Zgłoszenia dot. zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu

Wśród zgłoszeń dot. zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*, AESI) zidentyfikowano dwa doniesienia o możliwej anafilaksji, ale nie było wystarczających informacji, aby ustalić, czy spełniają one definicję przypadku *Brighton Collaboration* dla anafilaksji.

Zidentyfikowano 20 zgłoszeń GBS, z których 11 spełniało definicję przypadku wg *Brighton Collaboration*. Spośród 11 zweryfikowanych doniesień, siedem przypadków dotyczyło kobiet, a czterech mężczyzn. Mediana wieku pacjentów, u których wystąpiło GBS wynosiła 66 lat (zakres 46-79) a mediana odstępu między wystąpieniem objawów 14 dni (zakres 0-23 dni). Jeden pacjent miał zakażenie norowirusem 1-2 dni przed wystąpieniem objawów neurologicznych.

Po zastosowaniu PCV20 zgłoszono także dziesięć przypadków napadów padaczkowych: siedem u mężczyzn i trzy u kobiet. Cztery z nich dotyczyły osób dorosłych w wieku od 19 do 64 lat, a sześć osób dorosłych w wieku ≥ 65 lat.

6.4.1.2 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 (1 108/3 898, 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. 113). 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: 6,7; 76,9).

Tab. 113. 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). PZP - pozaszpitalne zapalenie płuc.

6.4.2 Badania pierwotne

6.4.2.1 Skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki PCV20

Podczas przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano badanie randomizowane, podwójnie zaślepię, fazy III, dotyczące immunogenności i bezpieczeństwa 20-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom u dorosłych ≥ 60 roku życia w Japonii, Korei Południowej i na Tajwanie: Haranaka 2024. Projekt badania był wzorowany na kluczowym badaniu fazy III z udziałem osób dorosłych, które wcześniej nie otrzymały szczepionki przeciwko pneumokokom, w programie klinicznym dla dorosłych PCV20, który obejmował kohortę dorosłych ≥ 60 roku życia: Essink 2023, opisanym w zasadniczej części analizy.

Metodologia

Do badania kwalifikowali się pacjenci ≥ 60 . roku życia z Japonii, Korei Południowej lub Tajwanu, w tym osoby ze stabilną chorobą przewlekłą. Tylko w japońskich ośrodkach wymagane było, aby pacjenci w wieku 60-64 lat mieli wcześniej istniejącą stabilną chorobę powodującą podwyższone ryzyko wystąpienia choroby pneumokokowej (np. cukrzyca, przewlekła choroba serca, przewlekła choroba płuc, przewlekła choroba nerek i przewlekła choroba wątroby). Kluczowymi kryteriami wykluczenia dla wszystkich ośrodków były niektóre poważne ciężkie choroby przewlekłe, niedobór odporności lub immunosupresja, asplenia, historia potwierdzonej mikrobiologicznie inwazyjnej choroby pneumokokowej lub wcześniejsze szczepienie szczepionką przeciwko pneumokokom.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup podzielonych według wieku: 60-64 lata i ≥ 65 lat. Pacjenci w grupie, której przepisano szczepionkę PCV20/placebo zostali zaszczepieni PCV20, a następnie solą fizjologiczną w czasie jednego

miesiąca po pierwszym szczepieniu; pacjenci z grupy PCV13/PPSV23 zostali najpierw zaszczepieni PCV13, a następnie PPSV23 miesiąc później. Wszystkie szczepionki podawano w dawkach 0,5 ml do mięśnia naramiennego.

Opis populacji

Ogółem zrandomizowano 1 425 pacjentów; 1 421 pacjentów włączono do populacji bezpieczeństwa a 1 391 pacjentów ukończyło badanie. Spośród pacjentów w populacji bezpieczeństwa 44,2%, 50,6% i 5,2% było odpowiednio w wieku 60-64 lata, 65-74 i ≥ 75 lat. Odsetek pacjentów, którzy byli mężczyznami (67,3%) lub mieli co najmniej 65 lat (73,1%) był wyższy w Japonii niż w Korei Południowej (odpowiednio 34,7% i 19,2%) i na Tajwanie (odpowiednio 45,8% i 49,2%). Odsetek pacjentów w wieku ≥ 65 . lat był wyższy w Japonii (73,1%) w porównaniu z Koreą (19,2%) i Tajwanem (49,2%). Ogólnie rzecz biorąc, 43,9% uczestników miało ≥ 1 czynnik ryzyka związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia poważnej choroby pneumokokowej. Najczęstszymi czynnikami ryzyka były cukrzyca (25,1%) i palenie tytoniu (11,8%).

Opis punktów końcowych

Pierwszorzędowe punkt końcowe dot. immunogenności polegały na wykazaniu równoważności (ang. *noninferiority*) odpowiedzi immunologicznej PCV20 w porównaniu z PCV13 dla 13 dopasowanych serotypów oraz z PPSV23 dla 7 dodatkowych serotypów. Cele te oceniano przy użyciu geometrycznych średnich mian przeciwciał (GMT) w teście opsonofagocytarnym (OPA) miesiąc po każdym szczepieniu. Drugorzędowe punkty końcowe dot. immunogenności obejmowały ocenę OPA GMT po szczepieniu, geometryczny średni przyrost miana (GMFR) przed szczepieniem i do jednego miesiąca po szczepieniu, odsetek uczestników z ≥ 4 -krotnym wzrostem geometrycznej średniej miana w teście OPA przed szczepieniem i do jednego miesiąca po szczepieniu oraz odsetek pacjentów z mianem przeciwciał w teście OPA większym lub równym dolnej granicy oznaczalności (LLOQ) po szczepieniu.

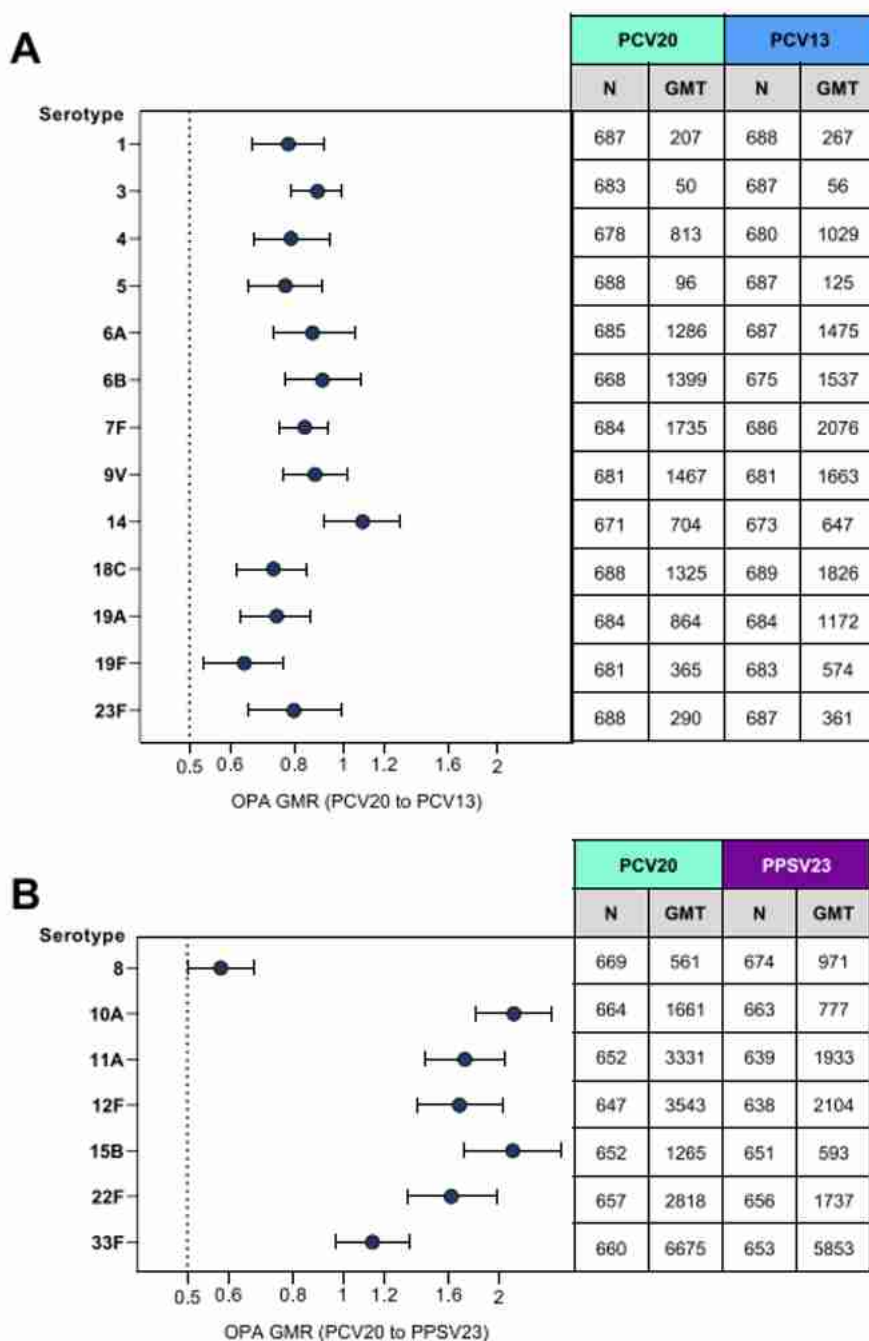
Głównym celem badania było opisanie bezpieczeństwa stosowania PCV20 u dorosłych ≥ 60 . roku życia w Japonii, Korei Południowej i na Tajwanie. Punkty końcowe bezpieczeństwa obejmowały odsetek uczestników doświadczających zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, natychmiastowych zdarzeń niepożądanych, reakcji w miejscu iniekcji przez 10 dni po szczepieniu (zaczerwienienie, obrzęk i ból w miejscu wstrzyknięcia).

Wyniki

- Immunogenność PCV20

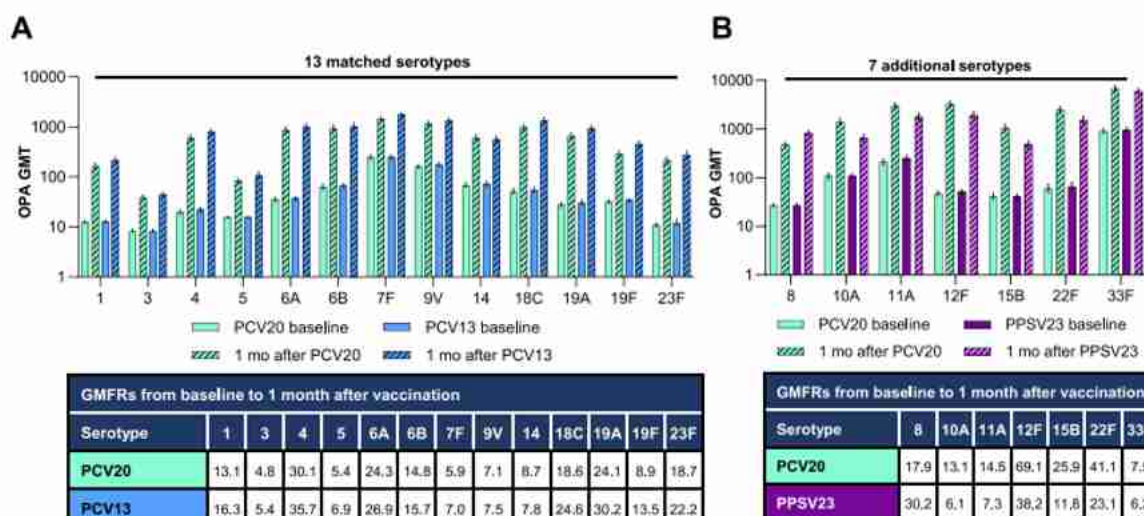
Miesiąc po szczepieniu równoważność PCV20 w stosunku do PCV13 na podstawie geometrycznej średniej miana przeciwciał (GMT) w teście opsonofagocytarnym (OPA) została osiągnięta dla wszystkich 13 dopasowanych serotypów. Równoważność PCV20 w stosunku do PPSV23 na podstawie OPA GMT na miesiąc po szczepieniu została osiągnięta dla 6 z 7 dodatkowych serotypów (Ryc. 17). Stosunek geometrycznych średnich mian przeciwciał (GMR) pomiędzy PCV20 a PPSV23 dla serotypu 8 wynosił 0,58 (95% CI: 0,50; 0,67), co nie spełniało statystycznego kryterium równoważności (niższa granica dwustronnego 95% przedziału ufności $>0,5$).

Ryc. 17 Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: stosunek geometrycznych średnich miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMR), wobec serotypów wspólnych z PCV13 (A) i PPSV23, (B) miesiąc po szczepieniu (Haranaka 2024).



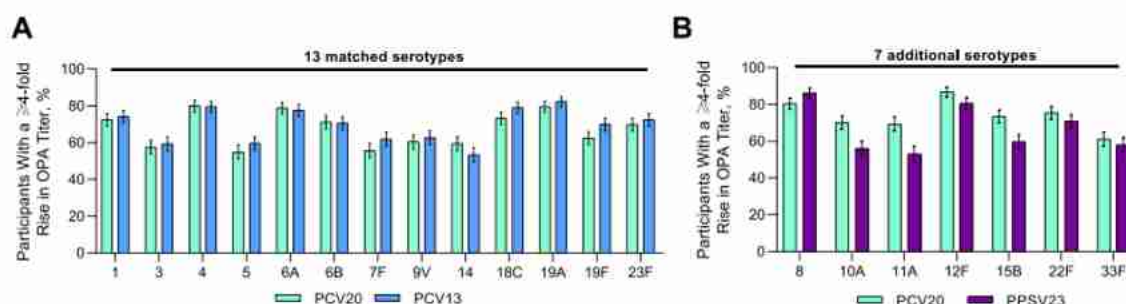
Znaczny wzrost wartości OPA GMT od początku badania do miesiąca po szczepieniu zaobserwowano we wszystkich dopasowanych serotypach, zarówno w grupach pacjentów otrzymujących PCV20, jak i PCV13/PPSV23, przy czym GMFR wynosił od 4,8 (serotyp 3) do 30,1 (serotyp 4) w grupie PCV20. Podobną tendencję wzrostową wartości OPA GMT miesiąc po szczepieniu zaobserwowano w grupie PCV20, jak i PCV13/PPSV23 dla wszystkich 7 dodatkowych serotypów, z GMFR przed szczepieniem i miesiąc po szczepieniu w zakresie od 7,5 (serotyp 33F) do 69,1 (serotyp 12F) w grupie PCV20 i 17,9 dla serotypu 8 (Ryc. 18).

Ryc. 18 Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: stosunek geometrycznych średnich miana przeciwciał (GMT) oraz geometryczne średnie przyrosty (GMFR), wobec serotypów wspólnych z PCV13 (A) i PPSV23 (B) miesiąc po szczepieniu (Haranaka 2024).



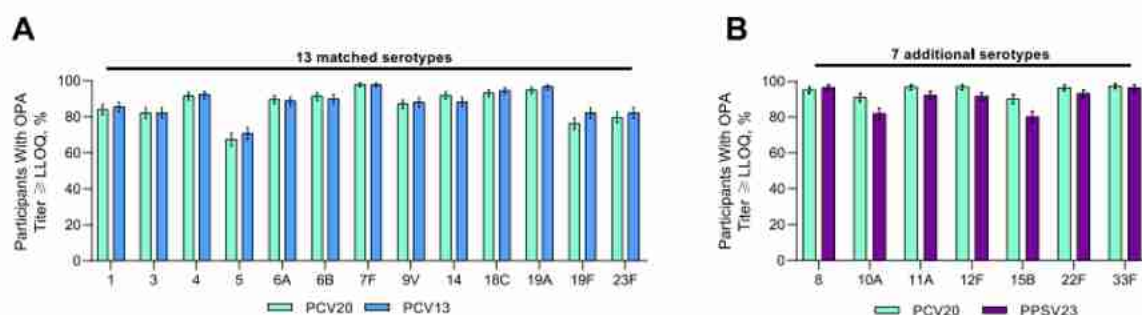
Odsetek pacjentów z ≥ 4 -krotnym wzrostem geometrycznej średniej miana przeciwciał w teście OPA przed szczepieniem i miesiąc po szczepieniu lub mianem przeciwciał w teście OPA $\geq$ LLOQ przed lub miesiąc po szczepieniu był podobny w grupach pacjentów otrzymujących PCV20 i PCV13/PPSV23. Odsetek pacjentów przyjmujących PCV20 z ≥ 4 -krotnym wzrostem geometrycznej średniej miana przeciwciał w teście OPA przed i miesiąc po szczepieniu wahał się od 61,1% (serotyp 33F) do 86,9% (serotyp 12F) dla 7 dodatkowych serotypów i wynosił 80,5% dla serotypu 8 (Ryc. 19). Odsetek biorców PCV20 z ≥ 4 -krotnym wzrostem geometrycznej średniej miana przeciwciał w teście OPA przed szczepieniem i miesiąc po szczepieniu był znacznie wyższy niż odsetek zgłoszony u biorców PCV13 dla wszystkich 7 dodatkowych serotypów.

Ryc. 19 Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ≥ 4 -krotny wzrost geometrycznej średniej miana przeciwciał w teście OPA od momentu przed szczepieniem do miesiąca po szczepieniu, wobec serotypów wspólnych z PCV13 (A) i PPSV23 (B) miesiąc po szczepieniu (Haranaka 2024).



Odsetek uczestników, u których miano przeciwciał w teście OPA $\geq$ LLOQ na miesiąc po szczepieniu wahał się od 90,2% (serotyp 15B) do 97,4% (serotyp 33F) i wynosił 95,2% dla serotypu 8 (Ryc. 20).

Ryc. 20 Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: odsetek pacjentów, u których zaobserwowano geometryczne średnie miana przeciwciał w teście OPA równe lub wyższe od dolnej granicy oznaczalności (LLOQ) miesiąc po szczepieniu, wobec serotypów wspólnych z PCV13 (A) i PPSV23 (B) (Haranaka 2024).



• Bezpieczeństwo

Częstość występowania i maksymalne nasilenie reakcji w miejscu wstrzyknięcia w ciągu 10 dni po pierwszym szczepieniu były podobne w przypadku PCV20 i PCV13. Ból w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej zgłaszaną reakcją miejscową, a większość reakcji miejscowych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Częstość i nasilenie zdarzeń ogólnoustrojowych w ciągu 7 dni po szczepieniu były również podobne między grupami pacjentów przyjmujących PCV20 i PCV13, przy czym większość zdarzeń miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami ogólnoustrojowymi były zmęczenie i bóle mięśni. Gorączkę w ciągu 7 dni po szczepieniu (temperatura $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) odnotowano u 0,1% i 0,6% pacjentów, którzy otrzymali odpowiednio PCV20 i PCV13.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w okresie do miesiąca po pierwszym szczepieniu była podobna w przypadku pacjentów otrzymujących szczepionkę PCV20 i PCV13. Zdarzenia niepożądane uznane przez badacza za związane ze szczepieniem były rzadko zgłaszane, zarówno w przypadku PCV20, jak i PCV13. Ponadto częstość występowania natychmiastowych lub poważnych zdarzeń niepożądanych była niska w obu grupach. W ciągu miesiąca od szczepienia ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u $\leq 0,6\%$ pacjentów. Spośród nich 2 zdarzenia u jednego pacjenta, który otrzymał PCV13/PPSV23 (gorączka i pokrzywka), zostały uznane przez badacza za związane ze szczepieniem; oba zdarzenia wystąpiły w ciągu miesiąca po szczepieniu PCV13. Nie uznano, że ciężkie zdarzenia niepożądane są związane z PCV20.

Wycofanie się z badania z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 6 (0,8%) i 4 (0,6%) pacjentów z grup otrzymujących PCV20 i PCV13/PPSV23. W trakcie badania nie zgłoszono żadnych zgonów.

Tab. 114. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13/PPSV23 u osób w wieku ≥60 lat (populacja bezpieczeństwa) (Haranaka 2024).

Punkt końcowy	PCV20/placebo (N=711* / 695^)	PCV13/PPSV23 (N=710* / 699^)
W okresie do 1 miesiąca obserwacji po szczepieniu PCV20 lub PCV13		
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, n (%)	40 (5,6%)	42 (5,9%)
Natychmiastowe zdarzenia niepożądane, n (%)	0 (0%)	1 (0,1%)
Zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem, n (%)	15 (2,1%)	8 (1,1%)
Poważne zdarzenia niepożądane, n (%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	3 (0,4%)	4 (0,6%)
W okresie do 1 miesiąca obserwacji po szczepieniu solą fizjologiczną (placebo) lub PPSV23		
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, n (%)	26 (3,7%)	33 (4,7%)
Natychmiastowe zdarzenia niepożądane, n (%)	1 (0,1%)	2 (0,3%)
Zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem, n (%)	3 (0,4%)	14 (2,0%)
Poważne zdarzenia niepożądane, n (%)	3 (0,4%)	3 (0,4%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	4 (0,6%)	3 (0,4%)

* Liczba uczestników włączonych do populacji bezpieczeństwa; mianownik używany w obliczeniach procentowych zdarzeń niepożądanych zgłaszanych do 1 miesiąca po szczepieniu szczepionką PCV20 lub PCV13 lub w trakcie badania. ^ Liczba uczestników włączonych do populacji bezpieczeństwa; mianownik używany w obliczeniach procentowych zdarzeń niepożądanych zgłaszanych do 1 miesiąca po podaniu roztworu soli fizjologicznej lub szczepionki PPSV23.

6.4.2.2 Skuteczność szczepionki PCV13

6.4.2.2.1 Lewnard 2021

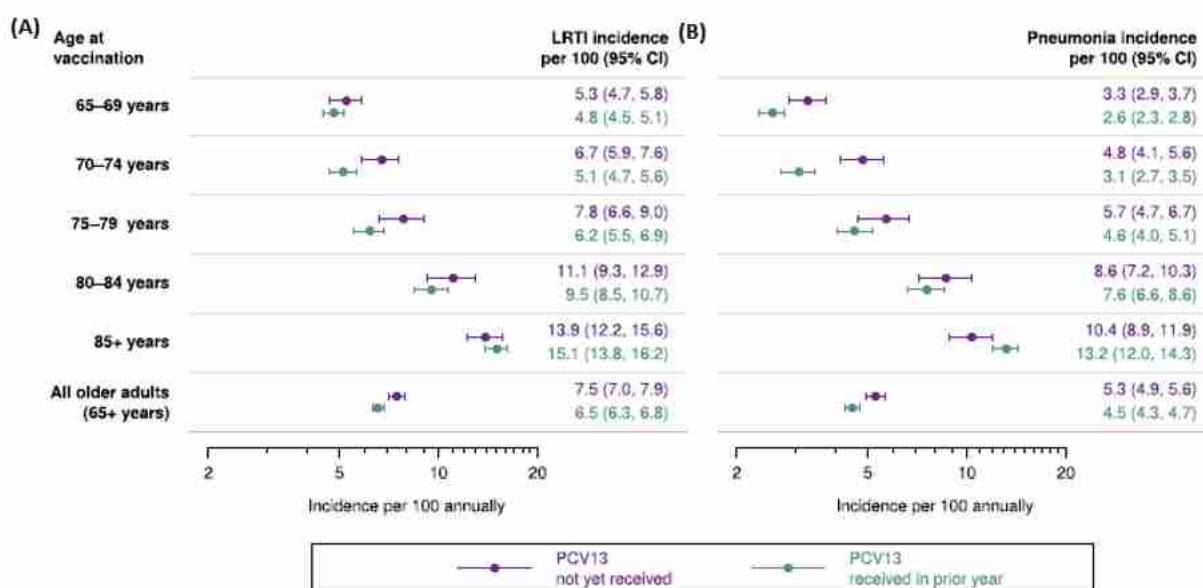
Badanie Lewnard 2021 było 3-letnim badaniem obserwacyjnym (IX 2016 - XII 2019), do którego włączono osoby objęte ubezpieczeniem zdrowotnym w *Kaiser Permanente Southern California* (KPSC, populacja około 4,7 mln osób) w Kalifornii w Stanach Zjednoczonych. Do badania włączano osoby w wieku ≥65 lat, które 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 osobołat. Roczna częstość pierwszego zapalenia płuc przed i po otrzymaniu szczepionki PCV13 wyniosła odpowiednio 5,3 i 4,5 epizodów na 100 osobołat. 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. 21). 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. 115). 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).

Ryc. 21 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).



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).

Tab. 115. 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 osobołat (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, Prevenar 20®) 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 (przyrost miana przeciwciał oraz odsetek osób z co najmniej 4-krotnym wzrostem geometrycznej średniej 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*.

Z dużym prawdopodobieństwem można przewidzieć, że immunogenność szczepionki PCV20 w populacji osób w wieku ≥ 65 lat, bez wcześniejszej historii szczepiennej przeciw pneumokokom, będzie podobna, jak w całej kohorcie w wieku ≥ 60 lat z badania Essink 2022. Szczepionka PCV20 wywołuje również silną odpowiedź immunologiczną u dorosłych w wieku ≥ 65 lat, niezależnie od wcześniejszej historii szczepień przeciw pneumokokom (PPSV23, PCV13 lub PCV13 a następnie PPSV23).

Badanie obserwacyjne Miles 2025 przeprowadzono w rzeczywistej praktyce klinicznej na zróżnicowanej populacji Amerykańskich pacjentów w wieku ≥ 65 lat, leczonych w ramach programu *Medicare Fee-for-Service Insurance* (A+B) przez ≥ 1 rok przed datą indeksowania. Analizie poddano efektywność szczepionki (ang. *vaccine effectiveness*, VE) PCV20 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej (ICHp), wywołanej dowolnym serotypem (typu szczepionkowego i typu nieszczepionkowego), i zapaleniu płuc z dowolnej przyczyny (ACP).. W badaniu oceniono bezwzględną różnicę w częstości występowania wszystkich przypadków ICHp i ACP w zależności od statusu szczepienia szczepionką PCV20 oraz przynależności do odpowiedniej grupy ryzyka. Do badania włączono łącznie 16 503 552 pacjentów, w tym 2 008 313 pacjentów zaszczepionych z wykorzystaniem szczepionki PCV20 oraz 16 043 844 pacjentów niezaszczepionych szczepionką PCV20. Szczepienie za pomocą PCV20 wykazało efektywność w grupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat w zakresie zapobiegania ICHp na poziomie 25,6% i ACP na poziomie 15,2%. Skorygowana efektywność PCV20 przeciw ICHp wyniosła 25,0% w grupie osób z obniżoną odpornością, 22,6% wśród osób z chorobami przewlekłymi oraz 33,8% wśród osób o niskim ryzyku zakażenia; natomiast przeciwko ACP wyniosła 16,5%, 14,6% i 17,3% w odpowiednich grupach ryzyka zakażenia. Skorygowany współczynnik zapadalności (ang. *incidence rate*, IR) na 100 tys. osobolat na ICHp i ACP, był mniejszy wśród osób zaszczepionych PCV20, w porównaniu do grupy osób niezaszczepionych. Uwzględnienie przypadków ICHp wywołanych dowolnym serotypem wynikało z braku informacji na temat serotypów wywołujących chorobę w bazie *Medicare*, co odróżnia badanie Miles 2025 od badania

CAPiTA, gdzie z kolei brano pod uwagę jedynie zachorowania wywołane serotypami szczepionkowymi. To może wiązać się z różnicą w osiągniętej efektywności szczepionki pomiędzy obydwoma badaniami. Należy również wspomnieć, że na wynik wskaźnika efektywności szczepienia może mieć wpływ pokrycie szczepionkowe, które w Stanach Zjednoczonych jest niższe dla PCV20 niż w Polsce.

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 (SAE) 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 (84 496 włączonych uczestników) stanowią podstawę, aby stwierdzić, że oczekiwana skuteczność PCV20 u osób w wieku ≥ 65 lat 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). Szczepionka PCV13 jest skuteczna w zapobieganiu IChP, ale przede wszystkim w zapobieganiu pneumokokowemu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc, które jest najczęstszą postacią zakażenia pneumokokami w populacji osób w wieku ≥ 65 lat. Ryzyko wystąpienia PZP wymagającego hospitalizacji jest od około 3 do 9-razy większe w populacji osób w wieku ≥ 65 lat z chorobami przewlekłymi w porównaniu do populacji ogólnej (zależnie od konkretnej jednostki chorobowej). 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 w populacji w wieku ≥ 65 lat wg danych KOROUN za 2021 rok wynosi 77%) 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

Z uwagi na fakt, że niniejsza analiza stanowi aktualizację analizy PLR.4500.1808.2022.3.RBO złożonej do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 21 października 2022 roku (zlecenie 108/2022), poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania przeprowadzoną na dzień 03.10.2025 roku, z uwzględnieniem publikacji z lat 2022 - 2025.

Tab. 116. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej dwudziestowalentnej skoniugowanej - PCV20 (Prevenar 20[®]) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Medline (PubMed) na dzień 03.10.2025.

1.	"20-valent pneumococcal vaccine"[Text Word]	3
2.	"20-valent"[Text Word]	161
3.	"twenty-valent"[Text Word]	2
4.	"pcv-20"[Text Word]	28
5.	"pcv20"[Text Word]	272
6.	"Apexxnar"[Text Word]	4
7.	"prevnar 20"[Text Word]	1
8.	"prevnar20"[Text Word]	3
9.	"prevenar 20"[Text Word]	0
10.	"prevenar20"[Text Word]	0
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	326
12.	#11 AND (2022:2025[pdat])	286

Tab. 117. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej dwudziestowalentnej skoniugowanej - PCV20 (Prevenar 20[®]) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Embase na dzień 03.10.2025.

1.	'20-valent pneumococcal vaccine'/exp	7
2.	'20-valent pneumococcal vaccine':ab,ti,kw	6
3.	'20-valent':ab,ti,kw	261
4.	'twenty-valent':ab,ti,kw	1
5.	'pcv-20':ab,ti,kw	56
6.	pcv20:ab,ti,kw	407
7.	Apexxnar:ab,ti,kw	8
8.	'prevnar 20':ab,ti,kw	36
9.	prevnar20:ab,ti,kw	5
10.	prevenar20:ab,ti,kw	0
11.	'prevenar 20':ab,ti,kw	3
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	530
13.	#12 AND [2022-2025]/py	442

Tab. 118. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej dwudziestowalentnej skoniugowanej - PCV20 (Prevenar 20®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Cochrane na dzień 03.10.2025.

1.	(20 valent pneumococcal vaccine):ti,ab,kw	237
2.	("20-valent"):ti,ab,kw	55
3.	(twenty-valent):ti,ab,kw	1
4.	(pcv-20):ti,ab,kw	6
5.	(pcv20):ti,ab,kw	45
6.	(Apexxnar):ti,ab,kw	4
7.	(prevnar 20):ti,ab,kw	37
8.	(prevnar20):ti,ab,kw	0
9.	(prevenar20):ti,ab,kw	0
10.	(prevenar 20):ti,ab,kw	34
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	268
12.	#11 with Publication Year from 2022 to 2025, in Trials	93

Podczas przeszukiwania dodatkowych baz danych, poza bazami Medline, EMBASE i Cochrane Library, z użyciem słów kluczowych „prevenar 20” i „PCV20”, zidentyfikowano łącznie 117 referencji. Spośród nich tylko jedna referencja dotyczyło oceny szczepionki PCV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u osób w wieku 18. lat i starszych. Referencja stanowiła ocenę interwencji pod kątem skuteczności, bezpieczeństwa i opłacalności w celu oszacowania zwrotu kosztów z uwzględnieniem kryteriów i/lub warunków klinicznych. Rekomendacje finansowe przedstawiono w rozdziale 3.2.4 Analizy Problemu Decyzyjnego (APD), tym samym nie włączając ich do Analizy Klinicznej (AKL).

Poniżej przedstawiono tabele z wynikami wyszukiwania dla dodatkowych baz danych, których przeszukiwanie zadeklarowano w metodyce przeglądu oraz schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania, zaktualizowany o dodatkowe bazy danych (PRISMA).

Tab. 119. Wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach danych.

Baza danych	Wykorzystane słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania
Center for Reviews and Dissemination	“prevenar 20”	0
	“PCV20”	0
NICE (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)	“prevenar 20”	1
	“PCV20”	3
IQWiG (ang. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)	“prevenar 20”	0
	“PCV20”	0
CADTH (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)	“prevenar 20”	0
	“PCV20”	0
HAS (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)	“prevenar 20”	105
	“PCV20”	8
PBAC (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)	“prevenar 20”	0
	“PCV20”	0

8.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dotyczących PCV13

Z uwagi na fakt, że niniejsza analiza stanowi aktualizację analizy PLR.4500.1808.2022.3.RBO złożonej do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 21 października 2022 roku (zlecenie 108/2022), poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania przeprowadzoną na dzień 03.10.2025 roku, z uwzględnieniem publikacji z lat 2022 - 2025.

Tab. 120. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej skoniugowanej - PCV13 (Prevenar 13[®]) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Medline (PubMed) na dzień 03.10.2025.

1.	"13-valent pneumococcal vaccine"[Supplementary Concept]	1 162
2.	"13 valent pneumococcal vaccine"[Text Word]	1 196
3.	"prevenar13"[Text Word]	35
4.	"prevnar 13"[Text Word]	75
5.	"prevenar 13"[Text Word]	63
6.	"13-valent"[Text Word]	2 332
7.	"pcv-13"[Text Word]	298
8.	"thirteen-valent"[Text Word]	42
9.	"pcv13"[Text Word]	2 533
10.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	3 238
11.	"adult"[MeSH Terms]	8 513 903
12.	"aged"[MeSH Terms]	3 742 744
13.	"adult"[Text Word]	6 617 449
14.	"aged"[Text Word]	6 461 798
15.	"frail elderly"[Text Word]	19 851
16.	"Elderly"[Text Word]	339 262
17.	"frail older adult*"[Text Word]	2 002
18.	"older adult*"[Text Word]	158 758
19.	"elderlies"[Text Word]	501
20.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	9 533 149
21.	#10 AND #20	1 636
22.	#21 AND (2022:2025[pdat])	420

Tab. 121. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej skoniugowanej - PCV13 (Prevenar 13[®]) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Embase na dzień 03.10.2025.

1.	'13-valent pneumococcal vaccine':ab,ti AND [embase]/lim	86
2.	prevenar13:ab,ti AND [embase]/lim	50
3.	'prevenar 13':ab,ti AND [embase]/lim	83
4.	'prevnar 13':ab,ti AND [embase]/lim	104
5.	'13-valent':ab,ti AND [embase]/lim	2 476
6.	'pcv-13':ab,ti AND [embase]/lim	465
7.	'thirteen-valent':ab,ti AND [embase]/lim	54
8.	pcv13:ab,ti AND [embase]/lim	3 381
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	4 187

10.	'adult'/exp	13 045 940
11.	'aged'/exp	4 460 388
12.	'frail elderly':ab,ti	5 234
13.	'aged':ab,ti	1 196 931
14.	'adult':ab,ti	1 398 534
15.	'elderly':ab,ti	462 283
16.	'frail older adult*':ab,ti	2 597
17.	'older adult*':ab,ti	194 053
18.	'elderlies':ab,ti	939
19.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	14 016 571
20.	#9 AND #19 AND [embase]/lim	2 326
21.	#20 AND [2022-2025]/py	585

Tab. 122. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej skoniugowanej - PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Cochrane na dzień 03.10.2025.

1.	("13-valent pneumococcal vaccine"):ti,ab,kw	20
2.	("PCV-13"):ti,ab,kw	42
3.	(PCV13):ti,ab,kw	397
4.	(prevenar13):ti,ab,kw	40
5.	(prevenar 13):ti,ab,kw	132
6.	(prevnar 13):ti,ab,kw	87
7.	(thirteen-valent):ti,ab,kw	5
8.	("13-valent"):ti,ab,kw	436
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	694
10.	(aged):ti,ab,kw	690 808
11.	(adult):ti,ab,kw	842 673
12.	(elderly):ti,ab,kw	64 219
13.	(frail older adult*):ti,ab,kw	1 239
14.	(older adult*):ti,ab,kw	45 990
15.	(elderlies):ti,ab,kw	114
16.	(frail elderly):ti,ab,kw	2 602
17.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	1 233 454
18.	#9 AND #17	373
19.	#18 with Publication Year from 2022 to 2025, in Trials	85

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

Według Obwieszczenia MZ z dnia 17 września 2025 roku, szczepionka PCV13 refundowana jest w profilaktyce osób powyżej 65 roku życia ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekami płynu mózgoworodzeniowego, 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 łitego (MZ 2025).

8.4 Kryteria Cook’a

Tab. 123 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 Skala AMSTAR

Tab. 124. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR II (AMSTAR).

Ocena jakości opracowań wtórnych	Farrar 2023	Berild 2020
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: • populację, • interwencję, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).	Tak	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: • zapytania, • strategię wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocenę ryzyka błędów. Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyłeń od protokołu.	Tak	Częściowo tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączania zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.	Tak	Tak
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	Tak	Tak

Ocena jakości opracowań wtórnych	Farrar 2023	Berild 2020
Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni: - przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), - przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, - uzasadnić ograniczenia (np. język). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: - przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, - przeszukać rejestry badań, - skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, - w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, - przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania.		
5. Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: - co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub - dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.	Tak	Tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: - co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań lub - dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.	Tak	Tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.	Nie	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: - populację, - interwencje, - komparatory, - efekty zdrowotne, - projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: - szczegółowo opisać populację, - szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), - opisać warunki badania, - zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).	Tak	Tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: - nieukrytej alokacji oraz - braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:	Tak	Tak

Ocena jakości opracowań wtórnych	Farrar 2023	Berild 2020
• sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: • czynników zakłócających oraz • błędu selekcji. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.		
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.	Nie	Nie
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, • osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.	Tak	Nie przeprowadzono metaanalizy
12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.	Nie	Nie przeprowadzono metaanalizy
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.	Tak	Tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak”:	Tak	Tak

Ocena jakości opracowań wtórnych	Farrar 2023	Berild 2020
- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub - jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.		
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.	Nie	Nie przeprowadzono metaanalizy
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: - nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub - autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.	Tak	Tak
Interpretacja wyniku: Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować, które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu. Krytyczne domeny AMSTAR 2: - Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2), - Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4), - Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7), - Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9), - Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11), - Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13), - Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15). Ocena ogólna przeglądu: Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i niezapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. * Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.	Niska	Krytycznie niska

8.6 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg *Cochrane Collaboration*. Wykorzystano wersję 2 narzędzia *Cochrane* do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku *Cochrane*, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych badań RCT (Essink 2022, Cannon 2021) uwzględniono najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe:

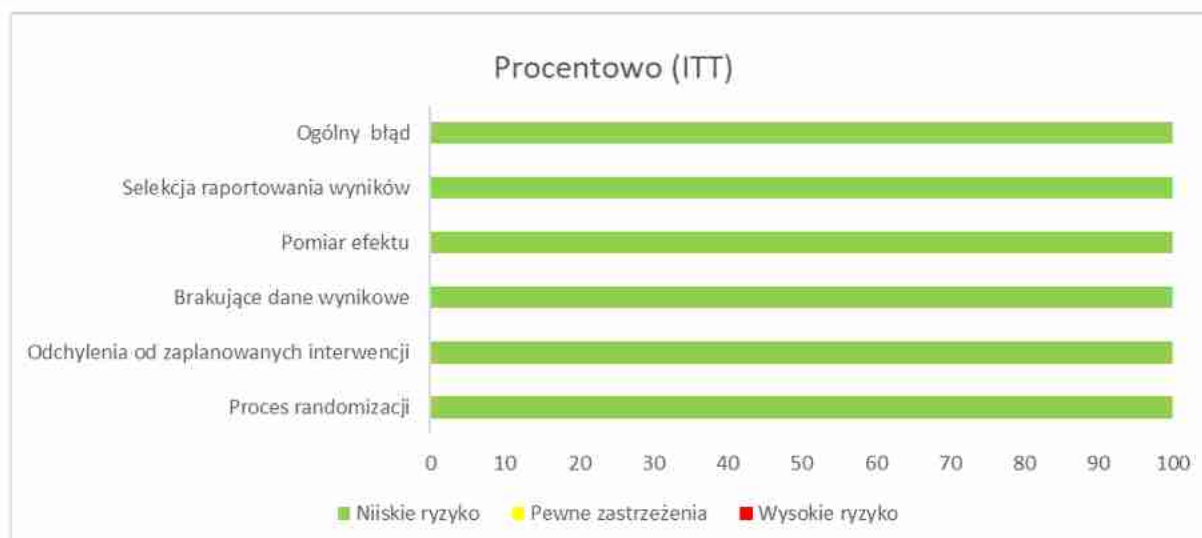
- A. geometryczna średnia miana przeciwciał przeciwko serotypom pneumokokowym (ang. *geometric mean titer*, GMT),
- B. geometryczne średnie przyrosty miana przeciwciał (ang. *geometric mean fold rises*, GMFR),
- C. stosunek geometrycznych średnich mian przeciwciał (ang. *geometric mean ratio*, GMR),
- D. 4-krotny wzrost geometrycznej średniej miana przeciwciał (4-krotny wzrost GMT OPA),
- E. miano przeciwciał w teście OPA $\geq$ dolna granica oznaczalności (GMT OPA $\geq$ LLOQ),
- F. jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane,
- G. zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem,
- H. zdarzenia niepożądane w miejscu podania szczepionki.

Dla badania CAPiTA wybrano następujące najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe:

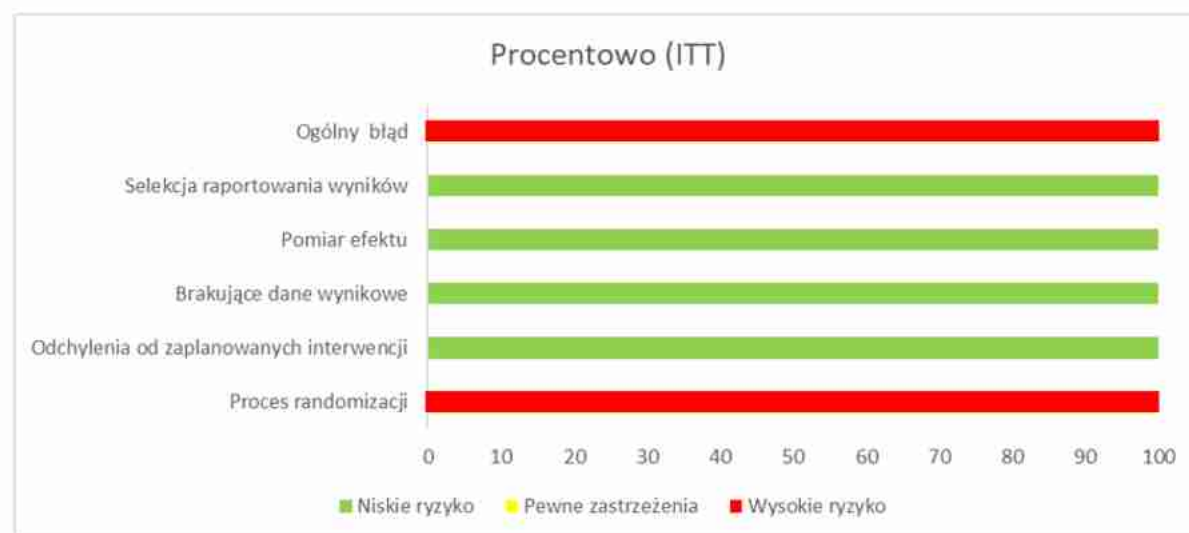
- A. skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego pozaszpitalnego zapalenia płuc wywołanego przez serotypy szczepionkowe,
- B. skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego niebakteriemicznego/nieinwazyjnego zapalenia płuc wywołanego przez serotypy szczepionkowe,
- C. skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej wywołanej przez serotypy szczepionkowe,
- D. jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane,
- E. ciężkie zdarzenia niepożądane,
- F. reakcje miejscowe i ogólnoustrojowe po podaniu szczepionki.

Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 4.2.1.2 i 4.3.1.2. Poniżej przedstawiono w sposób graficzny sumaryczną ocenę badań wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego a w Tab. 125 przedstawiono szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego, zgodnie z kryteriami RoB 2.

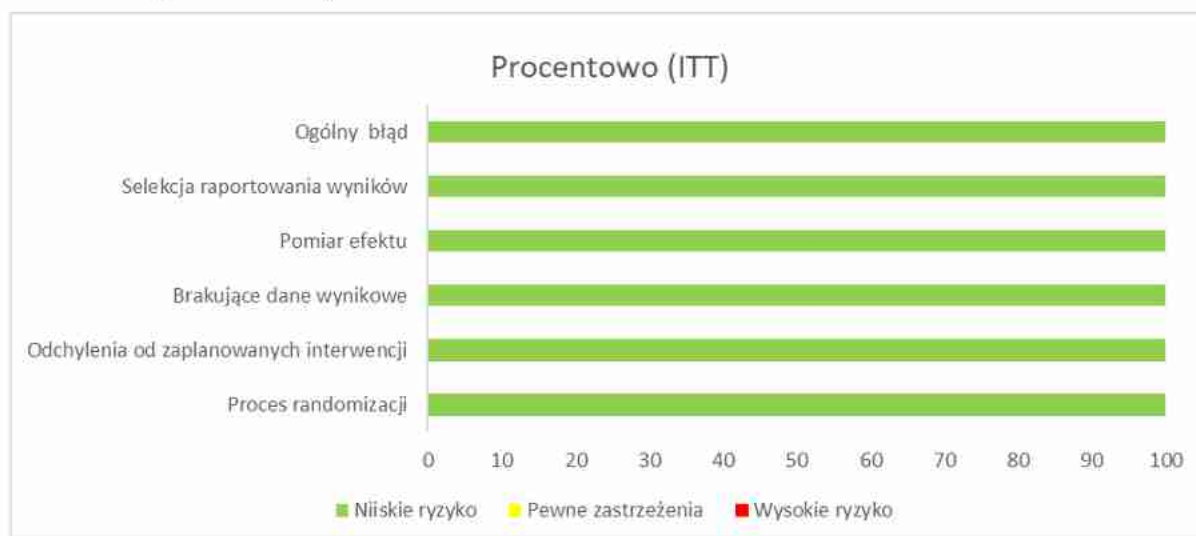
Ryc. 22 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane, procentowo - badanie Essink 2022.



Ryc. 23 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane, procentowo - badanie Cannon 2021.



Ryc. 24 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane, procentowo - badanie CAPiTA (Bonten 2015).



Tab. 125. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odchylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd
Essink 2022						
GMT	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Randomizowane, aktywnie kontrolowane badanie fazy III z podwójnie ślepą próbą. Randomizacja centralna za pomocą interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi (ang. <i>interactive Web-based response</i> , IWR).	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Pierwsza dawka szczepionki (PCV20 lub PCV13) podana w sposób podwójnie zaślepiiony. Druga dawka (sól fizjologiczna lub PPSV23) przygotowana i podana przez odślepiiony zespół, który nie brał udziału w żadnej ocenie efektów leczenia. Uczestnicy badania i personel pozostawali zaślepieni. Wyniki oceniano w populacji mITT.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wyniki oceniane w populacji mITT uwzględniającej wszystkich pacjentów. 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.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt końcowy były zaślepione na oceniane interwencje. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka kliniczna były podobne między dwiema grupami leczenia.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy. Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych. Przy czym brak jest jakichkolwiek przesłanek, że oceniany punkt końcowy był mierzony za pomocą kilku alternatywnych metod.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: We wszystkich domenach uzyskano niskie ryzyko błędu systematycznego.
GMFR						
GMR						
4-krotny wzrost GMT OPA						
GMT OPA ≥ LLOQ						
Jakiegokolwiek AE						
AE związane ze szczepieniem						
AE w miejscu podania szczepionki						
Cannon 2021						
GMT	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Randomizowane, aktywnie kontrolowane badanie fazy III. Randomizacja centralna za pomocą interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi (ang. <i>interactive Web-based response</i> , IWR).	Ocena: Wysokie ryzyko Wyjaśnienie: Wszyscy uczestnicy, personel ośrodka i zespół badawczy sponsora nie zostali zamaskowani przed przypisaniem do grupy leczonej. Badanie o charakterze otwartym. Wyniki oceniano w populacji mITT.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wyniki oceniane w populacji mITT uwzględniającej wszystkich pacjentów. 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.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt końcowy były zaślepione na oceniane interwencje. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka kliniczna były podobne między dwiema grupami leczenia.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy. Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych. Przy czym brak jest jakichkolwiek przesłanek, że oceniany punkt końcowy był mierzony za pomocą kilku alternatywnych metod.	Ocena: Wysokie ryzyko Wyjaśnienie: We domenie dotyczącej odchylenia od zaplanowanych interwencji uzyskano wysokie ryzyko błędu, z względu na brak zamaskowania pacjentów, personelu ośrodka i zespołu badawczego związany z otwartym charakterem badania.
GMFR						
GMR						
4-krotny wzrost GMT OPA						
GMT OPA ≥ LLOQ						
Jakiegokolwiek AE						
AE związane ze szczepieniem						
AE w miejscu podania szczepionki						
Bonton 2015						
Zapobieganie pierwszemu epizodowi potwierdzonego PZP	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Pacjenci zostali losowo	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Badanie podwójnie zaślepiione -	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wyniki oceniane w populacji	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Dysponowano szczegółowym protokołem	Ocena: Wysokie ryzyko

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odchylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd
wywołanego przez serotypy szczepionkowe	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. Przydzielenie pacjenta do grupy szczepionkowej przeprowadzono poprzez wybranie następnej dostępnej strzykawki ze szczepionką zgodnie z tymi instrukcjami	zarówno badani, jak i personel nie znali przydziału pacjenta do grupy. 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.* Pojemniki ze szczepionką PCV13 i placebo zostały wyprodukowane przez sponsora, wygląd i opakowanie placebo było takie samo jak szczepionki PCV13. Baza danych pozostawała zaślepiona do momentu otrzymania wszystkich danych od wszystkich pacjentów oraz dopóki wszystkie zapytania dotyczące danych nie zostały rozwiązane.* Każdy ośrodek został poinstruowany o kolejności użycia strzykawek ze szczepionkami w pudełku wysyłkowym. Na każdej tacy wydrukowano kolejność użycia szczepionek.**	miTT uwzględniającej wszystkich pacjentów. 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.	pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt końcowy były zaślepione na oceniane interwencje. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka kliniczna były podobne między dwiema grupami leczenia.	badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy. Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych. Przy czym brak jest jakichkolwiek przesłanek, że oceniany punkt końcowy był mierzony za pomocą kilku alternatywnych metod.	Wyjaśnienie: We wszystkich domenach uzyskano niskie ryzyko błędu systematycznego.
Zapobieganie pierwszemu epizodowi potwierdzonego niebakteryjcznego/nieinwazyjnego zapalenia płuc wywołanego przez serotypy szczepionkowe						
Zapobieganie inwazyjnej chorobie pneumokokowej wywołanej przez serotypy szczepionkowe						
Jakiegokolwiek AE						
Ciężkie AE						
AE w miejscu podania szczepionki						

* 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.

GMT - geometryczna średnia miana przeciwciał (ang. *geometric mean titer*); GMFR - geometryczne średnie przyrosty mian (ang. *geometric mean fold rises*); GMR - stosunek geometrycznych średnich mian (ang. *geometric mean ratio*); OPA GMT - geometryczna średnia miana przeciwciał w teście opsofagaocytarnym; LLOQ - dolna granica oznaczalności.; AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); PZP - pozaszpitalne zapalenie płuc.

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 zakłócające*.

Dobór pacjentów

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

Czynniki zakłócające

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

Ocena efektów zdrowotnych

- 1) Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *
 - b. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) *
 - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - d. brak opisu
- 2) Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
- a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) *
 - b. nie
- 3) Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
- a. tak *
 - b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania *
 - c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - d. nie podano.

8.7.2 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 dot. szczepionki PCV20

Tab. 126. Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dot. szczepionki 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 aged ≥ 18 years. Clin Infect Dis. 2022;75(3):390-398.
	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: 17.10.2025]
	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: 17.10.2025]
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. Vaccine. 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: 17.10.2025]
	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: 17.10.2025]
Miles 2025	Miles A. Real-world effectiveness of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among adults ≥ 65 years of age in the United States. Congress of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vienna, April 2025.
Miles 2025a	Miles A. Real-world effectiveness of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among adults ≥ 65 years of age in the United States by risk group. Poster presented as ESCMID Vaccines conference, Lisbon, Portugal, September 10-13.2025

8.9 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dot. szczepionki PCV20

Tab. 127. Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dot. szczepionki PCV20.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Abdullahi 2025	Abdullahi F, Patel T, Stoker K, et al. Pneumococcal vaccination for new residents entering older adult care homes in England: national observational surveillance study. Lancet Healthy Longev. 2025 Jun;6(6):100726.	Nieodpowiednie porównanie i komparator (PCV20 vs PPSV23 w dodatkowej dawce).
Averin 2024	Averin A, Vietri J, Arguedas MA, et al. EPH69 Uptake of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) Among United States (US) Adults Following 2022 Update to	Nieodpowiednie punkty końcowe.

	Recommendations. Value in Health, 2024, 27:6 (S166) Supplement.	
Cannon 2022	Cannon K, Cardona JF, Yacisin K, et al. Safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine co-administered with quadrivalent influenza vaccine: A phase 3 randomized trial. Vaccine. 2023 Mar 24;41(13):2137-2146.	Nieodpowiednia interwencja i porównanie (PCV20 + QIV a miesiąc później sól fizjologiczna vs QIV + sól fizjologiczna a miesiąc później PCV20).
Choi 2024	Choi YH, Bertran M, Litt DJ, et al. Potential impact of replacing the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine with 15-valent or 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in the 1 + 1 infant schedule in England: a modelling study. Lancet Public Health. 2024 Sep;9(9):e654-e663.	Nieodpowiednia populacja (zdrowe niemowlęta), nieodpowiednie punkty końcowe.
Danelian 2024	Danelian G, Burton L, Bayley T, et al. The impact and cost-effectiveness of pneumococcal immunisation strategies for the elderly in England. Vaccine. 2024 Jul 11;42(18):3838-3850.	Nieodpowiednia interwencja (PPSV23 vs PCV20 lub PCV15), nieodpowiednie punkty końcowe.
De Wals 2024	De Wals P. PCV13, PCV15 or PCV20: Which vaccine is best for children in terms of immunogenicity? Can Commun Dis Rep. 2024 Jan 1;50(1-2):35-39.	Nieodpowiednia populacja (zdrowe niemowlęta).
Dunne 2025	Dunne EM, Struwig VA, Lowe W, et al. Indirect Comparison of PCV20 Immunogenicity with PCV10 in Pediatric 3 + 1 and 2 + 1 Schedules. Infect Dis Ther. 2025 May;14(5):1103-1117.	Nieodpowiednie porównanie i komparator (PCV20 vs PCV10).
Fitz-Patrick 2023	Fitz-Patrick D, Young M, Yacisin K, et al. Randomized trial to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a booster (third dose) of BNT162b2 COVID-19 vaccine co-administered with 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥65 years old. Vaccine. 2023 Jun 23;41(28):4190-4198.	Nieodpowiednia interwencja (PCV20 + BNT162b2).
Flint 2023	Flint L, McElwee K, Ouedraogo GL, et al. Tolerability and Safety of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) in Infants and Older Children in Global Studies. Open forum infectious disease, 2023, 10: S60.	Nieodpowiednia populacja (zdrowe niemowlęta).
Hajdu 2024	Hajdu G, Hughes T, Ouedraogo GL, et al. Safety of a 4-Dose 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Series in Infants: A Randomized Trial. Pediatrics. 2024 Nov 1;154(5):e2023065218.	Nieodpowiednia populacja (zdrowe niemowlęta).
Haranaka 2024	Haranaka M, Young Song J, Huang KC, et al. A phase 3 randomized trial of the safety and immunogenicity of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥ 60 years of age in Japan, South Korea, and Taiwan. Vaccine. 2024 Feb 15;42(5):1071-1077.	Nieodpowiednia populacja (pacjenci z Japonii, Korei i Tajwanu). Wyniki opisane w rozdziale 6.3. w Dyskusji.
Huang 2024	Huang L, Wanaadisai W, Helvacioğlu K, et al. Public Health Impact of Implementing a 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Turkish Pediatric Population. Value in Health, 2024, 27:12 (S57-S58) Supplement.	Nieodpowiednia populacja (zdrowe niemowlęta).
Huang 2024a	Huang L, Wanaadisai W, Helvacioğlu K, et al. EE770 Clinical and Economic Burden Attributable to Serotypes in Current Pneumococcal Conjugate Vaccines in Turkey. Value in Health, 2024, 27:12 (S206) Supplement.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
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. Clinical infectious diseases. 2021;73(7):e1489-e97.	Nieodpowiednia populacja (pacjenci w wieku 60-64 lat).
Ilic 2024	Ilic A, Tort MJ, Cane A, et al. The Health and Economic Effects of PCV15 and PCV20 During the First Year of Life in the US. Vaccines (Basel). 2024 Nov 14;12(11):1279.	Nieodpowiednie porównanie (PCV20 vs PCV15), nieodpowiednia populacja (zdrowe niemowlęta).
Ishihara 2024	Ishihara Y, Fukazawa M, Enomoto S, et al. A phase 3 randomized study to evaluate safety and immunogenicity of	Nieodpowiednia populacja (zdrowe niemowlęta).

	20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy Japanese infants. <i>Int J Infect Dis.</i> 2024 Apr;141:106942.	
Johnson 2025	Johnson ER, Stats MA, Fleck D. Development and Pediatric Use of the 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. <i>Pediatr Rev.</i> 2025 Mar 1;46(3):177-179.	Nieodpowiednia populacja (dzieci).
Jorda 2025	Jorda A, Prager M, Pracher L, et al. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of concomitant administration of the novavax vaccine against Omicron XBB.1.5 (NVX-CoV2601) and a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults aged ≥60 years: A randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. <i>J Infect.</i> 2025 Feb;90(2):106405.	Nieodpowiednia interwencja (NVX-CoV2601 + PCV20).
Korbal 2024	Korbal P, Wysocki J, Jackowska T, et al. Phase 3 Safety and Immunogenicity Study of a Three-dose Series of Twenty-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants and Toddlers. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2024 Jun 1;43(6):587-595.	Nieodpowiednia populacja (zdrowe niemowlęta).
Lewnard 2023	Lewnard JA, Hong V, Bruxvoort KJ, et al. Burden of Lower Respiratory Tract Infections Preventable by Adult Immunization With 15- and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in the United States. <i>Clin Infect Dis.</i> 2023 Nov 11;77(9):1340-1352.	Nieodpowiednie porównanie i komparator (PCV20 vs PCV15).
Lopez 2022	López A, del Amo M, Perdrizet J, et al. EE234 Comparing the Public Health Impact of a 15- or 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Pediatric National Immunization Program in Spain. <i>Value in health</i> , 2022, 25(12): S99.	Nieodpowiednia populacja (zdrowe niemowlęta).
Mahreen 2024	Mahreen K, Sarajan MH, Kuhlmann A. Evaluating pneumococcal vaccine strategies in older adults in Germany: proficiency and costutility. 2024, <i>European Respiratory Journal</i> 64: PA2205.	Nieodpowiednie porównanie i komparator (PCV20 vs PCV13 lub PCV15 + PPSV23), nieodpowiednie punkty końcowe.
Martinon-Torres 2025	Martinón-Torres F, Martinez SN, Kline MJ, et al. A phase 3 study of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy toddlers previously vaccinated in infancy with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. <i>Vaccine.</i> 2025 Apr 19;53:126931.	Nieodpowiednia populacja (zdrowe niemowlęta).
Mc Mullen 2022	Mac Mullen M, Abalos G, Carballo C, et al. POSA198 Clinical and Economic Burden Attributable to Serotypes Included in Current and Future Pneumococcal Conjugate Vaccines in Argentinean Children Under Five Years of Age. <i>Value in health</i> , 2022, 25(1): S125.	Nieodpowiednia populacja (dzieci do 5. roku życia), nieodpowiednie punkty końcowe.
Meyer 2024	Meyer J, Silas P, Ouedraogo GL, et al. A Phase 3, Single-arm Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Children 15 Months Through <18 Years of Age. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2024 Jun 1;43(6):574-581.	Nieodpowiednia populacja (dzieci).
Mt-Isa 2022	Mt-Isa S, Abderhalden LA, Musey L, et al. Matching-adjusted indirect comparison of pneumococcal vaccines V114 and PCV20. <i>Expert Rev Vaccines.</i> 2022 Jan;21(1):115-123.	Nieodpowiednie porównanie i komparator (PCV20 vs PCV15), opis jedynie metodologii badania.
Mt-Isa 2023	Mt-Isa S, Chumbley JR, Crawford EL, et al. An indirect treatment comparison (ITC) and matching-adjusted indirect comparison (MAIC) between a 15-valent (V114) and a 20-valent (PCV20) pneumococcal conjugate vaccine among healthy infants. <i>Expert Rev Vaccines.</i> 2023 Jan-Dec;22(1):906-917.	Nieodpowiednie porównanie i komparator (PCV20 vs PCV15).
Oidtman 2024	Oidtman RJ, Meleleo G, Sharomi O et al. Modeling the epidemiological impact of different adult pneumococcal vaccination strategies in the United Kingdom. <i>medRxiv</i> , 2025.	Nieodpowiednia interwencja (porównanie PCV21 vs PCV20 lub PPSV23), nieodpowiednie porównanie,

		nieodpowiednie punkty końcowe.
Rozenbaum 2025	Rozenbaum M, Althouse B, Tort MJ, et al. The Health and Economic Impact of the PCV15 and PCV20 Priming Series during the First Year of Life in the US. 2025, Open forum infectious diseases 12: S480.	Nieodpowiednie porównanie i komparator (PCV20 vs PCV15), nieodpowiednia populacja (zdrowe niemowlęta).
Ryman 2024	Ryman J, Sachs JR, Yee KL, et al. Predicted serotype-specific effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines V114 and PCV20 against invasive pneumococcal disease in children. Expert Rev Vaccines. 2024 Jan-Dec;23(1):60-68. doi: 10.1080/14760584.2023.2292773. Epub 2023 Dec 14. Erratum in: Expert Rev Vaccines. 2025 Dec;24(1):944.	Nieodpowiednia populacja (dzieci).
Ryman 2024a	Ryman J, Sachs JR, Bannietts N, et al. Potential serotype-specific effectiveness against IPD of pneumococcal conjugate vaccines V114 and PCV20 in children given a 2+1 dosing regimen. Expert Rev Vaccines. 2024 Jan-Dec;23(1):467-473. doi: 10.1080/14760584.2024.2335323. Epub 2024 Apr 9. Erratum in: Expert Rev Vaccines. 2025 Dec;24(1):945.	Nieodpowiednia populacja (dzieci).
Sabharwal 2022	Sabharwal C, Sundaraiyer V, Peng Y, et al. Immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 18 to 64 years old with medical conditions and other factors that increase risk of pneumococcal disease. Hum Vaccin Immunother. 2022 Nov 30;18(6):2126253.	Nieodpowiednia populacja (pacjenci w wieku 60-64 lat).
Sanz 2023	Sanz F, Ruiz Iturriga LA, Garcia Clemente MM, et al. Potential Role of 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Preventing Septic Shock in Patients Older Than 65 With Bacteremic Pneumococcal Pneumonia. American journal of respiratory and critical care medicine, 2023, 207(1).	Nieodpowiednie punkty końcowe.
Sanz 2025	Sanz F, Ruiz Iturriga LA, Serrano L, et al. Moving Towards Personalization in Immunization Against Streptococcus Pneumoniae. 2025, American journal of respiratory and critical care medicine 211.	Nieodpowiednie porównanie i komparator (PCV20 vs PCV21).
Senders 2024	Senders S, Klein NP, Tamimi N, et al. A Phase Three Study of the Safety and Immunogenicity of a Four-dose Series of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants. Pediatr Infect Dis J. 2024 Jun 1;43(6):596-603.	Nieodpowiednia populacja (zdrowe niemowlęta).
Sharomi 2025	Sharomi O, de Lepper M, Mihm-Sippel S, et al. Epidemiological Impact of Increasing Vaccination Coverage Rate and Re-Vaccination on Pneumococcal Disease in Older Adults in Germany. Vaccines (Basel). 2025 Apr 28;13(5):475.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni cel badania (ocena zastąpienia szczepionki PPSV23 szczepionką PCV20 lub PCV21).
Tamimi 2023	Tamimi N, Kline MJ, Center KJ, et al. 1728. Immune Responses to Cross-Reactive Serotypes 6C and 15C After 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Infants. Open Forum Infect Dis. 2023 Nov 27;10(Suppl 2):ofad500.1560.	Nieodpowiednia populacja (zdrowe niemowlęta).
Wasilewski 2025	Wasilewski, KP, Hylton A, Feathers C. Evaluating the Impact That a Clinical Pharmacist Has On Pneumococcal Conjugate Vaccine 20 Vaccination Rates During Hospitalization and Hospitalized Patient Outcomes. 2025, American Journal of Health-System Pharmacy 82: S707.	Nieodpowiedni cel badania, nieodpowiednie punkty końcowe.
Wieder-Finesod 2025	Wieder-Finesod A, Yahav D, Rubin C, et al; Israeli Adult Invasive Pneumococcal Disease (IAIPD) Group. Case-fatality rate of invasive pneumococcal disease caused by various serotypes-an analysis of nationwide surveillance data from Israel, 2009-2018. Clin Microbiol Infect. 2025 Feb;31(2):226-232.	Nieodpowiednie punkty końcowe.

8.10 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych dot. szczepionki PCV20

Tab. 128. Zestawienie odrzuconych badań wtórnych dot. szczepionki PCV20.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Farrar 2023	Farrar JL, Childs L, Ouattara M, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Effectiveness of Pneumococcal Vaccines in Adults. <i>Pathogens</i> . 2023 May 19;12(5):732.	Nieodpowiednia interwencja, brak uwzględnienia PCV20.
Gallagher 2025	Gallagher KE, Odiwour F, Bottomley C, et al. Serotype-specific pneumococcal invasiveness: a global meta-analysis of paired estimates of disease incidence and carriage prevalence. <i>medRxiv</i> , 2025.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
Grant 2024	Grant LR, Begier E, Theilacker C, et al. Multicountry Review of Streptococcus pneumoniae Serotype Distribution Among Adults With Community-Acquired Pneumonia. <i>J Infect Dis</i> . 2024 Jan 12;229(1):282-293.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Hayashi 2025	Hayashi Y, Domaï FM, Dhoubhadel BG. Quantitative Methods for Evaluating Antibody Responses to Pneumococcal Vaccines: A Scoping Review. <i>Trop Med Infect Dis</i> . 2025 Aug 21;10(8):236.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
Janssens 2023	Janssens E, Flamaing J, Vandermeulen C, et al. The 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20): expected added value. <i>Acta Clin Belg</i> . 2023 Feb;78(1):78-86.	Nieodpowiednia interwencja (PCV20 skojarzona ze szczepionką na tężec, krztusiec i błonicę), nieodpowiednia populacja, nieodpowiedni sposób przedstawienia danych.
Luo 2025	Luo X, Yuan Q, Li J, et al. Alterations in the prevalence and serotypes of Streptococcus pneumoniae in elderly patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis and systematic review. <i>Pneumonia (Nathan)</i> . 2025 Feb 25;17(1):5.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
Maeda 2025	Maeda H, Morimoto K. Global distribution and characteristics of pneumococcal serotypes in adults. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2025 Dec;21(1):2469424.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Meroc 2023	Méroc E, Fletcher MA, Hanquet G, et al. Systematic Literature Review of the Epidemiological Characteristics of Pneumococcal Disease Caused by the Additional Serotypes Covered by the 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. <i>Microorganisms</i> . 2023 Jul 15;11(7):1816.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
Morimoto 2025	Morimoto K, Masuda S. Pneumococcal vaccines for prevention of adult pneumonia. <i>Respir Investig</i> . 2025 Jan;63(1):96-101.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Ngamprasertchai 2025	Ngamprasertchai T, Ruenroengbun N, Kajeekul R. Immunogenicity and Safety of the Higher-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine vs the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 2025, 12(2):ofaf069.	Nieodpowiednie porównanie i komparator (PCV20 vs PCV15).
Oliveria 2025	Oliveira M, Marquez P, Ennulat C, et al. Post-licensure Safety Surveillance of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) Among US Adults in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). <i>Drug Saf</i> . 2025 Mar;48(3):279-286.	Brak cech przeglądu systematycznego. Analiza wtórna zgłoszeń dot. bezpieczeństwa. Wyniki opisane w rozdziale 6.3. w Dyskusji.

Rahimi 2025	Rahimi HK, Jasim AA, Rezahosseini O, et al. Immunogenicity and adverse effects of pneumococcal vaccines co-administered with influenza or SARS-CoV-2 vaccines in adults: A systematic review and Meta-analysis. <i>Vaccine</i> , 2025, 59: 127293.	Nieodpowiednia interwencja (PCV20 + SARS-COV2).
Sewell 2023	Sewell HE, Conway S, Douglas C. 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Older People. <i>Sr Care Pharm</i> . 2023 Apr 1;38(4):148-155.	Nie spełnia kryteriów Cook'a. Przeszukano tylko jedną bazę danych. Wyniki opisane w rozdziale 6.3. w Dyskusji.
Shirley 2022	Shirley M. 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: A Review of Its Use in Adults. <i>Adis Drug Evaluation</i> , 2022, 82(9): 989-999.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Teixeira 2023	Teixeira R, Kosyvak V, Galvez P, et al. Pneumococcal Serotype Evolution and Burden in European Adults in the Last Decade: A Systematic Review. <i>Microorganisms</i> . 2023 May 24;11(6):1376.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
Zuzolo 2025	Zuzolo J, Zulfiqar MF, Spoelhof B, et al. Functional testing of humoral immunity in the Prevnar 20 era. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> . 2025 Mar;134(3):279-283.	Brak cech przeglądu systematycznego.

8.11 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dot. szczepionki PCV13

Tab. 129. Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dot. szczepionki 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 post-hoc
	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.
	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 2025	Hsiao A, Lewis N, Hansen J, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type invasive pneumococcal disease in older adults. <i>Vaccine</i> . 2025 Jan 12;44:126543.

Kobayashi 2025	Kobayashi M, Spiller MW, Wu X, et al. Association of Pneumococcal Conjugate Vaccine Use With Hospitalized Pneumonia in Medicare Beneficiaries 65 Years or Older With and Without Medical Conditions, 2014 to 2017. JAMA Intern Med. 2023 Jan 1;183(1):40-47. Erratum in: JAMA Intern Med. 2023 Mar 1;183(3):278.
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.
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 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. Clin Infect Dis. 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. BMJ Open 2018; 8:e019034.

8.12 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dot. szczepionki PCV13

Tab. 130. Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dot. szczepionki PCV13.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Ahmed 2020	Ahmed SS, Pondo T, Xing W, 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. Clin.Infect.Dis. 2020; 70:2484-2492	Nieodpowiedni cel badania i punkty końcowe (wpływ efektu pośredniego szczepień w populacji dzieci na epidemiologię IChP w populacji dorosłych).
Alexandrova 2024	Alexandrova Nikolova K, Andersson M, Slotved HC, Koch A. Mortality of Invasive Pneumococcal Disease following Introduction of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Greenland. Vaccines (Basel). 2024 Feb 9;12(2):179.	Nieodpowiednia populacja (Eskimosi), nieodpowiednie punkty końcowe.
Atici 2025	Atici S, Guneser D, Kepenekli E, et al. Serotypes distribution and antibiotic susceptibility of Streptococcus pneumoniae strains: five-year surveillance results of post-PCV-13." BMC Pediatr, 2025, 25(1): 244.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
Azuma 2023	Azuma M, Oishi K, Akeda Y, et al. Safety and immunogenicity of sequential administration of PCV13 followed by PPSV23 in pneumococcal vaccine-naïve adults aged ≥ 65 years: Comparison of booster effects based on intervals of 0.5 and 1.0 year. Vaccine. 2023 Jan 27;41(5):1042-1049.	Nieodpowiednia interwencja (PCV13 + PPSV23 w odstępie 0,5 roku lub 1,0 roku).
Bahrs 2025	Bahrs C, Andreas N, Lehmann T, et al. A randomized trial of simultaneous versus sequential pneumococcal vaccination in elderly. Clin Microbiol Infect. 2025 Aug 23;S1198-743X(25)00410-0.	Nieodpowiednie porównanie i komparator (PCV13 vs PPSV23).
Bennett 2025	Bennett JC, Deloria Knoll M, Kagucia EW, et al; PSERENADE Team. Global impact of ten-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in all ages (the PSERENADE project): a global surveillance analysis. Lancet Infect Dis. 2025 Apr;25(4):457-470.	Nieodpowiednie porównanie i komparator (PCV13 vs PCV10), nieodpowiednie punkty końcowe.

Blanchard-Rohner 2021	Blanchard-Rohner G, Enriquez N, Lemaître B, 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).
Broner 2022	Broner S, Izquierdo C, Nogueras MM, et al. Impact of the 13-valent conjugate pneumococcal vaccine on the incidence of invasive pneumococcal disease in Catalonia: Retrospective study, 2014-2015 vs. 2017-2018. <i>Vacunas</i> , 2022, 23(1): 32-41.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
Calvo-Silveria 2025	Calvo-Silveria S, González-Díaz A, Marimón JM, et al. Resilience and emergence of pneumococcal serotypes and lineages in adults post-PCV13 in Spain: A multicentre study. <i>J Infect Public Health</i> . 2025 Jan;18(1):102619.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
Chirwa 2024	Chirwa AE, Kudowa E, Tembo G, et al. Long-Term Protective Effect of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Experimental Carriage Determined by Re-Challenge with <i>Streptococcus Pneumoniae</i> Serotype 6b in Blantyre, Malawi. <i>SSRN</i> , 2024.	Nieodpowiednia interwencja, porównanie i populacja.
Civiljak 2024	Čiviljak R, Drazenovic K, Butic I, et al. Invasive pneumococcal disease in adults after the introduction of pneumococcal vaccination: a retrospective study in the metropolitan area of Zagreb, Croatia (2010-2022). <i>Front Public Health</i> , 2024, 12: 1480348.	Nieodpowiedni sposób przedstawienia wyników.
Cohen 2024	Cohen R, Ouldali N, Rybak A. Impact of the implementation of 7- and then 13-valent conjugate vaccines on pneumococcal disease." <i>Journal de Pédiatrie et de Puericulture</i> , 2024, 37(5): 5531-35535.	Nieodpowiednie porównanie i komparator (PCV13 vs PCV7), nieodpowiednia populacja (dzieci).
Colaco 2023	Colaco CMG, O'Sullivan M, Zhang H, et al. Pneumococcal bacteraemia in adults over a 10-year period (2011-2020): a clinical and serotype analysis. <i>Intern Med J</i> . 2023 Nov;53(11):2028-2034.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
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.	Nieodpowiednia populacja (pacjenci w wieku <65 lat), nieodpowiednie punkty końcowe (ocena immunogenności).
Croker 2025	Croker Z, Mclure A, Pillsbury A et al. Reduction in self-reported adverse events in Australian adults after change to national immunisation schedule from polysaccharide to conjugate pneumococcal vaccine, 2016-2022. <i>Vaccine</i> , 2025, 61: 127432.	Nieodpowiednie porównanie i komparator (PCV13 vs PPSV23).
Dang 2024	Dang Y, Wang L, Liu Y, et al. Differences in PCV13 Recommendation Practices between Pediatric Care Providers and Primary Care Providers in China: A Cross-Sectional Survey of Behavior and Social Drivers. <i>Vaccines (Basel)</i> . 2024 Sep 22;12(9):1082.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
de Miguel 2020	de Miguel S, Domenech M, González-Camacho F, et al. 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.	Nieodpowiedni cel badania i punkty końcowe, brak grupy kontrolnej.
Dendle 2018	Dendle C, Stuart RL, Polkinghorne KR, et al. Seroresponses and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in kidney transplant recipients. <i>Transpl Infect Dis</i> . 2018 Apr;20(2):e12866.	Nieodpowiednie punkty końcowe (immunogenność szczepionki PCV13), brak grupy kontrolnej.
Di Lorenzo 2023	Di Lorenzo A, Martinelli A, Bianchi FP, et al. The safety of pneumococcal vaccines at the time of sequential schedule: data from surveillance of adverse events following 13-valent conjugated pneumococcal and 23-valent polysaccharidic pneumococcal vaccines in newborns and the elderly, in	Nieodpowiednie porównanie i komparator (PCV13 vs PPSV23).

	Puglia (Italy), 2013-2020. <i>Ann Ig.</i> 2023 Jul-Aug;35(4):459-467.	
Dula 2023	Dula D, Morton B, Chikaonda T, et al; Malawi Accelerated Research in Vaccines, Experimental and Laboratory Systems (MARVELS) consortium. Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on experimental carriage of <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotype 6B in Blantyre, Malawi: a randomised controlled trial and controlled human infection study. <i>Lancet Microbe.</i> 2023 Sep;4(9):e683-e691..	Nieodpowiednia interwencja, porównanie i populacja (zdrowi dorośli w wieku od 18 do 40 lat).
Durando 2015	Durando P, Rosselli R, Cremonesi I, et al. Safety and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the elderly. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2015;11(1):172-7.	Nieodpowiednie porównanie, brak grupy kontrolnej.
Emeritus 2025	Emeritus Chirwa A. Gordon SB. Longterm Protective Effect of 13- Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Experimental Carriage Following Rechallenge With <i>Streptococcus Pneumoniae</i> Serotype 6B in Blantyre Malawi: a One-year Follow-up of a Randomised Controlled Trial and Controlled Human Infection Study. <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> , 2025, 211.	Nieodpowiednie porównanie, nieodpowiednia populacja.
Eriksson 2020	Eriksson M, Käyhty H, Saha H, et al. 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), brak wyników w grupie pacjentów w wieku >65 lat.
Figueira-Gonçalves 2017	Figueira-Gonçalves JM, Bethencourt-Martín N, Pérez-Méndez LI, et al. 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, et al. 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.	Nieodpowiedni typ badania (list do edytora), nieodpowiednie punkty końcowe.
Forcadell-Peris 2025	Forcadell-Peris MJ, Vila-Córcoles Á, de Diego-Cabanes C, et al. Evaluating Sex Differences in Pneumococcal Disease Burden and Vaccination Effectiveness in Adults: A Population-Based Study. <i>J Infect Dis.</i> 2025 Jul 11;231(6):1455-1464.	Nieodpowiednie punkty końcowe (wyniki dot. porównania płci), nieodpowiednie porównanie i komparator (PCV13 vs PPSV23).
Galafa 2025	Galafa B, Chikaonda T, Kudowa E, et al. Natural Carriage of <i>Streptococcus pneumoniae</i> Is Associated With Increased Experimental Pneumococcal Carriage but Reduced Conjugate Vaccine Efficacy in a Human Challenge Model. <i>J Infect Dis.</i> 2025 Feb 20;231(2):334-343.	Nieodpowiednie porównanie i komparator (PCV13 + donosowa inokulacja SPN 6B vs placebo + donosowa inokulacja SPN 6B), nieodpowiednia populacja (zdrowi dorośli w wieku od 18 do 40 lat).
Gallagher 2024	Gallagher KE, Lucinde R, Bottomley C, et al. Fractional Doses of Pneumococcal Conjugate Vaccine - A Noninferiority Trial. <i>N Engl J Med.</i> 2024 Nov 28;391(21):2003-2013.	Nieodpowiednie porównanie i komparator (PCV13 vs PCV10), nieodpowiednia populacja (zdrowe niemowlęta).
García Garrido 2022	García Garrido HM, Haggenburg S, Schoordijk MCE, 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).
García Quesada 2025	García Quesada M, Peterson ME, Bennett JC, et al; PSERENADE Team. Serotype distribution of remaining invasive pneumococcal disease after extensive use of ten-valent and	Nieodpowiednie porównanie i komparator (PCV13 vs

	13-valent pneumococcal conjugate vaccines (the PSERE-NADE project): a global surveillance analysis. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2025 Apr;25(4):445-456.	PCV10), nieodpowiednie punkty końcowe.
Gaultier 2019	Gaultier GN, McCready 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, et al. 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 2019	Gessner BD, Jiang Q, Van Werkhoven CH, 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.	Nieodpowiednie punkty końcowe (analiza <i>post-hoc</i> z badania CAPiTA, dotycząca skuteczności wobec poszczególnych serotypów <i>S. pneumoniae</i> zidentyfikowanych u osób z PZP).
Gessner 2019a	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	Nieodpowiednie punkty końcowe.
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.	Nieodpowiednie punkty końcowe (immunogenność), brak wyników wyłącznie dla populacji w wieku ≥ 65 lat.
Grewal 2024	Grewal R, Hillier K, Deeks SL, et al. Invasive Pneumococcal Disease Epidemiology and Serotype Replacement After the Introduction of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Ontario, Canada, 2007-2022. <i>Open Forum Infect Dis.</i> 2024 May 15;11(6):ofae275.	Nieodpowiednie punkty końcowe, nieodpowiednia populacja (pacjenci w każdym wieku).
Haber 2015	Haber P, Arana J, Pilishvili T, et al. Post-licensure surveillance of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in adults aged ≥ 19 years old in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), June 1, 2012-December 31, 2015. <i>Vaccine.</i> 2016 Dec 7;34(50):6330-6334.	Nieodpowiedni typ badania (dodatkowe dane dot. bezpieczeństwa po wprowadzeniu na rynek PCV13 w populacji dorosłych).
Hasegawa 2025	Hasegawa S, Jones MP, Kakiuchi S, et al. Comparative effectiveness of pneumococcal vaccination strategies to prevent invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study at the veterans health administration in the United States. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2025 Mar;31(3):402-407.	Nieodpowiednie porównanie i komparator (PCV13 vs PCV13 + PPSV23 lub PPSV23).
Heo 2021	Heo JY, Seo YB, Choi WS, et al. Effectiveness of Pneumococcal Vaccination Against Hospitalized Pneumococcal Pneumonia in Older Adults: A Prospective, Test-Negative Study. <i>J Infect Dis.</i> 2021. Epub 20210919.	Nieodpowiednia populacja (badanie obserwacyjne przeprowadzone w Korei Południowej).
Huang 2022	Huang L, Wasserman M, Grant L, et al. Burden of pneumococcal disease due to serotypes covered by the 13-valent and new higher-valent pneumococcal conjugate vaccines in the United States. <i>Vaccine.</i> 2022 Aug 5;40(33):4700-4708.	Nieodpowiednie punkty końcowe, nieodpowiednie porównanie.
Huijts 2017b	Huijts SM, Coenjaerts FEJ, Bolkenbaas M, et al; 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. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2018 Jul;24(7):764-770.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
Jackson 2013	Jackson LA, Gurtman A, Rice K, et al. 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. <i>Vaccine.</i> 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. <i>Human Vaccines and Immunotherapeutics</i> 2018; 14:1948-1956	Nieodpowiedni komparator (PPSV23 lub PCV13 z lub bez adjuwantu).
Kantso 2015	Kantso 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. <i>Vaccine</i> (2015), Oct 5;33(41):5464-5469.	Nieodpowiedni komparator (PPSV23), nieodpowiednie punkty końcowe (immunogenność), brak wyników w grupie pacjentów w wieku >65 lat.
Kantso 2019	Kantso B, Ingdam Halkjær S, Østergaard Thomsen O, et al. Persistence of antibodies to pneumococcal conjugate vaccine compared to polysaccharide vaccine in patients with Crohn's disease - one year follow up, <i>Infectious Diseases</i> . 2019.	Nieodpowiedni komparator (PPSV23), nieodpowiednie punkty końcowe (immunogenność), brak wyników w grupie pacjentów w wieku >65 lat.
Lansbury 2024	Lansbury L, Lawrence H, McKeever TM, et al. Pneumococcal serotypes and risk factors in adult community-acquired pneumonia 2018-20; a multicentre UK cohort study. <i>Lancet Reg Health Eur</i> . 2023 Dec 11;37:100812.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
Lewnard 2021	Lewnard JA, Bruxvoort KJ, Fischer H, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against medically-attended lower respiratory tract infection and pneumonia among older adults. <i>Clin Infect Dis</i> . 2021. Epub 20211230.	Nieodpowiedni typ badania (badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej IV A wg klasyfikacji AOTMiT - seria przypadków - badanie pretest/posttest, opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim. Wyniki opisane w 6.3. rozdziale Dyskusji.
Lewnard 2022	Lewnard JA, Bruxvoort KJ, Fischer H, et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Medically Attended Lower Respiratory Tract Infection and Pneumonia Among Older Adults. <i>Clin Infect Dis</i> . 2022 Sep 14;75(5):832-841.	Nieodpowiednia populacja.
Lewnard 2023	Lewnard JA, Bruxvoort KJ, Hong VX, et al. Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccination Against Virus-Associated Lower Respiratory Tract Infection Among Adults: A Case-Control Study. <i>The Journal of Infectious Diseases</i> , 2023, 227(4):498-511.	Nieodpowiednia populacja.
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. <i>PLoS ONE</i> 11(6): e0156523. doi:10.1371/journal.pone.0156523	Nieodpowiedni komparator (PPSV23), nieodpowiednie punkty końcowe (immunogenność), brak wyników w grupie pacjentów w wieku > 65 lat.
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. <i>J Crohns Colitis</i> . 2021;15(8):1279-83.	Nieodpowiednia populacja (średni wiek pacjentów włączonych do badania wyniósł około 60 lat).
Mauro 2021	Mauro FR, Giannarelli D, Galluzzo CM, et al. Response to the conjugate pneumococcal vaccine (PCV13) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). <i>Leukemia</i> . 2021;35(3):737-46.	Nieodpowiednie punkty końcowe (immunogenność szczepionki).
Mitra 2016	Mitra S, Stein GE, Bhupalam S, Havlicek 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 (immunogenność 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 (immunogenność szczepionki).
Narsingam 2022	Narsingam S, Munson J, Drescher F. Comparative effectiveness of individual pneumococcal vaccines with dual pneumococcal vaccination in older United States Veterans. <i>Vaccine</i> . 2022 Aug 19;40(35):5223-5228.	Nieodpowiednie porównanie i komparator (PCV13 vs PPSV23).
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 (immunogenność szczepionki).
Oesterreich 2020	Oesterreich S, Lindemann M, Goldblatt D, et al. Humoral response to a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in kidney transplant recipients. <i>Vaccine</i> 2020; 38:3339-3350	Nieodpowiednie punkty końcowe (immunogenność szczepionki).
Osei 2025	Osei I, Mendy E, van Zandvoort K, et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal carriage in rural Gambia 10 years after its introduction: A population-based cross-sectional study. <i>Vaccine</i> , 2025, 56: 127181.	Nieodpowiednie punkty końcowe, nieodpowiednia populacja (pacjenci w każdym wieku, największy odsetek dzieci i młodzieży - 60% dzieci do 5. roku życia).
Pasiarski 2014	Pasiarski M, Rolinski J, Grywalska E, et al. 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 (immunogenność 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 (immunogenność szczepionki).
Ravichandran 2023	Ravichandran S, Erra-Diaz F, Karakaslar OE, et al. Distinct baseline immune characteristics associated with responses to conjugated and unconjugated pneumococcal polysaccharide vaccines in older adults. <i>medRxiv [Preprint]</i> . 2023 Apr 19:2023.04.16.23288531.	Nieodpowiednie punkty końcowe (porównanie masy ciała pacjentów, wieku, seropozytywności wirusa cytomegalii).
Ravichandran 2024	Ravichandran S, Erra-Diaz F, Karakaslar OE, et al. Distinct baseline immune characteristics associated with responses to conjugated and unconjugated pneumococcal polysaccharide vaccines in older adults. <i>Nat Immunol</i> . 2024 Feb;25(2):316-329.	Nieodpowiednie porównanie i komparator (PCV13 vs PPSV23), nieodpowiednie punkty końcowe.
Romaru 2021	Romaru J, Bahuaud M, Lejeune G, 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), brak wyników w grupie pacjentów w wieku >65 lat.
Sangil 2015	Sangil A, Xercavins M, Rodríguez-Carballeira M, et al. Impact of vaccination on invasive pneumococcal disease in adults with focus on the immunosuppressed. <i>J Infect</i> . 2015 Oct;71(4):422-7.	Nieodpowiednie punkty końcowe (wpływ szczepień PCV7 i PCV13 w populacji dzieci na epidemiologię IChP), nieodpowiednia populacja (dzieci).
Serrano-Mayorga 2024	Serrano-Mayorga CC, Ibanez-Prada ED, Restrepo-Martinez M, et al. The potential impact of PCV-13, PCV-15 and PCV-20 vaccines in Colombia. <i>Vaccine</i> , 2024, 42(7): 1435-1439.	Nieodpowiednie punkty końcowe.

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, et al. 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	Nieodpowiednia populacja (odsetek pacjentów w wieku ≥ 65 lat wynosił 16,7% w grupie PCV13 i 22,2% w grupie kontrolnej).
Svensson 2018	Svensson T, Kättström M, Hammarlund Y, et al. Pneumococcal conjugate vaccine triggers a better immune response 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.	Nieodpowiedni komparator (PPSV23), nieodpowiednie punkty końcowe (immunogenność).
Takeshita 2022	Takeshita K, Ishiwada N, Takeuchi N, et al. Immunogenicity and safety of routine 13-valent pneumococcal conjugate vaccination outside recommended age range in patients with hematological malignancies and solid tumors. 2022 Feb 23;40(9):1238-1245.	Nieodpowiednie punkty końcowe (immunogenność szczepionki).
Tang 2024	Tong X, Gao L, Wong ICK, et al. Effects of sequential vs single pneumococcal vaccination on cardiovascular diseases among older adults: a population-based cohort study. <i>Int J Epidemiol</i> . 2024 Feb 1;53(1):dyae005.	Nieodpowiednie porównanie (PCV13 + PPSV23 vs PCV13 lub PPSV23), nieodpowiednia interwencja, nieodpowiednie punkty końcowe.
Tembo 2024	Tembo G, Mayuni M, Kamng'ona R, et al. Poor association between 13-valent pneumococcal conjugate vaccine-induced serum and mucosal antibody responses with experimental <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotype 6B colonisation. <i>Vaccine</i> , 2024, 42(12): 2975-2982.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiednia populacja.
Temple 2023	Temple B, Tran HP, Dai VTT, et al. Efficacy against pneumococcal carriage and the immunogenicity of reduced-dose (0 + 1 and 1 + 1) PCV10 and PCV13 schedules in Ho Chi Minh City, Viet Nam: a parallel, single-blind, randomised controlled trial. <i>Lancet Infect Dis</i> . 2023 Aug;23(8):933-944.	Nieodpowiednie porównanie i komparator (PCV13 vs PCV10), nieodpowiednia populacja (zdrowe niemowlęta).
Tinoco 2015	Tinoco JC, Juergens C, Ruiz Palacios GM, et al. 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 (immunogenność szczepionki), 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.	Nieodpowiednie punkty końcowe (immunogenność), brak wyników wyłącznie w populacji w wieku ≥ 65 lat.
Vadlamudi 2022	Vadlamudi NK, Patrick DM, Rose C, et al. A population-based analysis to determine the impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in British Columbia, Canada. <i>Vaccine</i> . 2022 Feb 11;40(7):1047-1053.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
van der Heiden 2024	van der Heiden M, Shetty S, Bijvank E, et al. Multiple vaccine comparison in the same adults reveals vaccine-specific and age-related humoral response patterns: an open phase IV trial. <i>Nat Commun</i> . 2024 Aug 4;15(1):6603.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiednie punkty końcowe.
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 (CAPiTA). <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 (CAPiTA) Study. Clin Infect Dis. 2018 Jun 18;67(1):42-49.	Nieodpowiednie punkty końcowe (nosicielstwo noso-gardłowe, oceniane w ramach analizy <i>post-hoc</i>).
van Werkhoven 2015	van Werkhoven CH, Bonten MJ. The Community-Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults (CAPiTA): what is the future of pneumococcal conjugate vaccination in elderly? Future Microbiol. 2015;10(9):1405-13.	Brak nowych i istotnych danych, artykuł podsumowujący wyniki badania CAPiTA.
van Werkhoven 2020	van Werkhoven CH, Bolkenbaas M, Huijts SM, et al. 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. Clin Microbiol Infect. 2020 Sep 22;S1198-743X(20)30560-7.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
Vandecasteele 2018	Vandecasteele SJ, De Bacquer D, Caluwe R, et al. 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. Clin Microbiol Infect. 2018 Jan;24(1):65-71.	Nieodpowiedni komparator (PPSV23), nieodpowiednie punkty końcowe (immunogenność).
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 Apr 27;18(1):196.	Nieodpowiednia populacja (do badania włączano pacjentów w wieku >50 lat). Niewielki odsetek osób zaszczepionych PCV13 - 0,2% w ogólnej populacji włączonej do badania.
Vila-Corcoles 2020	Vila-Corcoles A, Hospital I, Ochoa-Gondar O, et al. Clinical effectiveness of 13-valent and 23-valent pneumococcal vaccination in middle-aged and older adults: The EPIVAC cohort study, 2015-2016. Vaccine. 2020 Jan 29;38(5):1170-1180.	Nieodpowiednia populacja (niewielki odsetek osób zaszczepionych PCV13 - 0,2% w ogólnej populacji włączonej do badania i 0,35% w populacji osób w wieku ≥65 lat).
Visser 2025	Visser M, van Beek J, Tcherniaeva T, et al. Age-related decline in IgM responses associate with reduced opsonophagocytic activity following PCV13 vaccination. NPJ Vaccines, 2025, 10(1): 95.	Nieodpowiednie punkty końcowe (ocena odpowiedzi IgM i IgG).
von Gottberg 2024	von Gottberg A, Kleynhans J, de Gouveia L, et al. Long-term effect of pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease incidence among people of all ages from national, active, laboratory-based surveillance in South Africa, 2005-19: a cohort observational study. The Lancet Global Health, 2024, 12(9): e1470-e1484.	Nieodpowiednie porównanie i komparator (PCV13 vs PCV7).
Wyplosz 2025	Wyplosz B, Grenier B, Roche N, et al. Pneumococcal vaccination at 65 years and vaccination coverage in at-risk adults: A retrospective population-based study in France. PLoS One. 2025 Aug 11;20(8):e0329703.	Nieodpowiednie porównanie (PCV13 + PPSV23 vs szczepionka przeciwko grypie), nieodpowiednie punkty końcowe (wyszczepialność).
Xirogianni 2022	Xirogianni A, Marmaras N, Georgakopoulou T, et al. Pneumococcal meningitis in Greece: A retrospective serotype surveillance study in the post-PCV13 era (2010-2020). Vaccine. 2022 Aug 12;40(34):5079-5087.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
Yang 2025	Yang Y, Knoll MD, Herbert C, et al; PSERENADE Team. Global impact of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis in all ages: The PSERENADE project. J Infect. 2025 Mar;90(3):106426.	Nieodpowiedni sposób przedstawienia wyników, nieodpowiednia populacja.

Zangenah 2017	Zangenah S, Björkhem-Bergman L, Norlin AC, et al. The Pneumocell-study: Vaccination of IgG1- and IgG2-deficient patients with Prevenar13. Vaccine. 2017 May 9;35(20):2654-2660.	Nieodpowiednie punkty końcowe (immunogenność szczepionki).
Zielinski 2025	Zielinski L, Andrejko K, Shang N, et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Pneumonia Hospitalization Among Medicare Beneficiaries Aged ≥65 in Long-Term Care. J Infect Dis. 2025 Aug 2:jiaf405.	Nieodpowiednie punkty końcowe (skuteczność szczepionki w zależności od czasu przebywania w ośrodku opieki długoterminowej).

8.13 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych dot. szczepionki PCV13

Tab. 131. Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych dot. szczepionki PCV13.

Kod badania	Referencja
Berild 2020	Berild JD, Winje BA, Vestheim DF, et al. 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.
Farrar 2023	Farrar JL, Childs L, Ouattara M, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Effectiveness of Pneumococcal Vaccines in Adults. Pathogens. 2023 May 19;12(5):732.

8.14 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych dot. szczepionki PCV13

Tab. 132. Zestawienie odrzuconych badań wtórnych dot. szczepionki 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. Vaccine 2016; 34:1540-1550	Nieodpowiednie punkty końcowe (brak punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej szczepienia PCV13).
Chilson 2020	Chilson E, Scott DA, Schmoele-Thoma B, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with immunocompromising conditions: a review of available evidence. Hum Vaccin Immunother. 2020 Nov 1;16(11):2758-2772.	Nieodpowiednie punkty końcowe (przegląd dotyczy wyłącznie immunogenności).
Garrido 2020	Garrido HMG, Schnyder JL, Tanck MWT, et al. Immunogenicity of pneumococcal vaccination in HIV infected individuals: A systematic review and meta-analysis. EclinicalMedicine 2020; 29-30:100576	Nieodpowiednie punkty końcowe (przegląd dotyczy wyłącznie immunogenności).
Marra 2019	Marra F, Vadlamudi NK. Efficacy and Safety of the Pneumococcal Conjugate-13 Valent Vaccine in Adults. Aging Dis. 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. Vaccine. 2019 Oct 8;37(43):6310-6316.	Brak cech przeglądu systematycznego.

Tin Tin Htar 2017	Tin Tin Htar M, Stuurman AL, Ferreira G, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies. PLoS One. 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. Clin Infect Dis. 2019 Jun 18;69(1):34-49.	Nieodpowiednie punkty końcowe (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. Vaccine 2019; 37:1021-1029	Nieodpowiedni komparator (PPSV23).
Winje 2019	Winje BA, Berild JD, Vestrheim DF, et al. 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, et al. Pneumococcal vaccination in adults at very high risk or with established cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2021;7(1):97-106.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
Morimoto 2025	Morimoto K, Masuda S. Pneumococcal vaccines for prevention of adult pneumonia. Respir Investig. 2025 Jan;63(1):96-101.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Izurietta 2025	Izurietta P, Borys D. Serotype distribution of invasive and non-invasive pneumococcal disease in adults ≥65 years of age following the introduction of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in infant national immunization programs: a systematic literature review. Front Public Health. 2025 May 30;13:1544331.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
Fletcher 2025	Fletcher MA, Okasha O, Baay M, et al. Complicated pneumococcal pneumonia in the era of higher-valent pneumococcal conjugate vaccines: a systematic literature review and meta-analysis, 2001-2022. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2025, 44(8): 1779-1796.	Nieodpowiednia populacja (dzieci) i nieodpowiednie punkty końcowe (wpływ wpływu narodowych programów szczepień w populacji dzieci na epidemiologię zakażeń <i>S. pneumoniae</i>)
Sepúlveda-Pachón 2024	Sepúlveda-Pachón IT, Dunne EM, Hanquet G, et al. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Viral Respiratory Infections: A Systematic Literature Review. J Infect Dis. 2024 Sep 23;230(3):e657-e667.	Nieodpowiednie punkty końcowe (wpływ szczepień na wirusowe infekcje dróg oddechowych).
Ricci Conesa 2024	Ricci Conesa H, Skroder H, Norton N, et al. Clinical and economic burden of acute otitis media caused by Streptococcus pneumoniae in European children, after widespread use of PCVs-A systematic literature review of published evidence. PLoS One, 2024, 19(4): e0297098.	Nieodpowiednia populacja (dzieci).
Grant 2024	Grant LR, Hanquet G, Sepúlveda-Pachón IT, et al. Effects of PCV10 and PCV13 on pneumococcal serotype 6C disease, carriage, and antimicrobial resistance. Vaccine. 2024 Apr 30;42(12):2983-2993.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
Fletcher 2024	Fletcher MA, Schmoele-Thoma B, Vojcic J, et al. Adult indication 13-valent pneumococcal conjugate vaccine clinical development overview: formulation, safety, immunogenicity (dosing and sequence), coadministration, and efficacy. Expert review of vaccines, 2024, 23(1): 944-957.	Brak cech przeglądu systematycznego.

Sikjær 2023	Sikjær MG, Pedersen AA, Wik MS, et al. Vaccine effectiveness of the pneumococcal polysaccharide and conjugated vaccines in elderly and high-risk populations in preventing invasive pneumococcal disease: a systematic search and meta-analysis. Eur Clin Respir J, 2023, 10(1): 2168354.	Nieodpowiedni sposób przedstawienia wyników (całość badania opiera się na ocenie i metaanalizie wyników dla PPSV23, na temat PCV13 jest jedno zdanie podsumowujące wyniki badania CAPItA).
Reyburn 2023	Reyburn R, Tsatsaronis A, von Mollendorf C, et al.; ARI Review group. Systematic review on the impact of the pneumococcal conjugate vaccine ten valent (PCV10) or thirteen valent (PCV13) on all-cause, radiologically confirmed and severe pneumonia hospitalisation rates and pneumonia mortality in children 0-9 years old. J Glob Health. 2023 Feb 3;13:05002.	Nieodpowiednia populacja (dzieci).
Dunne 2023	Dunne EM, Cilloniz C, von Mollendorf C, et al. Pneumococcal Vaccination in Adults: What Can We Learn From Observational Studies That Evaluated PCV13 and PPV23 Effectiveness in the Same Population? Arch Bronconeumol. 2023 Mar;59(3):157-164. English, Spanish.	Przegląd narracyjny.
Lansbury 2022	Lansbury L, Lim B, McKeever TM, et al. Non-invasive pneumococcal pneumonia due to vaccine serotypes: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2022 Jan 24;44:101271.	Nieodpowiednie punkty końcowe.

8.15 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: 03.10.2025.
§ 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 4.2.
§ 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, 4.2.2.4., 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, 4.2.4.4
§ 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 4.1.2 i Aneks 8.8 Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1 i 8.2

opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1.1, 4.2.2.1, 4.2.3.1, 4.2.4.1
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, 4.6, 4.7, 4.8
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.9
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

Spis rycin

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych dla szczepienia PCV20 włączonych do opracowania, od 2022 roku włącznie (PRISMA).	31
Ryc. 2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych dla szczepienia PCV13 włączonych do opracowania, od 2022 roku włącznie (PRISMA).	32
Ryc. 3 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.	40
Ryc. 4 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane - badania Essink 2022.	49
Ryc. 5 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane - badanie Cannon 2021.	49
Ryc. 6 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane - badanie CAPiTA (Bonten 2015).	64
Ryc. 7 Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: stosunek geometrycznych średnich miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMR) dla PCV20, wobec serotypów wspólnych z PCV13 (A) i PPSV23, niezawartych w PCV13 (B) miesiąc po szczepieniu (Essink 2022).	89
Ryc. 8 Skuteczność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat: ważona skuteczność PCV20 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej (ICHp) i zapaleniu płuc z dowolnej przyczyny (ACP) w populacji ogólnej i wśród osób nieszczepionych wcześniej szczepionką PCV13 i PPSV23 (Miles 2025).	108
Ryc. 9 Skuteczność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skorygowana skuteczność PCV20 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej (ICHp) i zapaleniu płuc z dowolnej przyczyny (ACP) w zależności od grupy ryzyka (Miles 2025a).	109
Ryc. 10 Skuteczność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skorygowany współczynnik zapadalności (IR) na 100 tys. osobolat na inwazyjną chorobę pneumokokową (ICHp) i zapalenie płuc z dowolnej przyczyny (ACP) wśród pacjentów szczepionych PCV20 i pacjentów nieszczepionych (Miles 2025).	110
Ryc. 11 Skuteczność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat: bezwzględne zmniejszenie współczynnika zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową (ICHp) i zapalenie płuc z dowolnej przyczyny (ACP) na 100 tys. osobolat w podziale na grupy ryzyka (Miles 2025a).	111
Ryc. 12 Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skumulowana liczba przypadków PZP spowodowanych serotypami szczepionkowymi (A) i niebakteriemiczne/nieinwazyjne przypadki PZP spowodowane serotypami szczepionkowymi (B) w populacji ogólnej badania CAPiTA (Bonten 2015, Patterson 2016).	113
Ryc. 13 Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skumulowana liczba przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej spowodowanej serotypami szczepionkowymi w populacji ogólnej (Bonten 2015, Patterson 2016).	118
Ryc. 14 Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skumulowana liczba przypadków PZP spowodowanych serotypami szczepionkowymi w populacji pacjentów w podgrupie umiarkowanego ryzyka (ang. <i>at-risk</i>) zakażenia <i>S. pneumoniae</i> (Suaya 2018).	122

Ryc. 15 Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat wcześniej nie szczepionej przeciwko pneumokokom: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, w okresie 10 dni po szczepieniu (Essink 2022).	157
Ryc. 16 Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat wcześniej nie szczepionej przeciwko pneumokokom: uogólnione zdarzenia niepożądane, w okresie 10 dni po szczepieniu (Essink 2022).	158
Ryc. 17 Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: stosunek geometrycznych średnich miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMR), wobec serotypów wspólnych z PCV13 (A) i PPSV23, (B) miesiąc po szczepieniu (Haranaka 2024).	206
Ryc. 18 Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: stosunek geometrycznych średnich miana przeciwciał (GMT) oraz geometryczne średnie przyrosty (GMFR), wobec serotypów wspólnych z PCV13 (A) i PPSV23 (B) miesiąc po szczepieniu (Haranaka 2024).	207
Ryc. 19 Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ≥ 4 -krotny wzrost geometrycznej średniej miana przeciwciał w teście OPA od momentu przed szczepieniem do miesiąca po szczepieniu, wobec serotypów wspólnych z PCV13 (A) i PPSV23 (B) miesiąc po szczepieniu (Haranaka 2024).	207
Ryc. 20 Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: odsetek pacjentów, u których zaobserwowano geometryczne średnie miana przeciwciał w teście OPA równe lub wyższe od dolnej granicy oznaczalności (LLOQ) miesiąc po szczepieniu, wobec serotypów wspólnych z PCV13 (A) i PPSV23 (B) (Haranaka 2024).	208
Ryc. 21 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).	210
Ryc. 22 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane, procentowo - badanie Essink 2022.	224
Ryc. 23 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane, procentowo - badanie Cannon 2021.	224
Ryc. 24 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane, procentowo - badanie CAPiTA (Bonten 2015).	225

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.....	21
Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.....	24
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).....	28
Tab. 4. Zestawienie charakterystyki odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13®) u osób dorosłych.	36
Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV20 (Prevenar 20®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	46
Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV20 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych – cd.	47
Tab. 7. Kryteria włączenia i wykluczenia z poszczególnych randomizowanych badań klinicznych dot. szczepionki PCV20, zakwalifikowanych do analizy.	50
Tab. 8. Charakterystyka pacjentów z poszczególnych randomizowanych badań klinicznych dot. szczepionki PCV20, zakwalifikowanych do analizy.	52
Tab. 9. Odsetek pacjentów, którzy przerwali przydzielone leczenie z poszczególnych badań pierwotnych dot. szczepionki PCV20 zakwalifikowanych do analizy.	53
Tab. 10. Zestawienie punktów końcowych z poszczególnych randomizowanych badań klinicznych dot. szczepionki PCV20, zakwalifikowanych do analizy.	54
Tab. 11. Charakterystyka badania obserwacyjnego z grupą kontrolną, włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności praktycznej szczepionki PCV20 (Prevenar 20®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.	56
Tab. 12. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania obserwacyjnego dot. szczepionki PCV20, zakwalifikowanego do analizy.	57
Tab. 13. Charakterystyka pacjentów w wieku ≥ 65 lat włączonych do badania obserwacyjnego dot. szczepionki PCV20, zakwalifikowanego do analizy, po zastosowaniu ważenia IPTW (Miles 2025).....	58
Tab. 14. Charakterystyka pacjentów w wieku ≥ 65 lat nieotrzymujących wcześniej szczepienia PCV13 lub PPSV23, włączonych do badania obserwacyjnego dot. szczepionki PCV20, zakwalifikowanego do analizy, po zastosowaniu ważenia IPTW (Miles 2025).	59
Tab. 15. Zestawienie punktów końcowych z badania obserwacyjnego dot. szczepionki PCV20, zakwalifikowanego do analizy.	60
Tab. 16. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.	63
Tab. 17. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych – cd.	63
Tab. 18. Kryteria włączenia i wykluczenia z randomizowanego badania klinicznego dot. szczepionki PCV13 (CAPiTA), zakwalifikowanego do analizy (Bonten 2015).*	65

Tab. 19. Charakterystyka pacjentów z randomizowanego badania klinicznego dot. szczepionki PCV13 (CAPiTA), zakwalifikowanego do analizy (Bonten 2015).	66
Tab. 20. Porównanie charakterystyki kohorty pacjentów z badania CAPiTA, u której dokonano przeglądu dokumentacji medycznej w ramach równoległego badania obserwacyjnego Etio-CAP (Huijts 2017a).....	67
Tab. 21. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w randomizowanym badaniu klinicznym dot. szczepionki PCV13 (CAPiTA), zakwalifikowanego do analizy (Bonten 2015).*	68
Tab. 22. Zestawienie punktów końcowych randomizowanego badania klinicznego dot. szczepionki PCV13 (CAPiTA), zakwalifikowanego do analizy (Bonten 2015).	69
Tab. 23. Charakterystyka badań obserwacyjnych z grupą kontrolną, włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności praktycznej szczepionki PCV13 (Prevenar 13 [®]) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.	72
Tab. 24. Podsumowanie oceny jakości badań kliniczno-kontrolnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale.	74
Tab. 25. Jakość badań kohortowych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale (część I).	74
Tab. 26. Jakość badań kohortowych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale (część II).	75
Tab. 27. Jakość badań kliniczno-kontrolnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale.	76
Tab. 28. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań obserwacyjnych dot. szczepionki PCV13, zakwalifikowanych do analizy.....	78
Tab. 29. Charakterystyka pacjentów z badania obserwacyjnego dot. szczepionki PCV13 - Kobayashi 2023, zakwalifikowanego do analizy.	80
Tab. 30. Charakterystyka pacjentów z badania obserwacyjnego dot. szczepionki PCV13 - Hsiao 2022, zakwalifikowanego do analizy.....	81
Tab. 31. Charakterystyka pacjentów z badania obserwacyjnego dot. szczepionki PCV13 - Kolditz 2019, zakwalifikowanego do analizy.	82
Tab. 32. Charakterystyka pacjentów z badań obserwacyjnych dot. szczepionki PCV13 - McLaughlin 2018 i Prato 2018, zakwalifikowanych do analizy.	84
Tab. 33. Zestawienie punktów końcowych w badaniach obserwacyjnych dot. szczepionki PCV13, zakwalifikowanych do analizy.....	86
Tab. 34. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: stosunek geometrycznych średnich miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMR) dla PCV20, wobec serotypów wspólnych z PCV13 miesiąc po szczepieniu (Essink 2022).	90
Tab. 35. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: stosunek geometrycznych średnich miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMR) dla PCV20, wobec 7 serotypów wspólnych z PPSV23 (niezawartych w PCV13) miesiąc po szczepieniu (Essink 2022).....	90
Tab. 36. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: średnia różnica w geometrycznych średnich przyrostach miana przeciwciał (GMFR) w teście OPA dla PCV20, wobec serotypów wspólnych z PCV13 (Essink 2022).....	92
Tab. 37. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: średnia różnica w geometrycznych średnich przyrostach miana przeciwciał (GMFR) w teście OPA dla PCV20, wobec 7 serotypów wspólnych z PPSV23, niezawartych w PCV13 (Essink 2022).	92

Tab. 38. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ≥ 4 -krotny wzrost geometrycznej średniej miana przeciwciał dla PCV20 miesiąc po szczepieniu, wobec serotypów wspólnych z PCV13 (Essink 2022). ...	93
Tab. 39. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ≥ 4 -krotny wzrost geometrycznej średniej miana przeciwciał miesiąc po szczepieniu dla PCV20, wobec serotypów wspólnych z PPSV23 (Essink 2023). ..	94
Tab. 40. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: odsetek pacjentów, u których zaobserwowano geometryczne średnie miana przeciwciał w teście OPA $\geq$ dolnej granicy oznaczalności (LLOQ) miesiąc po szczepieniu dla PCV20, wobec serotypów wspólnych z PCV13 (Essink 2022).	95
Tab. 41. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat: odsetek pacjentów, u których zaobserwowano geometryczne średnie miana przeciwciał w teście OPA $\geq$ dolnej granicy oznaczalności (LLOQ) miesiąc po szczepieniu dla PCV20, wobec serotypów wspólnych z PPSV23 (Essink 2022).	96
Tab. 42. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat w zależności od występowania czynników ryzyka: stosunek geometrycznych średnich miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMR) dla PCV20 miesiąc po szczepieniu, wobec serotypów wspólnych z PCV13 (EMA 2022).	97
Tab. 43. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat w zależności od występowania czynników ryzyka: stosunek geometrycznych średnich miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMR) dla PCV20 miesiąc po szczepieniu, wobec serotypów wspólnych z PPSV23 (EMA 2022).	98
Tab. 44. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 60 lat w zależności od występowania czynników ryzyka: odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ≥ 4 -krotny wzrost geometrycznej średniej miana przeciwciał dla PCV20 miesiąc po szczepieniu, wobec serotypów wspólnych z PCV13 (EMA 2022).	100
Tab. 45. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat: geometryczna średnia miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMT) dla PCV20, wobec serotypów wspólnych z PCV13 i PPSV23 miesiąc po szczepieniu (Cannon 2021).	102
Tab. 46. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat: krotność wzrostu geometrycznej średniej miana przeciwciał w teście OPA (OPA GMT) względem poziomu wyjściowego dla PCV20, względem serotypów zawartych w PCV13 i PPSV23 miesiąc po szczepieniu (Cannon 2021).	104
Tab. 47. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat: odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ≥ 4 -krotny wzrost geometrycznej średniej miana przeciwciał w teście OPA dla PCV20 miesiąc po szczepieniu, względem serotypów wspólnych z PCV13 i PPSV23 (Cannon 2021).	105
Tab. 48. Immunogenność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat: odsetek pacjentów, u których zaobserwowano geometryczne średnie miana przeciwciał w teście OPA $\geq$ dolnej granicy oznaczalności (LLOQ) miesiąc po szczepieniu dla PCV20, wobec serotypów wspólnych z PCV13 i PPSV 23 (Cannon 2021).	106
Tab. 49. Skuteczność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat: ważona skuteczność PCV w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej (ICHp) i zapaleniu płuc z dowolnej przyczyny (ACP) w populacji ogólnej i wśród osób nieszczepionych wcześniej szczepionką PCV13 i PPSV23 (Miles 2025).	108
Tab. 50. Skuteczność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skorygowana skuteczność PCV20 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej (ICHp) i zapaleniu płuc z dowolnej przyczyny (ACP) w zależności od grupy ryzyka (Miles 2025a).	109

Tab. 51. Skuteczność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat: roczny skorygowany współczynnik zapadalności (IR) na 100 tys. osobolat na inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP) i zapalenie płuc z dowolnej przyczyny (ACP) w populacji ogólnej i w zależności od grupy ryzyka (Miles 2025a).....	110
Tab. 52. Skuteczność PCV20 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skorygowany roczny wskaźnik VPD na 100 tys. osobolat w podziale na grupy ryzyka (Miles 2025a).	112
Tab. 53. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego przez <i>S. pneumoniae</i> w populacji ogólnej (Bonten 2015).	114
Tab. 54. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc, spowodowanego przez <i>S. pneumoniae</i> w populacji ogólnej w całym okresie obserwacji. .	115
Tab. 55. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pozaszpitalnego zapalenia płuc, bez względu na przyczynę w populacji ogólnej.....	117
Tab. 56. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej w populacji ogólnej.	119
Tab. 57. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu zgonom w populacji ogólnej w badaniu w całym okresie obserwacji.....	121
Tab. 58. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność 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>	123
Tab. 59. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność 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>	125
Tab. 60. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność 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>	127
Tab. 61. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność 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>	129
Tab. 62. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność 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.	131
Tab. 63. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność 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.	132

Tab. 64. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego serotypami szczepionkowymi.	134
Tab. 65. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc lub inwazyjnej choroby pneumokokowej, spowodowanych serotypami szczepionkowymi.....	136
Tab. 66. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność 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 (Bonten 2015).....	138
Tab. 67. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność PCV13 w porównaniu z szczepieniem placebo w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej w zależności od statusu immunologicznego pacjentów (Bonten 2015). ..	140
Tab. 64. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: skuteczność PCV13 w zakresie zapobiegania inwazyjnej chorobie pneumokokowej spowodowanej serotypami zawartym w szczepionce PCV13, w okresie od 1 września 2014 do 31 marca 2020 roku (Hsiao 2025).	142
Tab. 69. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: częstość hospitalizacji z powodu zapalenia płuc (ogółem, niezwiązanego z opieką zdrowotną i płatowego) wśród beneficjentów <i>Medicare</i> (Kobayashi 2023).....	144
Tab. 70. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: szacowana liczba przypadków zapalenia płuc, którym zapobiegnięto dzięki szczepieniu PCV13 wśród beneficjentów <i>Medicare</i> , w okresie od września 2014 roku do grudnia 2017 roku (Kobayashi 2023).....	146
Tab. 71. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu PZP oraz z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych bez względu na etiologię, na podstawie danych od lipca 2015 do czerwca 2018 roku (Hsiao 2022).	147
Tab. 72. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu PZP oraz z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych bez względu na etiologię, na podstawie danych od lipca 2014* do czerwca 2018 (Hsiao 2022).	148
Tab. 73. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat: efektywność praktyczna PCV13 w zapobieganiu PZP bez względu na etiologię (Kolditz 2019).	149
Tab. 74. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pneumokokowym, pozaszpitalnym zapaleniom płuc wymagającym hospitalizacji, spowodowanych serotypami szczepionkowymi (McLaughlin 2018).	150
Tab. 75. Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji w wieku ≥ 65 lat: efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc (Prato 2018).	151
Tab. 76. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat wcześniej nie szczepionej przeciwko pneumokokom: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w okresie 1. miesiąca po szczepieniu (Essink 2022).	153
Tab. 77. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥ 60 lat wcześniej nie szczepionej przeciwko pneumokokom: natychmiastowe zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca po szczepieniu (Essink 2022).	153

Tab. 74. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥60 lat wcześniej nie szczepionej przeciwko pneumokokom: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem w okresie 1. miesiąca po szczepieniu (Essink 2022).	154
Tab. 79. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥60 lat wcześniej nie szczepionej przeciwko pneumokokom: poważne zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca od szczepienia (Essink 2022).	154
Tab. 80. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13/PPSV23 w populacji w wieku ≥60 lat wcześniej nie szczepionej przeciwko pneumokokom: ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) w okresie 1. miesiąca i 6. miesięcy po szczepieniu (Essink 2022).	155
Tab. 81. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13/PPSV23 w populacji w wieku ≥60 lat wcześniej nie szczepionej przeciwko pneumokokom: nowo zdiagnozowany przewlekły stan chorobowy w okresie 1. miesiąca i 6. miesięcy po szczepieniu (Essink 2022).	155
Tab. 82. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13/PPSV23 w populacji w wieku ≥60 lat wcześniej nie szczepionej przeciwko pneumokokom: zgony w ciągu 6. miesięcy od szczepienia (Essink 2022).	156
Tab. 83. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13/PPSV23 w populacji w wieku ≥60 lat wcześniej nie szczepionej przeciwko pneumokokom: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 6. miesięcy od szczepienia (źródło: Essink 2022).	156
Tab. 84. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥60 lat wcześniej nie szczepionej przeciwko pneumokokom: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, w okresie 10 dni po szczepieniu (Essink 2022).	157
Tab. 85. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥60 lat wcześniej nie szczepionej przeciwko pneumokokom: uogólnione zdarzenia niepożądane, w okresie 7 dni po szczepieniu (Essink 2022).	159
Tab. 86. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥65 lat zaszczepionej wcześniej PPSV23: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca po szczepieniu (Cannon 2021).	160
Tab. 87. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PPSV23 w populacji w wieku ≥65 lat zaszczepionej wcześniej PCV13: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca po szczepieniu (Cannon 2021).	161
Tab. 88. Profil bezpieczeństwa PCV20 w populacji w wieku ≥65 lat wcześniej zaszczepionej PCV13/PPSV23: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca po szczepieniu (Cannon 2021).	161
Tab. 89. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥65 lat wcześniej zaszczepionej PPSV23: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem w okresie 1. miesiąca po szczepieniu (Cannon 2021).	161
Tab. 90. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PPSV23 w populacji w wieku ≥65 lat zaszczepionej wcześniej PCV13: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem w okresie 1. miesiąca po szczepieniu (Cannon 2021).	162
Tab. 91. Profil bezpieczeństwa PCV20 w populacji w wieku ≥65 lat wcześniej zaszczepionej PCV13/PPSV23: zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem w okresie 1. miesiąca po szczepieniu (Cannon 2021).	162
Tab. 92. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥65 lat zaszczepionej wcześniej PPSV23: poważne zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca po szczepieniu (Cannon 2021).	162

Tab. 93. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PPSV23 w populacji w wieku ≥65 lat wcześniej zaszczepionej PCV13: poważne zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca po szczepieniu (Cannon 2021).	163
Tab. 94. Profil bezpieczeństwa PCV20 w populacji w wieku ≥65 lat wcześniej zaszczepionej PSV13/PPSV23: poważne zdarzenia niepożądane w okresie 1. miesiąca po szczepieniu (Cannon 2021).	163
Tab. 95. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥65 lat wcześniej zaszczepionej PPSV23: ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) w okresie 6. miesięcy po szczepieniu (Cannon 2021).	163
Tab. 96. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PPSV23 w populacji w wieku ≥65 lat zaszczepionej wcześniej PCV13: ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) w okresie 6. miesięcy po szczepieniu (Cannon 2021).	164
Tab. 97. Profil bezpieczeństwa PCV20 w populacji w wieku ≥65 lat wcześniej zaszczepionej PSV13/PPSV23: ciężkie zdarzenia niepożądane w okresie 6. miesięcy po szczepieniu (Cannon 2021).	164
Tab. 98. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥65 lat wcześniej zaszczepionej PPSV23: nowo zdiagnozowane przewlekłe stany chorobowe (NDCMC) w okresie 6. miesięcy po szczepieniu (Cannon 2021).	164
Tab. 99. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PPSV23 w populacji w wieku ≥65 lat wcześniej zaszczepionej PCV13: nowo zdiagnozowane przewlekłe stany chorobowe (NDCMC) w okresie 6. miesięcy po szczepieniu (Cannon 2021).	165
Tab. 100. Profil bezpieczeństwa PCV20 w populacji w wieku ≥65 lat wcześniej zaszczepionej PSV13/PPSV23: nowo zdiagnozowane przewlekłe stany chorobowe (NDCMC) w okresie 6. miesięcy po szczepieniu (Cannon 2021).	165
Tab. 101. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥65 lat wcześniej zaszczepionej PPSV23: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, w okresie 10 dni po szczepieniu (Cannon 2021).	165
Tab. 102. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PPSV23 w populacji w wieku ≥65 lat zaszczepionej wcześniej PCV13: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, w okresie 10 dni po szczepieniu (Cannon 2021).	166
Tab. 103. Profil bezpieczeństwa PCV20 w populacji w wieku ≥65 lat wcześniej zaszczepionej PCV13/PPSV23: zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, w okresie 10 dni po szczepieniu (Cannon 2021).	167
Tab. 104. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PCV13 w populacji w wieku ≥65 lat wcześniej zaszczepionej PPSV23: uogólnione zdarzenia niepożądane, w okresie 7 dni po szczepieniu (Cannon 2021).	168
Tab. 105. Profil bezpieczeństwa PCV20 w porównaniu do PPSV23 w populacji w wieku ≥65 lat zaszczepionej wcześniej PCV13: uogólnione zdarzenia niepożądane, w okresie 7 dni po szczepieniu (Cannon 2021).	169
Tab. 102. Profil bezpieczeństwa PCV20 w populacji w wieku ≥65 lat wcześniej zaszczepionej PCV13/PPSV23: uogólnione zdarzenia niepożądane, w okresie 7 dni po szczepieniu (Cannon 2021).	171
Tab. 107 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych szczepionki Prevenar 20® (ChPL Prevenar 20®).	173
Tab. 108 Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu szczepionki Prevenar 13® do obrotu (ChPL Prevenar 20®).	175

Tab. 109 Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu szczepionki PCV20, raportowanych przez WHO (stan na październik 2025, VigiBase).	176
Tab. 110. Charakterystyka zgłoszeń po zastosowaniu szczepionki PCV20 w Systemie Zgłaszania Niepożądanych Odczynów Poszczepiennych (VAERS), zebrane od października 2021 roku do grudnia 2023 roku (Oliveria 2025).	200
Tab. 111. Najczęściej zgłaszane terminy preferowane wg słownika MedDRA wśród zgłoszeń dot. zdarzeń nieciężkich (n=1 108), ciężkich (n=70) oraz zgłoszeń ogółem (n=1 178) po zastosowaniu szczepionki PCV20 u osób dorosłych w wieku ≥65 lat w Systemie Zgłaszania Niepożądanych Odczynów Poszczepiennych (VAERS), zebrane od października 2021 roku do grudnia 2023 roku (Oliveria 2025).	201
Tab. 112. Główne kategorie zdarzeń (wg SOC) wśród zgłoszeń dot. zdarzeń ciężkich zdarzeń niepożądanych nieprowadzących do zgonu po zastosowaniu szczepionki PCV20 u osób dorosłych w wieku ≥65 lat w Systemie Zgłaszania Niepożądanych Odczynów Poszczepiennych (VAERS), zebrane od października 2021 roku do grudnia 2023 roku (Oliveria 2025).	202
Tab. 113. 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).	204
Tab. 114. Porównanie bezpieczeństwa PCV20 z PCV13/PPSV23 u osób w wieku ≥60 lat (populacja bezpieczeństwa) (Haranaka 2024).	209
Tab. 115. Efektywność PCV13 w zapobieganiu infekcji dolnych dróg oddechowych z jakiegokolwiek przyczyny wymagających leczenia i zapalenia płuc z jakiegokolwiek przyczyny w badaniu obserwacyjnym Lewnard 2021.	211
Tab. 116. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej dwudziestowalentnej skoniugowanej - PCV20 (Prevenar 20®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Medline (PubMed) na dzień 03.10.2025.	214
Tab. 117. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej dwudziestowalentnej skoniugowanej - PCV20 (Prevenar 20®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Embase na dzień 03.10.2025.	214
Tab. 118. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej dwudziestowalentnej skoniugowanej - PCV20 (Prevenar 20®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Cochrane na dzień 03.10.2025.	215
Tab. 119. Wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach danych.	215
Tab. 120. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej skoniugowanej - PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Medline (PubMed) na dzień 03.10.2025.	216
Tab. 121. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej skoniugowanej - PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Embase na dzień 03.10.2025.	216
Tab. 122. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej skoniugowanej - PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Cochrane na dzień 03.10.2025.	217
Tab. 123 Kryteria Cook'a (Cook 1997).	219
Tab. 124. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR II (AMSTAR).	219
Tab. 125. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego.	226

Tab. 126. Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dot. szczepionki PCV20. ...	231
Tab. 127. Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dot. szczepionki PCV20.....	231
Tab. 128. Zestawienie odrzuconych badań wtórnych dot. szczepionki PCV20.....	235
Tab. 129. Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dot. szczepionki PCV13. ...	236
Tab. 130. Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dot. szczepionki PCV13.....	237
Tab. 131. Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych dot. szczepionki PCV13.	245
Tab. 132. Zestawienie odrzuconych badań wtórnych dot. szczepionki PCV13.....	245

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: 17.10.2025] |
| AMSTAR
AR | http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php ; [dostęp: 17.10.2025] |
| AOT-MiT
2016 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016 |
| APD
2025 | [REDACTED]. Szczepionka PCV20 (Prevenar 20®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65. roku życia. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025. |
| 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, et al. 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 . [dostęp: 17.10.2025] |
| ChPL
Prevenar
20 | Charakterystyka Produktu Leczniczego Prevenar 20 https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/prevenar-20-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 17.10.2025] |
| Cochrane
Handbook | Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędów systematycznego. Podręcznik Cochrane http://handbook.cochrane.org/ , rozdział 8.5, [dostęp: 17.10.2025] |
| Cook
1997 | Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, et al. The Relation between Systematic Reviews and Practice Guidelines. Ann Intern Med 1997;127:210-6. |
| Dbaibo
2013 | Dbaibo 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 EA, Merkus D, Anderton S, et al. Synthetic peptides representing T-cell epitopes act as carriers 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: 17.10.2025]
- 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: 17.10.2025]
- Farrar JL, Childs L, Ouattara M, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Effectiveness of Pneumococcal Vaccines in Adults. *Pathogens*. 2023 May 19;12(5):732.
- 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 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.
- Haranaka M, Young Song J, Huang KC, et al. A phase 3 randomized trial of the safety and immunogenicity of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥ 60 years of age in Japan, South Korea, and Taiwan. *Vaccine*. 2024 Feb 15;42(5):1071-1077.
- 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.
- Heo JY, Bin Seo, Y, Choi WS, et al. Effectiveness of Pneumococcal Vaccination Against Pneumococcal Pneumonia Hospitalization in Older Adults: A Prospective, Test-Negative Study. *J. Infect. Dis.* 2022, 225, 836-845.
- Horn EK, Wasserman MD, Hall-Murray C, et al. Public health impact of pneumococcal conjugate vaccination: a review of measurement challenges. *Expert Rev Vaccines*. 2021 Oct;20(10):1291-1309.
- 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.
- Hsiao A, Lewis N, Hansen J, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type invasive pneumococcal disease in older adults. *Vaccine*. 2025 Jan 12;44:126543.
- Huijts SM, van Werkhoven CH, Bolkenbaas M, et al. 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 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 M, Grzesiowski P. Laboratoryjna ocena odpowiedzi poszczepiennej na przykładzie szczepionek skoniugowanych przeciw *Streptococcus pneumoniae*. *Przewodnik Lekacza/Guide for GPs*. 2010;13(5).

- Kobayashi M, Spiller MW, Wu X, et al.** Association of Pneumococcal Conjugate Vaccine Use With Hospitalized Pneumonia in Medicare Beneficiaries 65 Years or Older With and Without Medical Conditions, 2014 to 2017. *JAMA Intern Med.* 2023 Jan 1;183(1):40-47. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2023 Mar 1;183(3):278.
- Kolditz M, Schmitt J, Pletz MW, et al.** 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> [dostęp: 17.10.2025]
- KOROUN 2024** Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2024 roku. Dane KOROUN. Warszawa, 07.04.2024. <https://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2025/07/Inwazyjna-choroba-pneumokokowa-ICHp-w-Polsce-w-2024-roku.pdf#:~:text=Obowi%C4%85zkowe%20szczepienia%20przeciw%20pneumokom%20zosta%C5%82y%20wprowadzone%20do%20PSO,przy-padk%C3%B3w%20ICHp%20w%20Polsce%20por%C3%B3wnaniu%20z%202023%20r> [dostęp: 17.10.2025]
- Lessa FC, Spiller M, Wu X, et al.** 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.
- Lewis N, Hsiao A, Hansen J, et al.** Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in older adults. *Open Forum Infect. Dis.* 2019, 6 (Suppl. 2), S953-S954.
- Lewnard JA, Bruxvoort KJ, Fischer H, 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 G, Fridman D, Vizzotti C, 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 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 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 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.
- Miles A.** Real-world effectiveness of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among adults ≥65 years of age in the United States. *Congress of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vienna, April 2025.*
- Miles A, Rosenstock S, Vojcic J, et al.** Real-world effectiveness of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among older adults in the United States by risk group. Poster presented as ESCMID Vaccines conference, Late-breaker Abstract Submission Report, Lisbon, Portugal, September 10-13, 2025
- Mrukowicz JZ, Szajewska H.** Ocena skuteczności probiotyków w leczeniu i zapobieganiu zachorowaniom na ostrą biegunkę u dzieci - systematyczny przegląd piśmiennictwa. *Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2002, 4, 1, 71-77.

MZ 2025	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2025 r.
Olive- ria 2025	Oliveira M, Marquez P, Ennulat C, et al. Post-licensure Safety Surveillance of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) Among US Adults in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). <i>Drug Saf.</i> 2025 Mar;48(3):279-286.
Patte- rson 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). <i>Trials in Vaccinology</i> 5 (2016) 92-96.
Pilish- vili 2018	Pilishvili T, Almendares O, Xing W, et al. Effectiveness of Pneumococcal Vaccines against Invasive Pneumococcal Disease (IPD) among Adults ≥65 Years Old in the United States. In <i>Proceedings of the 11th Symposium for Pneumococcus and Pneumococcal Diseases</i> , Melbourne, Australia, 15-19 April 2018.
Pilish- vili 2018 a	Pilishvili T, Almendares OM, Nanduri S, et al. Evaluation of pneumococcal vaccine effectiveness against invasive pneumococcal disease among us medicare beneficiaries ≥65 years old. <i>Open Forum Infect. Dis.</i> 2018, 5 (Suppl. 1), S10-S11.
Pol- olman 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. <i>Clin Vaccine Immunol</i> 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. <i>BMJ Open</i> 2018; 8:e019034.
PRISM A	https://guides.lib.unc.edu/prisma/step-by-step [dostęp: 17.10.2025]
RoB2	https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool [dostęp: 17.10.2025]
Roz- po- rzą- dze- nie MZ 2024	Rozporządzenie z dnia 24 października 2024 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Se- well 2023	Sewell HE, Conway S, Douglas C. 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Older People. <i>Sr Care Pharm.</i> 2023 Apr 1;38(4):148-155.
Sings 2021	Sings HL, Gessner BD, Wasserman MD, et al. Pneumococcal Conjugate Vaccine Impact on Serotype 3: A Review of Surveillance Data. <i>Infect. Dis. Ther.</i> 2021, 10, 521-539.
Skala NOS	Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego - wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. <i>Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych</i> . Warszawa 2011
Solan a 2012	Solana R, Tarazona R, Gayoso I, et al. Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. <i>Semin Immunol</i> 2012; 24:331-41.
Suaya 2018	Suaya JA, Jiang Q, Scott DA, et al. 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.
Ustaw a re- fun- da- cyjna 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.
- Vermeyren 2013** | Vermeiren AP, Hoebe CJ, Dukers-Muijrers 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, et al; 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, et al. 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.