

**Szczepionka PCV13 (Prevenar 13<sup>®</sup>) w profilaktyce  
zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej  
65. roku życia, w grupach podwyższonego ryzyka  
zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i po-  
wikłań**

**Analiza kliniczna**

Warszawa, 2021

## Autorzy

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

## Wkład pracy

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

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

[REDACTED] kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków;

[REDACTED] kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

## Konflikt interesów

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

## Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34

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

<http://www.healthquest.pl>

## Zamawiający

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B

02-092 Warszawa

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	6
<b>1 Analiza problemu decyzyjnego .....</b>	<b>12</b>
<b>2 Cel analizy.....</b>	<b>13</b>
<b>3 Metodyka.....</b>	<b>14</b>
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	14
3.2 Kryteria kwalifikacji badań .....	14
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	16
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	16
3.5 Metody syntezy danych .....	18
<b>4 Wyniki.....</b>	<b>20</b>
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych .....	20
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych .....	25
4.2.1 Charakterystyka badań randomizowanych włączonych do analizy.....	27
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy.....	27
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań .....	30
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów.....	33
4.2.1.4 Opis populacji .....	34
4.2.1.5 Opis punktów końcowych .....	36
4.2.2 Charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do analizy.....	37
4.2.2.1 Metodologia badań włączonych do analizy.....	37
4.2.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań .....	40
4.2.2.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów.....	41
4.2.2.4 Opis populacji .....	41
4.2.2.5 Opis punktów końcowych .....	46
4.3 Heterogeniczność badań .....	46
4.4 Analiza skuteczności.....	46
4.4.1 Skuteczność kliniczna PCV13 w ogólnej populacji w wieku $\geq 65$ lat.....	46
4.4.1.1 Pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane <i>S. pneumoniae</i> .....	46
4.4.1.2 Pozaszpitalne zapalenie płuc bez względu na czynnik etiologiczny .....	50
4.4.1.3 Inwazyjna choroba pneumokokowa .....	52
4.4.1.4 Zgony z powodu PZP lub IChP .....	54
4.4.2 Skuteczność kliniczna PCV13 w populacji w wieku $\geq 65$ lat w grupach ryzyka .....	56
4.4.2.1 Pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane <i>S. pneumoniae</i> w grupie umiarkowanego ryzyka	56
4.4.2.2 Pozaszpitalne zapalenie płuc bez względu na czynnik etiologiczny .....	58

4.4.2.3	Inwazyjna choroba pneumokokowa .....	60
4.4.2.4	Zgony .....	62
4.4.3	Skuteczność kliniczna w populacji w wieku $\geq 65$ lat w zależności od chorób współistniejących ...	64
4.4.3.1	Pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane <i>S. pneumoniae</i> w zależności od chorób współistniejących .....	64
4.4.4	Skuteczność kliniczna PCV13 w zależności od wieku.....	67
4.4.4.1	Pozaszpitalne zapalenie płuc wywołane <i>S. pneumoniae</i> .....	67
4.4.4.2	Pozaszpitalne zapalenie płuc lub inwazyjna choroba pneumokokowa .....	69
4.4.5	Skuteczność kliniczna PCV13 w populacji w wieku $\geq 65$ lat w zależności od statusu immunologicznego 71	
4.4.5.1	Pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane <i>S. pneumoniae</i> .....	71
4.4.5.2	Inwazyjna choroba pneumokokowa .....	73
4.5	Analiza bezpieczeństwa .....	75
4.5.1	Bezpieczeństwo PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia .....	75
4.5.1.1	Zgony .....	75
4.5.1.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	75
4.5.1.3	Zdarzenia niepożądane ogółem .....	77
4.5.1.4	Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji.....	77
4.5.1.5	Uogólnione zdarzenia niepożądane.....	79
4.5.1.6	Rozpoznanie choroby przewlekłej.....	82
4.6	Analiza efektywności praktycznej .....	82
4.6.1	Efektywność szczepienia w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc spowodowanym przez serotypy szczepionkowe .....	82
4.7	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL .....	85
<b>5</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>88</b>
<b>6</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>90</b>
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody .....	90
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych .....	91
6.2.1	Skuteczność i bezpieczeństwo PCV13 w randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym... ..	91
6.2.2	Efektywność szczepienia PCV13 w badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną.....	95
6.3	Wyniki innych analiz .....	96
6.3.1	Metaanalizy i przeglądy systematyczne .....	96
6.3.2	Skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanego serotypem 3. ....	97
6.3.3	Raport przygotowany na potrzeby norweskich, szwedzkich oraz duńskich instytucji zdrowia publicznego.....	99
<b>7</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>101</b>
<b>8</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>102</b>
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych .....	102
8.2	Skala AMSTAR.....	104
8.3	Kryteria Cook'a .....	106

8.4	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane .....	107
8.5	Skala NOS.....	109
8.5.1	Badania kliniczno-kontrolne.....	109
8.6	Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych .....	111
8.7	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych .....	112
8.8	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych .....	113
8.9	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych .....	114
8.10	Kryteria rozpoznania klinicznego pozaszpitalnego zapalenia płuc .....	119
8.11	Skuteczność PCV13 w grupie pacjentów bez czynników ryzyka.....	120
8.12	Skrótowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	123
8.13	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej .....	126
<b>Spis rycin .....</b>		<b>127</b>
<b>Spis tabel .....</b>		<b>128</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>128</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>ACIP</b>	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	brak danych
<b>CAP</b>	Pozaszpitalne zapalenie płuc (ang. <i>community acquired pneumonia</i> )
<b>CAPiTA</b>	akronim badania klinicznego (ang. <i>Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults</i> )
<b>CDC</b>	Centrum ds. Kontroli i Zapobiegania Chorobom (ang. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicine Agency</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>ICHP</b>	Inwazyjna choroba pneumokokowa
<b>ICPC</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja dla potrzeb Podstawowej Opieki (ang. <i>International Classification of Primary Care</i> )
<b>INAHTA</b>	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> )
<b>IQR</b>	zakres międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i> )
<b>IRR</b>	wskaźnik współczynników zapadalności w grupie eksperymentalnej i kontrolnej
<b>ITT</b>	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NOS</b>	ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
<b>PCV13</b>	13-walentna skoniugowana szczepionka pneumokokowa (ang. <i>Pneumococcal Conjugate Vaccine, 13-valent</i> )
<b>PCV7</b>	siedmiowalentna szczepionka pneumokokowa sacharydowa skoniugowana, adsorbowana (ang. <i>Pneumococcal Conjugate Vaccine, 7-valent</i> )
<b>PPSV23</b>	23-walentna polisacharydowa szczepionka przeciw pneumokokom (ang. <i>Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, 23-valent</i> )
<b>PRAC</b>	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
<b>PSI</b>	wskaźnik ciężkości zapalenia płuc (ang. <i>Pneumonia Severity Index</i> )
<b>PZP</b>	Pozaszpitalne zapalenie płuc
<b>RCT</b>	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )
<b>TND</b>	ang. <i>test-negative design</i>
<b>VAERS</b>	<i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i>

# Streszczenie

## Tło kliniczne

Bakterie *Streptococcus pneumoniae*, są najczęstszą przyczyną zachorowań na zapalenia płuc w populacji osób w wieku  $\geq 65$  lat, która obciążona jest dodatkowymi czynnikami podwyższającymi ryzyko zakażenia. Zakażenia *S. pneumoniae* w populacji osób w wieku  $\geq 65$  lat są istotnym problemem stanowiącym z jednej strony ryzyko poważnych powikłań po zakażeniu pneumokokami ze zgonem włącznie, a z drugiej są przyczyną dużej liczby hospitalizacji z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP) w tej populacji. Pneumokoki mogą również powodować zakażenia inwazyjne, takie jak inwazyjna choroba pneumokokowa (ICHP), która u dorosłych objawia się najczęściej pneumokokowym zapaleniem płuc, wymagającym hospitalizacji. Profilaktyka zakażeń *S. pneumoniae* u pacjentów będących w grupach ryzyka jest szeroko rekomendowana przez wytyczne kliniczne. Część wytycznych dotyczy rekomendacji dla osób dorosłych w wieku powyżej 65 lat, a także osób dorosłych będących w grupach podwyższonego ryzyka, którym towarzyszą choroby przewlekłe. W chwili obecnej w Polsce osoby w wieku  $\geq 65$  lat nie są objęte obowiązkiem szczepienia przeciw pneumokokom. Program Szczepień Ochronnych (PSO) na rok 2021, zaleca stosowanie szczepień u osób dorosłych, jednak nie są one finansowane z budżetu Ministra Zdrowia.

Prevenar 13<sup>®</sup> jest wskazany do czynnego uodpornienia przeciw chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* u dorosłych w wieku  $\geq 18$  lat i osób w podeszłym wieku. Prevenar 13<sup>®</sup> zawiera 7 pneumokokowych polisacharydów otoczkowych zawartych w szczepionce Prevenar<sup>®</sup> (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) i 6 dodatkowych polisacharydów (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), skoniugowanych z białkiem nośnikowym CRM<sub>197</sub>.

## Cel opracowania

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowa, skoniugowana - PCV13 (Prevenar 13<sup>®</sup>) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji dorosłych w wieku  $\geq 65$  lat, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań.

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa 13-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom (PCV13, Prevenar 13<sup>®</sup>) 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. 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 (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*).

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

## Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych w wieku  $\geq 65$  lat w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań, do dnia 08.01.2021 r. zidentyfikowano i włączono do analizy 1 przegląd systematyczny o umiarkowanej jakości wg skali AMSTAR (8 punktów na 11 możliwych). Opracowanie wtórne dotyczyło skuteczności szczepień

w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej oraz pneumokokowemu zapaleniu płuc u osób starszych, jednak odnosiło się do szerszej populacji, bez ograniczenia tylko do pacjentów będących w grupach ryzyka. Analiza nowych, badań obserwacyjnych opublikowanych po 2015 roku, dotyczących populacji w wieku  $\geq 65$  lat, wskazuje na efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu zapaleniu płuc wywołanemu przez serotypy szczepionkowe na poziomie od 38% (95%CI: -132; 89) w badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym na terenie Włoch do 71% (95%CI: 6; 91) w badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym na terenie Stanów Zjednoczonych. Jak wskazują autorzy przeglądu, badanie przeprowadzone na terenie Włoch było niskiej jakości wg skali NOS, w którym włączono tylko część z planowanej populacji, a rekrutację do badania przedwcześnie przerwano. Badanie przeprowadzone na terenie Stanów Zjednoczonych zostało ocenione na badanie wysokiej jakości wg NOS.

## Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 08.01.2021 odnaleziono jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne *Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA)*, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia, w populacji osób w wieku  $\geq 65$  lat. Badanie CAPiTA było badaniem wielośrodkowym, przeprowadzonym w Holandii, obejmującym łącznie 84 492 pacjentów w wieku 65 lat i starszych, bez stanów obniżających odporność, którzy nie byli wcześniej szczepieni przeciw pneumokokom. Czas obserwacji w badaniu wynosił średnio 3,97 lat w każdej grupie. Skuteczność ochronną jednej dawki PCV13 porównano z brakiem szczepienia (placebo). Badanie charakteryzowało się wysoką jakością i niskim ryzykiem błędów systematycznych wg Cochrane Handbook. Dane dotyczące skuteczności szczepionki PCV13 w badaniu CAPiTA, w podgrupie pacjentów z umiarkowanymi czynnikami ryzyka zakażenia *S. pneumoniae*, dostępne były w trzech analizach *post-hoc*: Suaya 2018, Gessner 2019b i Huijts 2017. **Uczestnicy badania CAPiTA z grupy umiarkowanego ryzyka (ang. *at-risk*) zakażenia *S. pneumoniae*, tj. którzy zgłaszali występowanie co najmniej jednego z czynników takich jak choroby serca, układu oddechowego, astma, cukrzyca wymagająca bądź nie leczenia insuliną, choroby wątroby, palących tytoń, stanowili około 49% włączonych pacjentów (N=41 385).** Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu CAPiTA była skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego, pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP) wywołanego przez serotypy szczepionkowe. W ramach drugorzędowego punktu końcowego oceniano skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego nie-bakteriemicznego/nieinwazyjnego zapalenia płuc oraz inwazyjnej choroby pneumokokowej (ICHP) wywołanej przez serotypy szczepionkowe.

W wyniku systematycznego przeglądu medycznych baz danych: Medline, Cochrane Library i Embase zidentyfikowano 2 badania kliniczno-kontrolne (III E), dotyczące efektywności praktycznej szczepionki PCV13, które przeprowadzono na terenie Stanów Zjednoczonych (McLaughlin 2018) oraz na terenie Włoch (Prato 2018). Oba badania dotyczyły populacji pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat. **W badaniu McLaughlin 2018 około 88% pacjentów miało co najmniej jeden czynnik umiarkowanego lub wysokiego ryzyka choroby pneumokokowej, a 45,8% - co najmniej jeden czynnik wysokiego ryzyka.** W badaniu Prato 2018 dostępne były wyniki w populacji pacjentów z  $\geq 1$  czynnikiem ryzyka. Badanie McLaughlin 2017 i Prato 2018 otrzymały odpowiednio 8 i 7 punktów na 9 możliwych w skali NOS. W obu badaniach odjęto punkt za czynniki zakłócające, a dodatkowo w badaniu Prato 2018 za dobór pacjentów. Rekrutacja pacjentów do badania Prato 2018 była niższa niż pierwotnie założona, tj. włączono jedynie ok. 30% pacjentów z potwierdzonym PZP, z założonej początkowo wielkości próby. Ponadto u około 18% pacjentów z potwierdzonym radiologicznie PZP nie było możliwe pobranie materiału biologicznego do określenia etiologii zakażenia, co mogło wpłynąć na niedoszacowanie przypadków o etiologii pneumokokowej. W obu badaniach oceniono efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanemu przez serotypy szczepionkowe. Do badania McLaughlin 2018 włączono 2 034 pacjentów wieku 65 lat i starszych hospitalizowanych z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc, którzy mieli dokumentację medyczną, pozwalającą określić status zaszczepienia przeciw pneumokokom. W badaniu Prato 2018 zakwalifikowano 226 pacjentów, spośród których 59 chorych miało pneumokokowe PZP, a pozostałe 127 pacjentów - PZP o innej etiologii.



## Skuteczność ochronna szczepionki PCV13 w randomizowanym badaniu klinicznym CAPiTA

Analizę skuteczności szczepionki przeprowadzono wg zmodyfikowanej analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (mITT) oraz zgodnie z protokołem badania (*per-protocol*). **Skuteczność w populacji *per-protocol* stanowiła podstawową analizę wszystkich pierwszorzędowych, drugorzędowych oraz eksploracyjnych punktów końcowych.** Z analizy *per-protocol* wykluczono pacjentów, u których objawy pozaszpitalnego zapalenia płuc lub IChP nastąpiły po wystąpieniu określonych zaburzeń/ stanów takich jak: zaburzenia odporności, immunosupresja, 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 podejrzewanym zapaleniem płuc wywołanym przez *Pneumocystis jirovecii* lub czynną gruźlicą.

### **Skuteczność ochronna PCV13 w ogólnej populacji badania**

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

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

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

W badaniu CAPiTA wykazano, że przeżycie wolne od PZP i IChP, spowodowanych serotypami szczepionkowymi było statystycznie istotnie większe ( $p<0,05$ ) w grupie osób zaszczepionych PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia. 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.

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

### **Skuteczność ochronna PCV13 w podgrupie pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem umiarkowanego ryzyka zakażenia *S. Pneumoniae***

W badaniu CAPiTA w populacji pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat, u których występował co najmniej jeden czynnik umiarkowanego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae* (N=41 385, 49% ogólnej populacji z badania) wykazano, że **szczepienie PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia, wiązało się z istotną statystycznie skutecznością ochronną w zapobieganiu:**

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

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

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

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

## **Bezpieczeństwo szczepionki PCV13 w randomizowanym badaniu klinicznym CAPiTA**

Analizę bezpieczeństwa szczepionki PCV13 względem placebo przeprowadzono na podstawie danych z randomizowanego badania klinicznego CAPiTA. Dane dotyczące bezpieczeństwa uzupełniono o informacje zawarte w suplemencie dołączonym do głównej publikacji badania (Bonten 2015).

W ramach badania CAPiTA oceniano wpływ szczepienia na częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (w tym zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane), zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji (zaczerwienienie, obrzęk, ból, ograniczenie ruchu ramion) oraz uogólnionych zdarzeń niepożądanych (zmęczenie, ból głowy, wymioty, biegunka, nowy uogólniony i zaostrozony uogólniony ból mięśni, nowy uogólniony i zaostrozony uogólniony ból stawów, gorączka, dreszcze, wysypka, spadek apetytu, stosowanie leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych). Ocenę bezpieczeństwa PCV13 przeprowadzono w dwóch populacjach: ogólnej populacji włączonej do badania, dla której dostępne były jakiegokolwiek dane dotyczące bezpieczeństwa (N=84 492) oraz w specjalnie wyznaczonej podgrupie bezpieczeństwa (N=2 011). Podgrupę bezpieczeństwa stanowili odrębnie włączeni uczestnicy badania, których poddano obserwacji przez 2 lata, w celu uzyskania dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy PCV13 a placebo pod względem ryzyka wystąpienia:

- zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (RR=1,00; 95% CI: 0,95; 1,05; p=0,976),
- jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego w ciągu miesiąca po szczepieniu (RR=1,04; 95% CI: 0,89; 1,22; p=0,603),
- jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego w ciągu 6 miesięcy po szczepieniu (RR=1,17 (0,83; 1,63) p=0,368).

Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) z rozróżnieniem rodzaju zaburzenia, w grupie otrzymującej PCV13 odnotowano statystycznie istotnie więcej zdarzeń ogólnych i w miejscu podania szczepionki niż w grupie placebo (RR=3,29; 95%CI: 1,41; 7,66; p=0,006).

Szczepienie PCV13, w porównaniu z brakiem szczepienia, wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem (AE) w ciągu miesiąca po przyjęciu szczepionki (RR=1,30; 95%CI: 1,07; 1,59; p=0,009),
- zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji (RR=4,56; 95%CI: 3,61; 5,76; p<0,001),
- uogólnionych zdarzeń niepożądanych (RR=1,14; 95%CI: 1,01; 1,28; p=0,034).

Spośród zdarzeń niepożądanych dotyczących reakcji w miejscu podania, po przyjęciu dawki szczepionki PCV13 odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zaczerwienienia (RR=4,17; 95%CI: 2,11; 8,24; p<0,001), bólu (RR=5,88; 95%CI: 4,47; 7,74; p<0,001), obrzęku (RR=5,80; 95%CI: 2,99; 11,26; p<0,001) oraz ograniczenia ruchu ramion (RR=4,37; 95%CI: 2,93; 6,51; p<0,001) w porównaniu z brakiem szczepienia.

Po przyjęciu szczepionki PCV13 odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia uogólnionych zdarzeń niepożądanych, w porównaniu do grupy kontrolnej, takich jak: zmęczenie (RR=1,26; 95%CI: 1,03; 1,56; p=0,028), uogólniony ból mięśni (RR=2,19; 95%CI: 1,69; 2,84; p<0,001), zaostrzony uogólniony ból mięśni (RR=2,08; 95%CI: 1,43; 3,02; p<0,001), gorączka (RR=2,30; 95%CI: 1,14; 4,62; p=0,020), wysypka (RR=4,04; 95%CI: 1,78; 9,17; p=0,001) oraz stosowanie leków przeciwgorączkowych (RR=2,11; 95%CI: 1,10; 4,04; p=0,025). Jednocześnie ryzyko wystąpienia biegunki po szczepieniu PCV13 w porównaniu do placebo było istotnie mniejsze (RR=0,66; 95%CI: 0,47; 0,93; p=0,018).

Większość odnotowanych reakcji miejscowych oraz uogólnionych miała nasilenie łagodne i umiarkowane.

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pod względem ryzyka rozpoznania choroby przewlekłej pomiędzy grupą otrzymującą szczepionkę PCV13, a grupą placebo.

## Efektywność praktyczna szczepienia PCV13

Wysokiej jakości badanie kliniczno-kontrolne, przeprowadzone na terenie Stanów Zjednoczonych, potwierdziło skuteczność PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanym serotypami szczepionkowym w populacji osób w wieku  $\geq 65$  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).** W badaniu McLaughlin 2018 około 89% pacjentów miało co najmniej jeden czynnik umiarkowanego lub wysokiego ryzyka choroby pneumokokowej, a 45,8% - co najmniej jeden czynnik wysokiego ryzyka.

W badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym w jednym z regionów Włoch, **efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu PZP, niezależnie od serotypu *S. pneumoniae* oraz PZP wywołanemu serotypami szczepionkowymi wyniosła odpowiednio 34,6% (95%CI: -104,6%; 82,5%) oraz 40,1% (95%CI: -127,5%; 89,4%) wśród pacjentów z  $\geq 1$  współistniejącą chorobą predysponującą do podwyższonego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae*.** W analizie post-hoc z badania Prato 2018 wykazano, że efektywność PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu PZP bez względu na serotyp, nie wymagającego hospitalizacji, wyniosła ogółem 88,1% (95% CI: 4,2%; 98,5%) i 91,7% (95% CI: 13,1%; 99,2%) w warunkowej regresji logistycznej, kontrolującej występowanie chorób współistniejących. Należy podkreślić, że badanie to mogło być 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 przypadków o etiologii pneumokokowej.

## Wnioski

Wyniki niniejszego przeglądu wskazują, że szczepionka PCV13 będzie skuteczną formą profilaktyki zakażeń pneumokokowych w populacji osób w wieku  $\geq 65$  lat z dodatkowymi czynnikami podwyższającymi ryzyko zakażenia *S. pneumoniae*. Dowody naukowe stanowiło jedno z największych, jakie do tej pory przeprowadzono w populacji osób starszych, wysokiej jakości randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne, obejmujące około 84 500 pacjentów oraz dwa badania efektywności praktycznej. Szczepionka PCV13 jest skuteczna w zapobieganiu IChP, ale przede wszystkim w zapobieganiu pneumokokowemu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc, które jest najczęstszą postacią zakażenia w populacji osób w wieku  $\geq 65$  lat. Biorąc pod uwagę aktualną sytuację epidemiologiczną w Polsce oraz szacowane pokrycie serotypowe dla szczepionki PCV13 w populacji w wieku  $\geq 65$  lat, które wg danych KOROUN za 2019 rok wyniosło 61,8%, refundacja szczepionki w populacji osób starszych z chorobami współistniejącymi może przynieść istotne korzyści. Ryzyko wystąpienia PZP wymagającego hospitalizacji jest od około 3 do 9-razy większe w populacji osób w wieku  $\geq 65$  lat z chorobami przewlekłymi w porównaniu do dorosłych w populacji ogólnej. Profilaktyka zakażeń pneumokokowych będzie więc miała istotny wpływ na ograniczenie negatywnych następstw medycznych PZP we wnioskowanej populacji oraz na system ochrony zdrowia w zakresie ograniczenia liczby hospitalizacji z powodu PZP.

Szczepienia dorosłych to obecnie niedostatecznie wykorzystywana strategia zdrowia publicznego w profilaktyce zakażeń u osób dorosłych. Szczepienie osób dorosłych przeciw pneumokokom nie jest refundowane w Polsce. Obecnie wyszczepialność w grupie docelowej nie jest wysoka mimo, że szczepienia przeciw pneumokokom są zalecane w Programie Szczepień Ochronnych na 2021 osobom już od 50 r.ż. oraz dzieciom i dorosłym ze zwiększonym ryzykiem choroby pneumokokowej.

Według Map Potrzeb Zdrowotnych pozaszpitalne zapalenie płuc odpowiada za ponad 50% hospitalizacji z powodu ostrych chorób układu oddechowego w Polsce, wobec czego stanowi istotny czynnik obciążający system opieki zdrowotnej. Jednocześnie dane NFZ wskazują, że w 2019 roku ok. 50% hospitalizacji dorosłych z powodu PZP dotyczyło osób w wieku  $\geq 65$  lat. Populacja Polski będzie się zmniejszać i starzeć. Zgodnie z prognozą wzrośnie mediana wieku, wskaźnik obciążenia demograficznego oraz systematycznie wydłużyć się będzie średnia długość życia. Wszystkie opisane wyżej zmiany wpływają na rosnący odsetek populacji 65+ w społeczeństwie. W tym kontekście koncepcja zdrowego starzenia się - rozwijanie i podtrzymywanie sprawności, staje się coraz ważniejsza, a strategie zdrowia mają na celu prewencję zamiast leczenia. Wprowadzenie szczepień przeciw pneumokokom (obok grypy) u osób starszych jest jednym z priorytetów zmian w obszarze polityki zdrowotnej kształtowanej w odpowiedzi na wyznania starzejącego się społeczeństwa.

# 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 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej - PCV13 (Prevenar 13<sup>®</sup>) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji dorosłych w wieku  $\geq 65$  lat, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań (Tab. 1).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli powyżej 65. roku życia ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekłą chorobą serca,</li> <li>• przewlekłą chorobą wątroby,</li> <li>• przewlekłą chorobą płuc,</li> <li>• cukrzycą,</li> <li>• implantem ślimakowym,</li> <li>• wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego,</li> <li>• wrodzoną lub nabytą asplenią,</li> <li>• niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami,</li> <li>• przewlekłą niewydolnością nerek,</li> <li>• wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności,</li> <li>• uogólnioną chorobą nowotworową,</li> <li>• zakażeniem wirusem HIV,</li> <li>• chorobą Hodgkina,</li> <li>• jatrogenną immunosupresją,</li> <li>• białaczką,</li> <li>• szpiczakiem mnogim,</li> <li>• przeszczepem narządu łitego.</li> </ul>
Interwencja (I)	Szczepionka pneumokokowa polisacharydowa skoniugowana, adsorbowana PCV13 (Prevenar 13 <sup>®</sup> ), podawana domięśniowo, w schemacie zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego.
Komparator (C)	Placebo, zdefiniowane jako inna szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych.
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• śmiertelność,</li> <li>• zapalenia płuc (wszystkie, wywołane przez serotypy szczepionkowe, związane z zakażeniem dowolnym szczepem <i>S. pneumoniae</i>),</li> <li>• potwierdzone niebakteryjne i nieinwazyjne zapalenia płuc,</li> <li>• inwazyjna choroba pneumokokowa (bez względu na etiologię, wywołana przez serotypy szczepionkowe, związana z zakażeniem dowolnym szczepem <i>S. pneumoniae</i>).</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• działania niepożądane raportowane w badaniach.</li> </ul>
Typ badań (S)	Kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne z grupą kontrolną dotyczące efektywności praktycznej szczepienia.

## 3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych skuteczności PCV13 w populacji w wieku  $\geq 65$  lat, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań.

### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV13 w populacji w wieku  $\geq 65$  lat, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia.

- Medline (PubMed): do 08.01.2021,
- EMBASE (Embase.com): do 08.01.2021,
- Cochrane Library: do 08.01.2021.

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

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

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

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

### 3.2 Kryteria kwalifikacji badań

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

Do przeglądu badań wtórnych kwalifikowano przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook'a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączenia i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 8.3), a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo PCV13 w populacji w wieku  $\geq 65$  lat, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae*.

**Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli powyżej 65. roku życia ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekłą chorobą serca,</li> <li>• przewlekłą chorobą wątroby,</li> <li>• przewlekłą chorobą płuc,</li> <li>• cukrzycą,</li> <li>• implantem ślimakowym,</li> <li>• wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego,</li> <li>• wrodzoną lub nabytą asplenią,</li> <li>• niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami,</li> <li>• przewlekłą niewydolnością nerek,</li> <li>• wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności,</li> <li>• uogólnioną chorobą nowotworową,</li> <li>• zakażeniem wirusem HIV,</li> <li>• chorobą Hodgkina,</li> <li>• jatrogenną immunosupresją,</li> <li>• białaczką,</li> <li>• szpiczakiem mnogim,</li> <li>• przeszczepem narządu litego.</li> </ul>	Niespełnienie kryteriów włączenia.
Interwencja	Szczepionka PCV13.	Niespełnienie kryteriów włączenia.
Komparator	Placebo, zdefiniowane jako inna szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych lub brak szczepienia	Niespełnienie kryteriów włączenia.
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• śmiertelność,</li> <li>• zapalenia płuc (wszystkie, wywołane przez serotypy szczepionkowe, związane z zakażeniem dowolnym szczepem <i>S. pneumoniae</i>),</li> <li>• potwierdzone niebakteryjne i nieinwazyjne zapalenia płuc,</li> <li>• inwazyjna choroba pneumokokowa (wszystkie, wywołana przez serotypy szczepionkowe, związana z zakażeniem dowolnym szczepem <i>S. pneumoniae</i>).</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• działania niepożądane raportowane w badaniach.</li> </ul>	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia, immunogenności i nosicielstwa nosogardłowego.



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, w których dostępne były wyniki dotyczące populacji z <math>\geq 1</math> czynnikiem ryzyka zakażenia <i>S. pneumoniae</i></li> <li>badania dotyczące efektywności praktycznej w badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną, w których dostępne były wyniki dotyczące efektywności szczepienia w analizowanej populacji z <math>\geq 1</math> czynnikiem ryzyka zakażenia <i>S. pneumoniae</i> lub w których populacja z <math>\geq 1</math> czynnikiem ryzyka stanowiła <math>\geq 80\%</math> włączonych pacjentów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej, opisy przypadków,</li> <li>artykuły przeglądowe i poglądowe.</li> </ul>
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania opublikowane w formie pełnotekstowej,</li> <li>raporty z randomizowanych badań klinicznych,</li> <li>nieopublikowane randomizowane badania kliniczne, których wyniki zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>raporty badań klinicznych,</li> <li>listy do redakcji,</li> <li>donesienia konferencyjne</li> <li>badania wtórnie opublikowane do 2015 (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych).</li> </ul>
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim.	Publikacje w innych językach niż angielski i polski.

### 3.3 Strategia ekstrakcji danych

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

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

### 3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

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

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

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

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (Aneks 8.3) opisaną w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Za pomocą kwestionariusza NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*, Aneks 8.5) 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 (ITT, ACA, PP),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

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

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

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

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

### 3.5 Metody syntezy danych

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

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk, RR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference, RD*).

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

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

W sytuacji gdy dane z badania dotyczyły zapadalności (liczby epizodów na dziecko na rok), a nie liczby pacjentów u których wystąpiły epizody, posłużono się miarą zbliżoną do ryzyka względnego - wskaźnikiem współczynników zapadalności w grupie eksperymentalnej i kontrolnej (IRR - ang. *incidence rate ratio*), stosowanym już w polskim piśmiennictwie przez Mrukowicza i Szajewską (2002).

Założono, że w sytuacji, gdy dany punkt końcowy byłby oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, a badania charakteryzowałyby się niską heterogenicznością przeprowadzana zostałaby metaanaliza skuteczności i/lub bezpieczeństwa zgodnie z zaleceniami QUOROM. Nie wykonano metaanalizy wyników, ponieważ do analizy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne.

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

## 4 Wyniki

### 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych (przeeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa trzynastowalentnej szczepionki przeciw pneumokokom - PCV13 (Prevenar 13<sup>®</sup>) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u osób w wieku  $\geq 65$  lat, wstępnie odnaleziono 10 publikacji, z których 1 spełniało kryteria włączenia do przeglądu systematycznego (Berild 2020). Opracowanie wtórne dotyczyło skuteczności szczepień w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej oraz pneumokokowemu zapaleniu płuc u osób starszych, jednak odnosiło się do szerszej populacji, bez ograniczenia tylko do pacjentów będących w grupach ryzyka.

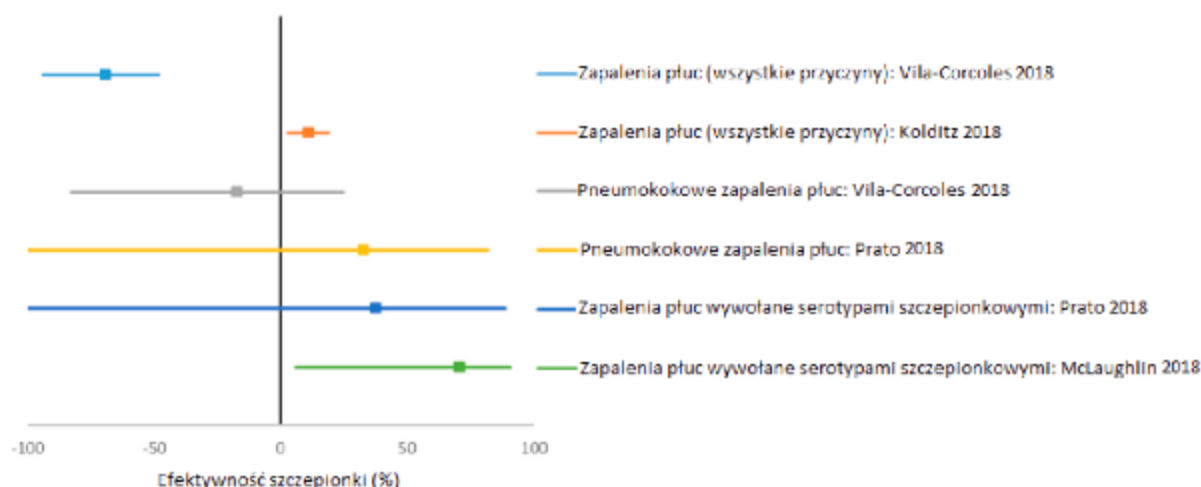
Zakwalifikowane badania wtórne zestawiono w aneksie 8.6, natomiast wykluczone badania wraz z przyczynami odrzucenia w aneksie 8.7.

Wśród opracowań wtórnych były dwa opracowania niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego: McLaughlin 2019 i raport Winje 2019. Opracowanie McLaughlin 2019 dotyczyło skuteczności PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanego serotypem 3 w populacji w wieku  $\geq 65$ , jednak przeszukiwanie dostępnych dowodów przeprowadzono wyłącznie w jednej bazie danych. Raport Winje 2019 powstał we współpracy członków norweskich, szwedzkich oraz duńskich instytucji zdrowia publicznego i dotyczył skuteczności i efektywności praktycznej szczepień przeciw pneumokokom w populacji dorosłych. Winje i wsp. podsumowali dostępne dowody z trzech innych opracowań: przeglądu systematycznego Berild 2020, krótkiego raportu (ang. *short report*) belgijskiej agencji KCE (*Belgian Health Care Knowledge Centre*) dotyczącego analizy ekonomicznej stosowania szczepień w populacji dorosłych oraz przeglądu systematycznego Falkenhorst 2017, dotyczącego skuteczności 23-walentnej szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom (PPSV23). Wyniki opracowania Winje 2019 i McLaughlin 2019 omówiono w dyskusji, odpowiednio w rozdziale 6.3.2 i 6.3.3.

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

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

**Ryc. 1. Efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu zapaleniu płuc w populacji ogólnej dorosłych w wieku  $\geq 50$  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  $\geq 50$  lat;
- Kolditz 2018 (badanie kohortowe, Niemcy): dorośli w wieku  $\geq 60$  lat;
- Prato 2018 (badanie kliniczno-kontrolne, Włochy): dorośli w wieku  $\geq 65$  lat;
- McLaughlin 2018 (badanie kliniczno-kontrolne, Stany Zjednoczone): dorośli w wieku  $\geq 65$  lat.

Należy jednak pamiętać, że każde z badań różniło się między sobą 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 każdego badania. Według Berild i wsp. (2020), badanie Prato 2018 było badaniem niskiej jakości wg skali NOS (5 na 9 możliwych punktów), natomiast badania McLaughlin 2018 (9/9), Kolditz 2018 (8/9) oraz Vila-Corcoles 2018 (7/9) - wysokiej. Do badania przeprowadzonego na terenie Włoch (Prato 2018) włączono tylko część z planowanej populacji, a rekrutację do badania przedwcześnie przerwano. Ponadto w analizie efektywności nie uwzględniono czynników zakłócających. Wskazano, że badanie Vila-Corcoles 2018, pomimo otrzymania 7/9 punktów w skali NOS miało inne ograniczenia wynikające z niezbilansowania czynników, które mogły mieć wpływ na wynik oszacowania. 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 5,3% 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 ciągu 5 lat przed włączeniem do badania był prawie 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).

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

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

Pytanie	Berild 2020
1. Czy badanie zaprojektowano a priori?	Tak

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

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

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
<p>Berild 2020</p> <p>Źródło finansowania: brak zewnętrznego źródła finansowania</p>	<p><b>Cel:</b> aktualizacja danych dotyczących skuteczności szczepionki PCV13 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej i zapaleniu płuc w populacji osób starszych</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem):</b> Pubmed, Embase, Cinahl, Web of science, Epistemikos, Cochrane (01.01.2016*-17.04.2019)</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci w starszym wieku, bez zdefiniowanej dolnej granicy</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> szczepionka PCV13 w porównaniu z placebo lub brakiem szczepienia</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> zapalenie płuci/lub inwazyjna choroba pneumokokowa, wywołane z jakiegokolwiek przyczyny, przez pneumokoki i/lub specyficzne dla serotypu</p> <p><b>Metodyka badań:</b> oryginalne raporty dotyczące skuteczności szczepionki w ogólnej populacji dorosłych w starszym wieku (bez wskazania dokładnej dolnej granicy wieku)</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 9 badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5 analiz <i>post-hoc</i> randomizowanego badania klinicznego CAPITA (pacjenci w wieku <math>\geq 65</math> lat), dotyczących oceny skuteczności PCV13 w zależności od chorób współistniejących lub czynników ryzyka, czasu trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>- 2 badania kohortowe: 1 przeprowadzone w Hiszpanii (7 000 pacjentów w wieku <math>\geq 50</math> lat, szczepionych PCV13, obserwowanych prawie 2 000 000 pacjento-lat) oraz 1 przeprowadzone w Niemczech (11 395 pacjentów w wieku <math>\geq 60</math> lat, szczepionych PCV13);</li> <li>- 2 badania kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative design</i> (TND): 1 przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych (pacjenci w wieku <math>\geq 65</math> lat; 2 034 hospitalizacji z powodu PZP, w czym 68 spowodowanych serotypami szczepionkowymi) oraz 1 przeprowadzone we Włoszech (pacjenci w wieku <math>\geq 65</math> lat; zidentyfikowano 59 przypadków pneumokokowego PZP, z czego 39 było wywołanych serotypami szczepionkowymi).</li> </ul> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odnalezione analizy <i>post-hoc</i> z badania CAPITA nie zawierały nowych danych dotyczących głównych punktów końcowych oszacowanych w ogólnej populacji pacjentów w wieku <math>\geq 65</math> lat w porównaniu z pierwotną publikacją badania CAPITA. W analizie <i>post-hoc</i> dostarczały nowych danych dotyczących skuteczności PCV13 w zależności od chorób współistniejących lub czynników ryzyka, które nie były celem przeglądu. Wobec czego autorzy przeglądu nie ocenili ich jakości i nie ekstrahowali z nich wyników;</li> <li>- badanie kohortowe przeprowadzone w Hiszpanii nie wykazało żadnego ochronnego efektu szczepionki PCV13 w przypadku zapalenia płuc powstałego z jakiegokolwiek przyczyny lub pneumokokowego zapalenia płuc w populacji w wieku <math>\geq 50</math> lat;</li> </ul>	<p>8/11 pkt.</p> <p>Przegląd o umiarkowanej jakości</p>



Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			<p>- niemieckie badanie kohortowe: skorygowana skuteczność szczepionki VE=11% (95%CI: 3; 19) w zapobieganiu zapaleniu płuc powstałemu z jakiegokolwiek przyczyny w populacji w wieku <math>\geq</math> 60 lat;</p> <p>- amerykańskie badanie kliniczno-kontrolne: VE=71% (95%CI: 6; 91) w zapobieganiu zapaleniom płuc wywołanym przez serotypy szczepionkowe w populacji w wieku <math>\geq</math> 65 lat;</p> <p>- badanie włoskie: VE=33% (95%CI: -107; 82) w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu płuc i VE=38% (95%CI: -132; 89) w zapobieganiu PZP wywołanemu przez serotypy szczepionkowe w populacji w wieku <math>\geq</math> 65 lat.</p> <p><b>Wnioski:</b> analiza nowych, wysokiej jakości badań obserwacyjnych wskazuje na skuteczność szczepionki w zapobieganiu zapaleniu płuc wywołanemu przez serotypy szczepionkowe</p>	

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

\* autorzy przeglądu ograniczyli się do publikacji od 2016 roku aby nie powielić danych dotyczących PCV13 względem opublikowanych do 2017 roku przeglądów systematycznych dotyczących PPSV23.

## 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV13 w profilaktyce zakażeń *S. pneumoniae* w populacji osób dorosłych w wieku  $\geq 65$  lat z podwyższonym ryzykiem zakażenia pneumokokami, oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

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

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 2.

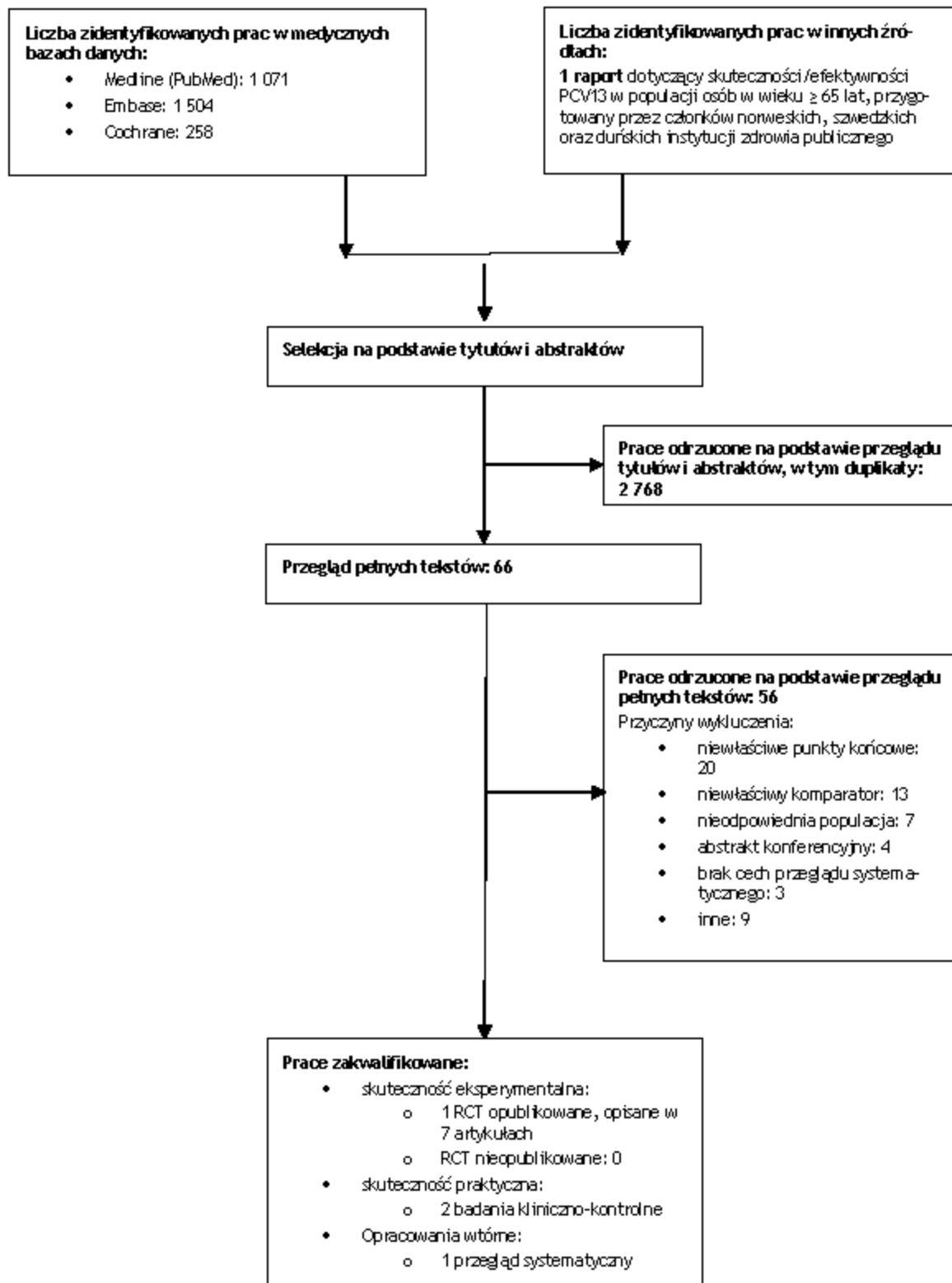
Do dnia 08.01.2021 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 randomizowane, kontrolowane placebo badanie, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV13 w profilaktyce zakażeń *S. pneumoniae*, w populacji osób dorosłych w wieku  $\geq 65$  lat. Włączonym badaniem randomizowanym było badanie CAPiTA (ang. *Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*), przeprowadzone na terenie Holandii w populacji 84 492 pacjentów. Do analizy włączono 7 publikacji z czasopism recenzowanych, które dotyczyły:

- skuteczności ochronnej PCV13 w zapobieganiu pierwszo-, drugorzędowym oraz wybranym eksploracyjnym punktom końcowym w ogólnej populacji badania CAPiTA (Bonten 2015),
- skuteczności ochronnej PCV13 w zapobieganiu eksploracyjnym 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 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  $\geq 65$  lat z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakażenia *S. pneumoniae* (McLaughlin 2018, Prato 2018).

Badanie pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.8, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.9.

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



## 4.2.1 Charakterystyka badań randomizowanych włączonych do analizy

### 4.2.1.1 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<sup>®</sup>) w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu płuc i inwazyjnej chorobie pneumokokowej (Bonten 2015).

Charakterystyka badania włączonego do przeglądu została przedstawiona w Tab. 6.

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

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

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

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

poprzedzone było niedoborem odporności/immunosupresją zgodnie z listą zaburzeń lub stanów, określonych w protokole badania (Bonten 2015).

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

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

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

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

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

W analizie Huijts 2017a, kohortę 40 427 pacjentów zidentyfikowano w ramach obserwacyjnego badania Etio-CAP, prowadzonego równoległe 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).

**Tab. 6. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.**

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

**Tab. 7. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13®) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych – cd.**

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

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

#### **4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań**

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla randomizowanego badania klinicznego szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13®) przedstawione zostały w Tab. 8. Badanie charakteryzowało się wysoką jakością i niskim ryzykiem błędu systematycznego (Tab. 9).

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

Tab. 8. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych CAPiTA, włączonego do analizy (Bonten 2015).

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



Tab. 9. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędów systematycznych wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego CAPiTA, włączonego do analizy (Bonten 2015).

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

### 4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów

Do randomizowanego badania klinicznego szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13<sup>®</sup>) zakwalifikowano pacjentów w wieku  $\geq 65$  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. 10.

**Tab. 10. Kryteria włączenia i wykluczenia dla randomizowanego badania klinicznego (CAPITA) zakwalifikowanego do analizy (Bonten 2015).\***

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

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>przewlekła niewydolność nerek (definiowana jako dializa lub przeszczep nerki), zespół nerczycowy,</li> <li>terapia immunosupresyjna w ciągu 3 miesięcy od podania badanej szczepionki,</li> <li>przeszczep narządów lub szpiku kostnego</li> </ul> – szczepienie szczepionką przeciw grypie w ciągu ostatnich 7 dni.
* dane uzupełniono na podstawie informacji z clinicaltrials.gov (NCT00744263) oraz protokołu badania		

#### 4.2.1.4 Opis populacji

Do randomizowanego badania klinicznego CAPiTA, dotyczącego szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13<sup>®</sup>), kwalifikowano pacjentów w wieku  $\geq 65$  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. 11). Ponad 50% pacjentów stanowili mężczyźni: 55,5% w grupie PCV13 oraz 56,3% w grupie placebo. Niemal wszyscy włączeni do badania pacjenci byli rasy białej, stanowiący 98,5% populacji w każdej z badanych grup. Największą grupę pacjentów stanowili dorośli w wieku  $< 75$  lat - blisko 69%. Wśród najczęściej występujących chorób współistniejących u pacjentów w całej populacji badania były choroby serca (25,4%), choroby płuc (10,2%), cukrzyca (9,3%) oraz astma (4,9%) (Bonten 2015, suplement). **W badaniu CAPiTA odsetek pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka (ang. *at-risk*) zakażenia *S. pneumoniae*, tj. którzy zgłaszali występowanie co najmniej jednego czynnika umiarkowanego ryzyka, wyniósł 49% (N=41 385) (Suaya 2018).**

Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania był w obu grupach zbliżony i wynosił około 12%. Najczęstszą przyczyną nieukończenia badania był zgon i utrata pacjenta w trakcie obserwacji (odpowiednio 57% i 39% pacjentów w grupie PCV13 oraz 56% i 40% w grupie placebo) (Bonten 2015) (Tab. 13).

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

**Tab. 11. Charakterystyka pacjentów z randomizowanego badania klinicznego (CAPiTA) włączonego do opracowania (Bonten 2015).**

Cecha	CAPiTA	
	PCV13 (N=42 237 <sup>1</sup> )	Placebo (N=42 255 <sup>1</sup> )
<b>Wiek</b>		
Średni, lata (SD)	72,8 (5,7)	72,8 (5,6)
$< 75$ lat, n(%)	29 006 (68,7)	29 064 (68,8)
$\geq 75$ lat, n(%)	13 231 (31,3)	13 191 (31,2)

Cecha	CAPiTA	
	PCV13 (N=42 237 <sup>1</sup> )	Placebo (N=42 255 <sup>1</sup> )
≥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)
<b>Rasa</b>		
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)
<b>Choroby towarzyszące</b>		
Astma, n(%)	2 027 (4,8)	2 104 (5,0)
Cukrzyca (stosowanie insuliny), n(%)	1 375 (3,3)	1 346 (3,2)
Cukrzyca (niestosowanie insuliny), n(%)	3 864 (9,1)	3 978 (9,4)
Choroby serca, n(%)	10 700 (25,3)	10 727 (25,4)
Choroby wątroby, n(%)	206 (0,5)	201 (0,5)
Choroby płuc, n(%)	4 260 (10,1)	4 355 (10,3)
Splenektomia, n(%)	41 (<0,1)	32 (<0,1)
Palenie papierosów, n(%)	5 204 (12,3)	5 175 (12,2)
Umiarkowane ryzyko choroby pneumokokowej, n(%)*	20 680 (49,0)	20 705 (49,0)
Brak ryzyka, n(%)*	21 339 (50,5)	21 340 (50,5)
<sup>1</sup> 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)		

Tab. 12. Porównanie charakterystyki kohorty 40 427 pacjentów z badania CAPiTA, u której dokonano przeglądu dokumentacji medycznej w ramach równoległego badania obserwacyjnego Etio-CAP (Huijts 2017a).

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

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

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

**Tab. 13. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w randomizowanym badaniu klinicznym (CAPiTA), włączonym do opracowania (Bonten 2015).\***

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

\* dane uzupełniono na podstawie informacji z [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT00744263)

#### 4.2.1.5 Opis punktów końcowych

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

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

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

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

Zestawienie punktów końcowych z badania zostało zawarte w poniższej tabeli (Tab. 14).

Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych randomizowanego badania klinicznego (CAPiTA) włączonego do analizy (Bonten 2015).

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

## 4.2.2 Charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do analizy

### 4.2.2.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono 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).

W badaniu McLaughlin 2018 analizę ograniczono do pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat hospitalizowanych z powodu PZP, którzy zostali włączeni do badania nadzoru PZP w okresie od kwietnia 2015 do kwietnia 2016 roku, czyli po wydaniu rekomendacji *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), dotyczącej powszechnego szczepienia przeciw pneumokokom populacji na terenie Stanów Zjednoczonych. Pacjenci zostali zbadani pod kątem obecności *S. pneumoniae* w materiale pochodzącym z krwi, dróg oddechowych lub płynu opłucnowego. Przypadki stanowili pacjenci hospitalizowani z powodu PZP, spowodowanego przez serotypy szczepionkowe PCV13. Wszyscy inni pacjenci, którzy spełniali kryteria włączenia do badania, ale u których nie zidentyfikowano serotypów szczepionkowych w żadnej próbce materiału biologicznego, zaklasyfikowani zostali do grupy kontrolnej. Ekspozycję na szczepienie przeciw pneumokokom określono na podstawie dokumentacji medycznej.

Badanie Prato 2018 dotyczyło populacji osób w wieku  $\geq 65$  lat, hospitalizowanych lub leczonych w ramach podstawowej opieki zdrowotnej z powodu potwierdzonego radiologicznie PZP. Ekspozycję na szczepienie przeciw pneumokokom określono na podstawie dokumentacji medycznej. Celem badania była ocena skuteczności PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu 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.

Do badania McLaughlin 2018 zakwalifikowano łącznie 2 034 pacjentów wieku 65 lat i starszych z pozaszpitalnym zapaleniem płuc, którzy mieli dokumentację medyczną, pozwalającą określić status zaszczepienia przeciw pneumokokom (PCV13 lub PPSV23). Zidentyfikowanych zostało 68 pacjentów hospitalizowanych z powodu PZP wywołanego przez serotypy szczepionkowe PCV13 oraz 1 966 pacjentów hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc, które zostało wywołane przez inne serotypy *S. pneumoniae* lub inny czynnik etiologiczny. Dodatkowo przeprowadzono dwie analizy wrażliwości, różniące się definicją grupy kontrolnej, tj.: (1) 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 oraz (2) gdzie grupę kontrolną stanowiła populacja wyłącznie z niepneumokokowym PZP (N=1870). W badaniu Prato 2018 zakwalifikowano 226 pacjentów, spośród których 59 chorych miało pneumokokowe PZP, a pozostałe 127 pacjentów - PZP o innej etiologii.

Charakterystyka badania włączonego do przeglądu została przedstawiona w Tab. 15.

Tab. 15. Charakterystyka badań kliniczno-kontrolnych, włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności szczepionki PCV13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Przypadki (N)	Kontrola (N)	Metoda badania	Podtyp badania wg AOT-MiT
McLaughlin 2018	1 szpital dla dorosłych w Louisville w stanie Kentucky	2 034	1 rok (IV 2015 - IV 2016)	Pacjenci w wieku 65 lat i starsi, hospitalizowani z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc, którzy posiadają dokumentację dotyczącą statusu szczepienia przeciw pneumokokom (PCV13 lub PPSV23).	Pacjenci hospitalizowani z powodu PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi (68)	Pacjenci hospitalizowani z powodu PZP, wywołanym przez serotypy nieszczepionkowe <i>S. pneumoniae</i> i inne czynniki etiologiczne (1966)	zagnieżdżone badanie kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative</i>	III E
Prato 2018	13 szpitali oraz 15 ośrodków POZ	266	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 (59)	Pacjenci hospitalizowani lub leczeni w POZ z powodu PZP o etiologii innej niż pneumokokowa (127)	badanie kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative</i>	III E

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



#### 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 8.6.1 i 8.6.2).

Ocenić poddano odnalezione badania kliniczno-kontrolne. Badanie McLaughlin 2018 i Prato 2018 otrzymały odpowiedni 8 i 7 punktów na 9 możliwych (Tab. 16). W obu badaniach odjęto punkt za czynniki zakłócające, a dodatkowo w badaniu Prato 2018 za dobór pacjentów. Szczegółową ocenę badań przedstawiono w Tab. 17.

**Tab. 16. Podsumowanie oceny jakości badań kliniczno-kontrolnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, we dług skali Newcastle -Ottawa Scale.**

Badanie	Dobór pacjentów	Czynniki zakłócające	Ekspozycja
Badania kliniczno-kontrolne			
McLaughlin 2018	****	*	***
Prato 2018	***	*	***

**Tab. 17. Jakość badań kliniczno-kontrolnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, we dług skali Newcastle -Ottawa Scale.**

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

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

#### 4.2.2.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów

Do badania McLaughlin 2018 zakwalifikowano pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat, 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 ZP. 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. 18).

**Tab. 18. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań kliniczno-kontrolnych zakwalifikowanych do analizy.**

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

\* dotyczy okresu, kiedy ACIP wydała rekomendację powszechnego szczepienia populacji w wieku  $\geq 65$  lat przeciw pneumokokom

#### 4.2.2.4 Opis populacji

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

lat w badaniu McLaughlin 2018. W badaniu Prato 2018 około 66% stanowili mężczyźni w porównaniu do 45% w badaniu McLaughlin 2018. W badaniu McLaughlin w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania 21% pacjentów zostało zaszczepionych PPSV23, 14% - PCV13 i 3% - jednocześnie PCV13 i PPSV23. W badaniu włoskim odsetek pacjentów zaszczepionych PPSV23 był wyższy i wyniósł 32%, natomiast zaszczepionych PCV13 - 11%.

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 łącznego odsetka pacjentów z  $\geq 1$  chorobą współistniejącą/czynnikiem ryzyka.

Szczegółowa charakterystyka populacji przedstawiona została w Tab. 19.

Tab. 19. Charakterystyka pacjentów z badań kliniczno-kontrolnych, włączonych do opracowania.

Cecha	McLaughlin 2018		Prato 2018	
	Hospitalizowani z powodu PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi (N=68)	Hospitalizowani z PZP spowodowanego przez inne serotypy <i>S. Pneumoniae</i> lub inny czynnik etiologiczny (N=1 966)	Pacjenci z pneumokokowym PZP (N=59)	Pacjenci z PZP wywołanym innym czynnikiem etiologicznym niż <i>S. Pneumoniae</i> (N=127)
<b>Wiek</b>				
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)	-	-
<b>Płeć męska, n (%)</b>	28 (41,2)	974 (49,5)	42 (71,2)	79 (62,2)
<b>Rasa</b>				
Biała, n (%)	61 (89,7)	1 740 (88,5)	-	-
Inna, n (%)	7 (10,3)	226 (11,5)	-	-
<b>Miejsce leczenia</b>				
Szpital, n (%)	2 034 (100)		38 (64,4)	105 (82,7)
Podstawowa opieka, n (%)	0	0	21 (35,6)	22 (17,3)
<b>Poziom ryzyka*</b>				
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)	-	-
<b>Najczęściej występujące czynniki ryzyka</b>				
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)		-	-

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)
Zastoinowa niewydolność serca, n (%)	649 (31,9)			
Cukrzyca, n (%)	655 (32,2)		14 (23,7)	32 (25,2)
Przewlekła choroba nerek, n (%)	464 (22,8)		2 (3,4)	9 (7,1)
Przewlekła choroba wątroby	-		2 (3,4)	3 (2,4)
Nowotwór złośliwy, n (%)	388 (19,1)		0	4 (3,1)
Asplenia	-		1 (1,7)	1 (0,8)
<b>Wskaźnik ciężkości zapalenia płuc (PSI)</b>				
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)

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)
<b>Szczepienie PCV13 w ciągu 5 lat, n (%)</b>	3 (4,4)	285 (14,5)	5 (8,5)	15 (11,8)
<p>*poziom ryzyka oparty na klasyfikacji CDC w zakresie ryzyka choroby pneumokokowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wysokie ryzyko - pacjenci zdefiniowani jako cierpiący na określone stany obniżające odporność, w tym niedobór odporności, zakażenie wirusem HIV, uogólniony nowotwór złośliwy (z wyłączeniem raka skóry), nowotwór hematologiczny, choroby wymagające leczenia lekami immunosupresyjnymi, w tym długotrwała terapia kortykosteroidami lub radioterapia, zespół nerczycowy, przewlekła niewydolność nerek (w tym schyłkowa niewydolność nerek), przeszczep narządów;</li> <li>- umiarkowane ryzyko - pacjenci, u których nie stwierdzono obecności schorzeń obniżających odporność, ale stwierdzono obecność <math>\geq 1</math> choroby przewlekłej, w tym zastoinowej niewydolność serca, cukrzycy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, astmy, choroby wątroby, alkoholizmu lub palenia papierosów.</li> </ul> <p>PSI (ang. <i>Pneumonia Severity Index</i>) - wskaźnik ciężkości zapalenia płuc, gdzie kategoria I odpowiada niskiej a kategoria V wysokiej umieralności z powodu zapalenia płuc</p>				

### 4.2.2.5 Opis punktów końcowych

Zarówno badanie McLaughlin 2018 jak i Prato 2018 dotyczyło oceny skuteczności szczepionki PCV13 w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc. Zestawienie punktów końcowych z badania zostało zawarte w poniższej tabeli (Tab. 20).

**Tab. 20. Zestawienie punktów końcowych w badaniach kliniczno-kontrolnych, włączonych do analizy.**

Badanie	Punkty końcowe
McLaughlin 2018	- skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu zapalenia płuc wywołanych przez serotypy znajdujące się w szczepionce, - skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu zapalenia płuc bez bakteriemii, wywołanych przez serotypy znajdujące się w szczepionce.
Prato 2018	- skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu PZP, - skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi.

## 4.3 Heterogeniczność badań

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

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

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

W wyniku przeglądu do analizy zakwalifikowano jedno randomizowane badanie kliniczne CAPiTA oraz dwa badania kliniczno-kontrolne (McLaughlin 2018, Prato 2018). Ze względu na to, iż do analizy zakwalifikowano badania o różnym typie, niemożliwe było przeprowadzenie metaanaliz wyników.

## 4.4 Analiza skuteczności

### 4.4.1 Skuteczność kliniczna PCV13 w ogólnej populacji w wieku $\geq 65$ lat

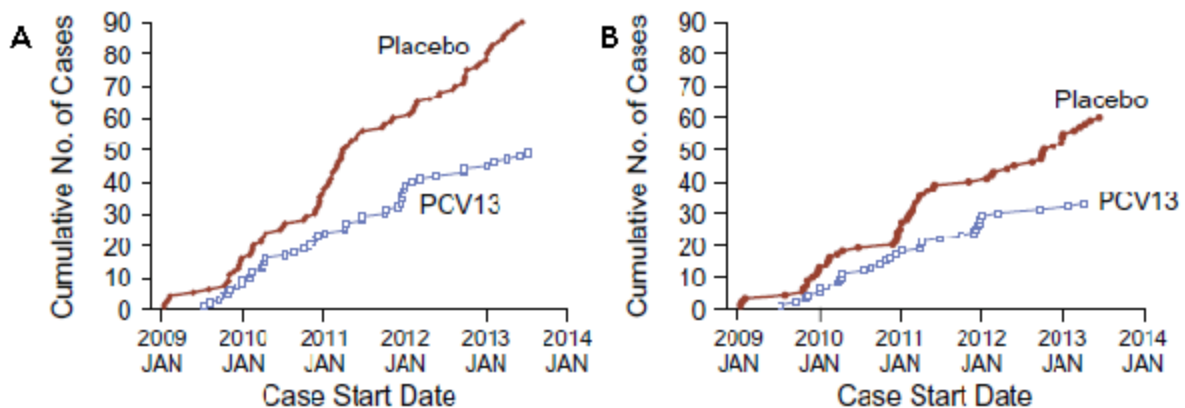
#### 4.4.1.1 Pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane *S. pneumoniae*

W badaniu CAPiTA wykazano, że skuteczność szczepionki PCV13 w populacji per-protocol, w zapobieganiu pierwszemu epizodowi PZP oraz pierwszemu nieinwazyjnemu epizodowi PZP, spowodowanych serotypami szczepionkowymi była podobna i wyniosła odpowiednio 45,6% (95% CI: 21,82; 62,49) i 45,0% (95% CI: 14,2; 65,30). Skuteczność PCV13 w zapobieganiu pierwszemu PZP wywołanemu jakimkolwiek serotypem *S. pneumoniae* była na poziomie

30,6% (95% CI: 9,8; 46,7). Skuteczność ochronna PCV13 w zapobieganiu epizodom PZP bez bakteriemii/nieinwazyjnych, spowodowanych jakimkolwiek serotypem *S. pneumoniae* wyniosła 23%, jednak wynik nie był istotny statystycznie w porównaniu do braku szczepienia. W populacji mITT wykazano podobną skuteczność PCV13, przy czym skuteczność szczepionki dla poszczególnych punktów końcowych względem kontroli była nieco niższa (Tab. 21).

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 brakiem szczepienia. 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. 3). Skumulowana skuteczność PCV13 w okresie do 5 lat po szczepieniu w zapobieganiu PZP, niebakteriemicznemu/nieinwazyjnemu spowodowanych serotypami szczepionkowymi wyniosła odpowiednio 45,5% ( $p < 0,001$ ) i 45% ( $p < 0,007$ ), a więc była na podobnym poziomie jak w głównej analizie badania CAPiTA (Patterson 2016, Bonten 2015).

**Ryc. 3. Skumulowana liczba przypadków PZP spowodowanych serotypami szczepionkowymi (A) i niebakteriemiczne/nieinwazyjne przypadki CAP spowodowane serotypami szczepionkowymi (B) w populacji ogólnej badania CAPiTA (Bonten 2015, Patterson 2016).**





**Tab. 21. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego przez *S. pneumoniae* w ogólnej populacji pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat w badaniu CAPiTA.**

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

n - liczba epizodów,

N - liczba pacjentów, którzy otrzymali daną interwencję,

\* na podstawie publikacji źródłowej

NB/NI - niebakteriemiczne/nieinwazyjne

**Tab. 22. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc, spowodowanemu przez *S. pneumoniae* w ogólnej populacji pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat w całym okresie obserwacji badania CAPiTA.**

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

n - liczba epizodów,

N - liczba pacjentów, którzy otrzymali daną interwencję,

\* na podstawie publikacji źródłowej

NB/NI -niebakteriemiczne/nieinwazyjne

#### **4.4.1.2 Pozaszpitalne zapalenie płuc bez względu na czynnik etiologiczny**

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

Skuteczność ochronna PCV13 w zapobieganiu pierwszemu i wszystkim epizodom radiologicznie potwierdzonego PZP, bez względu na przyczynę, wyniosła odpowiednio 5,1% (-5,1; 14,2) i 6,7% (-2,4; 15,0). Wykazano, że szczepienie PCV13 wiązało się ze zmniejszeniem liczby pierwszego i wszystkich epizodów klinicznego PZP, bez względu na przyczynę, a skuteczność ochronna oszacowano na odpowiednio 7,3% (95% CI: -0,6; 14,6) i 8,1% (95% CI: 1,0; 14,6) (Tab. 23).

Tab. 23. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu pozaszpitalnego zapalenia płuc, bez względu na przyczynę w ogólnej populacji pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat w badaniu CAPiTA.

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

n - liczba epizodów,

N - liczba pacjentów, którzy otrzymali daną interwencję,

\* na podstawie publikacji źródłowej,

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

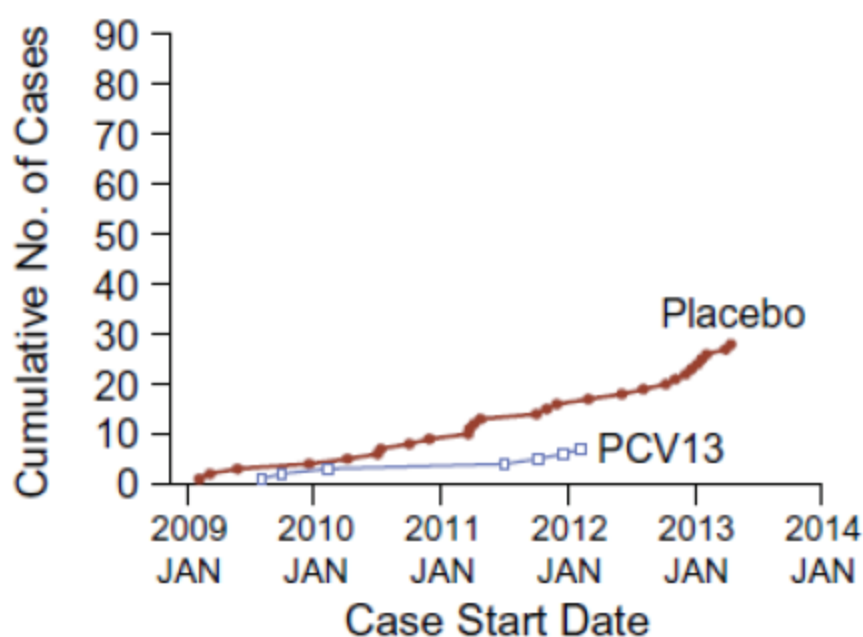
#### 4.4.1.3 Inwazyjna choroba pneumokokowa

W Tab. 24 zestawiono skuteczność ochronną PCV13 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej w ogólnej populacji dorosłych w wieku  $\geq 65$  lat w badaniu CAPiTA. W populacji per-protocol, skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia 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%, jednak nie wykazano istotnej statystycznie różnicy względem braku szczepienia ( $p=0,2430$ ). 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. 24).

W trakcie całego okresu obserwacji nie wystąpiły kolejne przypadki IChP u tych samych pacjentów. Wobec powyższego skuteczność kliniczna PCV13 w zapobieganiu wszystkim IChP (spowodowanym serotypami szczepionkowymi, nieszczepionkowymi oraz bez względu na serotyp) była taka sama jak w zapobieganiu pierwszemu epizodowi (Bonten 2015, Webber 2015).

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 brakiem szczepienia. 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. 4). 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. 4. Skumulowana liczba przypadków IChP spowodowanych serotypami szczepionkowymi w populacji ogólnej w badaniu CAPiTA (Bonten 2015, Patterson 2016).



Tab. 24. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu IChP w ogólnej populacji pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat w badaniu CAPiTA.

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

n - liczba epizodów,

N - liczba pacjentów, którzy otrzymali daną interwencję

\* na podstawie publikacji źródłowej

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

#### 4.4.1.4 Zgony z powodu PZP lub IChP

W Tab. 25 zestawiono zgony, które zostały określone jako spowodowane PZP lub IChP, tzn. których pierwsze objawy choroby wystąpiły do 7 dni przed wystąpieniem danego punktu końcowego. Nie wykazano, aby szczepionka PCV13 wykazywała istotną statystycznie skuteczność w zapobieganiu zgonom z powodu PZP lub IChP spowodowanych serotypami szczepionkowymi oraz bez względu na serotyp *S. pneumoniae*. Zaznaczyć należy, że liczba zgonów odnotowanych podczas badania CAPiTA była mała. W trakcie 4-letniej obserwacji wystąpiły 4 zgony będące następstwem PZP lub IChP, spowodowane serotypami szczepionkowymi oraz 13 zgonów z powodu IChP, spowodowanej serotypami szczepionkowymi. Liczba zgonów odnotowanych w badaniu CAPiTA była więc zbyt niska by określić miarodajną skuteczność PCV13 w tym zakresie, o czym świadczą szerokie przedziały ufności oszacowania.

Tab. 25. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu zgonom w ogólnej populacji pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat w badaniu w całym okresie obserwacji badania CAPiTA.

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

\* na podstawie publikacji źródłowej



#### 4.4.2 Skuteczność kliniczna PCV13 w populacji w wieku $\geq 65$ lat w grupach ryzyka

Dane dotyczące skuteczności szczepionki PCV13 w badaniu CAPiTA w zależności od występowania czynników ryzyka pochodziły z trzech analiz *post-hoc*: Suaya 2018, Gessner 2019b i Huijts 2017. Poniżej omówiono skuteczność ochronną PCV13 w podgrupie pacjentów z umiarkowanego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae*. Skuteczność w podgrupie pacjentów bez czynników ryzyka w badaniu CAPiTA zestawiono w aneksie 8.11.

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

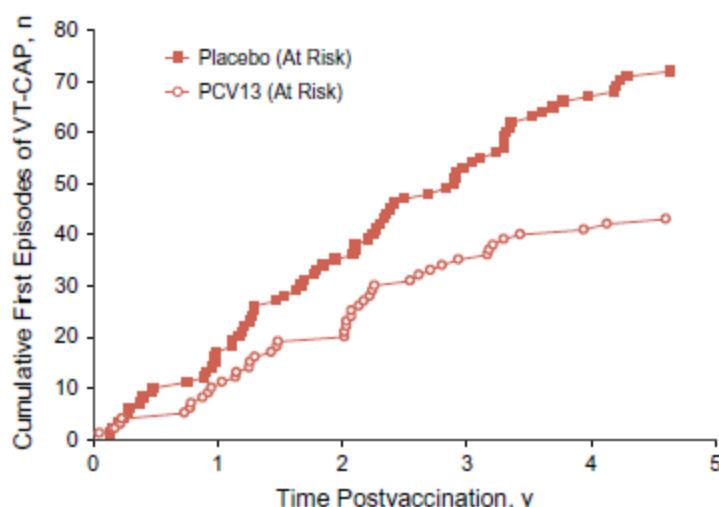
W Tab. 26 przedstawiono skuteczność PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu PZP w podgrupie pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat, z umiarkowanym ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae*.

W populacji per-protocol w podgrupie pacjentów umiarkowanego ryzyka, skuteczność PCV13 w zapobieganiu pierwszemu i wszystkim epizodom PZP spowodowanych serotypami szczepionkowymi, wyniosła odpowiednio 40,3% (95% CI: 11,4; 60,2) i 36,5% (95% CI: 6,9; 57,1). Podobnie, w populacji mITT wykazano istotną statystycznie przewagę PCV13 względem braku szczepienia, 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 braku szczepienia wykazano jedynie w zapobieganiu wszystkim epizodom pneumokokowego PZP.

Na Ryc. 5 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. 5. Skumulowana liczba przypadków PZP spowodowanych serotypami szczepionkowymi w populacji pacjentów w podgrupie umiarkowanego ryzyka (ang. *at-risk*) zakażenia *S. pneumoniae* w badaniu CAPiTA (Suaya 2018).



Tab. 26. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu pierwszemu oraz wszystkim epizodom pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego przez *S. pneumoniae* w podgrupie pacjentów z umiarkowanym ryzykiem (ang. *at-risk*) zakażenia *S. pneumoniae* w badaniu CAPiTA.

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

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

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

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

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

#### **4.4.2.2 Pozaszpitalne zapalenie płuc bez względu na czynnik etiologiczny**

W Tab. 30 przedstawiono skuteczność PCV13 w zapobieganiu PZP, bez względu na czynnik etiologiczny, w podgrupie pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat, z umiarkowanym ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae*.

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

Tab. 27. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu pierwszemu oraz wszystkim epizodom pozaszpitalnego zapalenia płuc bez względu na czynnik etiologiczny w podgrupie pacjentów z umiarkowanym ryzykiem (ang. *at-risk*) zakażenia *S. pneumoniae* w badaniu CAPiTA.

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

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

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

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

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

#### 4.4.2.3 Inwazyjna choroba pneumokokowa

W Tab. 28 przedstawiono skuteczność PCV13 w zapobieganiu IChP, w podgrupie pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat, z umiarkowanym ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae*.

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

Tab. 28. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu IChP w podgrupie pacjentów z umiarkowanym ryzykiem (ang. *at-risk*) zakażenia *S. pneumoniae* w badaniu CAPiTA.

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

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

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

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

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

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

#### 4.4.2.4 Zgony

W Tab. 29 przedstawiono skuteczność PCV13 w zapobieganiu zgonom, w podgrupie pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat, z umiarkowanym ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae*.

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

**Tab. 29. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu zgonom w podgrupie pacjentów z umiarkowanym ryzykiem (ang. *at-risk*) zakażenia *S. pneumoniae* w badaniu CAPiTA.**

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

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

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

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



### 4.4.3 Skuteczność kliniczna w populacji w wieku $\geq 65$ 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).

#### 4.4.3.1 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. 30). Występowanie cukrzycy istotnie statystycznie wpływało na skuteczność szczepionki PCV13 ( $p_{interakcji}=0,002$ ), 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 ( $p_{interakcji}=0,061$ ).

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. 31). Występowanie cukrzycy istotnie statystycznie wpływało na skuteczność PCV13 zarówno w oszacowaniu w populacji *per-protocol* jak i mITT (wartość  $p_{interakcji}$  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. 30. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego przez *S. pneumoniae* w zależności od występujących chorób w kohorcie 139 pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędy punkt końcowy podczas badania CAPiTA.

Publikacja	Choroba współistniejąca	PCV13			Kontrola			Skuteczność ochronna (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	<b>48,4 (9,0; 70,8)</b>	bd	0,8087
Huijts 2017a	Cukrzyca	3	49	6,1	29	90	32,2	<b>89,5 (65,5; 96,8)</b>	bd	<b>0,0020</b>
Huijts 2017a	Palenie tytoniu	9	49	18,4	21	90	23,3	<b>57,4 (6,9; 80,5)</b>	bd	0,4878
Huijts 2017a	Jakakolwiek choroba współistniejąca†	41	49	83,7	75	90	83,3	<b>45,3 (19,9; 62,6)</b>	bd	0,9567

\* na podstawie publikacji źródłowej

\*\* wg modelu surowego

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

Tab. 31. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego przez *S. pneumoniae* w zależności od chorób współistniejących w kohorcie 40 427 pacjentów z badania CAPiTA, u których dokonano przeglądu dokumentacji medycznej.

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

\* na podstawie publikacji źródłowej; oszacowanie wg modelu surowego

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

#### **4.4.4 Skuteczność kliniczna PCV13 w zależności od wieku**

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

##### **4.4.4.1 Pozaszpitalne zapalenie płuc wywołane *S. pneumoniae***

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

**Tab. 32. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego serotypami szczepionkowymi w badaniu CAPiTA.**

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

n - liczba epizodów,

N - liczba pacjentów, którzy otrzymali daną interwencję,

\* na podstawie publikacji źródłowej

#### **4.4.4.2 Pozaszpitalne zapalenie płuc lub inwazyjna choroba pneumokokowa**

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

Skuteczność ochronna PCV13 w zapobieganiu IChP lub PZP spowodowanych serotypami szczepionkowymi w populacji mITT wyniosła od 26,8% (95% CI: -15,2; 55,1) w grupie wiekowej  $\geq$  75 lat do 49,3% (95% CI: 26,2; 67,1) w grupie wiekowej od 65 do  $<$  75 lat. Nie wykazano skuteczności PCV13 względem braku szczepienia w zapobieganiu PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi w populacji w wieku  $\geq$  85 lat (Tab. 33).

**Tab. 33. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc lub IChP, spowodowanych serotypami szczepionkowymi w badaniu CAPiTA.**

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

n - liczba epizodów,

N - liczba pacjentów, którzy otrzymali daną interwencję,

\* na podstawie publikacji źródłowej

#### **4.4.5 Skuteczność kliniczna PCV13 w populacji w wieku $\geq$ 65 lat w zależności od statusu immunologicznego**

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

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

##### **4.4.5.1 Pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane *S. pneumoniae***

W Tab. 34 przedstawiono skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu PZP w zależności od statusu immunologicznego pacjentów po włączeniu do badania CAPiTA.

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



**Tab. 34. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego przez *S. pneumoniae* w zależności od statusu immunologicznego pacjentów w badaniu CAPiTA.**

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

n - liczba epizodów,

N - liczba pacjentów, którzy otrzymali daną interwencję,

\* na podstawie publikacji źródłowej

VT-CAP - pozaszpitalne zapalenie płuc spowodowane serotypami szczepionkowymi

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

#### **4.4.5.2 Inwazyjna choroba pneumokokowa**

W Tab. 35 przedstawiono skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu IChP w zależności od statusu immunologicznego pacjentów po włączeniu do badania CAPiTA.

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

Tab. 35. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu IChP w zależności od statusu immunologicznego pacjentów w badaniu CAPiTA.

Publikacja	Punkt końcowy	Podgrupa pacjentów	Populacja	PCV13			Kontrola			p-value	Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p*
				n	N	%	n	N	%			
Bonten 2015	pierwszy epizod IChP spowodowanej serotypami szczepionkowymi <i>S. pneumoniae</i>	bez zaburzeń odporności	mITT	7	42 240	0,017	28	42 256	0,066	<0,001	<b>75,00 (41,43; 90,78)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Bonten 2015		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

n - liczba epizodów,

N - liczba pacjentów, którzy otrzymali daną interwencję,

\* na podstawie publikacji źródłowej

## 4.5 Analiza bezpieczeństwa

### 4.5.1 Bezpieczeństwo PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia

Poniżej zestawiono wyniki analizy bezpieczeństwa szczepionki PCV13 w porównaniu z placebo na podstawie informacji zawartych w opublikowanym badaniu klinicznym CAPiTA. Dane dotyczące bezpieczeństwa uzupełniono o informacje pochodzące z suplementu dołączonego do głównej publikacji badania (Bonten 2015).

#### 4.5.1.1 Zgony

W tabeli poniżej (Tab. 36) zestawiono informacje dotyczące częstości występowania zgonów raportowanych w badaniu CAPiTA wraz z podaniem odsetka pacjentów, u których wystąpiły. Dodatkowo przedstawiono wartości ryzyka względnego RR (ang. *relative risk*) oraz różnicy ryzyka RD (ang. *risk difference*).

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pod względem ryzyka występowania zgonu z jakiegokolwiek przyczyny pomiędzy grupą otrzymującą szczepionkę PCV13, a grupą placebo.

**Tab. 36 Zgony raportowane w badaniu CAPiTA, podane wraz z odsetkiem pacjentów u których wystąpiły oraz wartościami RR i RD.**

Zdarzenie	PCV13			placebo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
<b>Zgony</b>									
bez względu na przyczynę	3006	42237	7,1	3005	42255	7,1	0,976	1,00 (0,95; 1,05) p=0,976	-

#### 4.5.1.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Poniżej zestawiono informacje dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych SAE (ang. *serious adverse event*). W badaniu odnotowano SAE, które pojawiły się w ciągu 1 miesiąca w ogólnej populacji badania, a także 6 miesięcy po szczepieniu w podgrupie bezpieczeństwa i klasyfikowano je według narządów i układów, których dotyczyły.

W tabeli poniżej (Tab. 37) zestawiono dane dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu CAPiTA wraz z podaniem odsetka pacjentów, u których wystąpiły. Dodatkowo przedstawiono wartości ryzyka względnego RR oraz różnicy ryzyka RD dla poszczególnych zdarzeń.

Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego w ciągu miesiąca po szczepieniu nie różniło się istotnie pomiędzy grupą szczepionych PCV13, a grupą placebo (RR=1,04; 95% CI: 0,89; 1,22; p=0,603). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą szczepionych PCV13 a grupą placebo pod względem ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego w ciągu 6 miesięcy po szczepieniu (RR=1,17 (0,83; 1,63) p=0,368).

Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), w grupie otrzymującej PCV13 odnotowano istotnie więcej zdarzeń ogólnych i w miejscu podania szczepionki niż w grupie placebo (RR=3,29; 95%CI: 1,41; 7,66; p=0,006).

**Tab. 37. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu CAPiTA, podane wraz z odsetkiem pacjentów, u których wystąpiły oraz wartościami RR i RD.**

Zdarzenie	PCV13			placebo			p	RR (95%CI) p	RD [w p.p.] (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) w ciągu 1 miesiąca po szczepieniu</b>									
dowolne poważne zdarzenie niepożądane	327	42237	0,77	314	42255	0,74	0,602	1,04 (0,89; 1,22) p=0,603	-
krwi i układu chłonnego	3	42237	0,01	2	42255	<0,01	0,654	1,50 (0,25; 8,98) p=0,657	-
serca	72	42237	0,17	74	42255	0,18	0,870	0,97 (0,70; 1,35) p=0,870	-
ucha i błędnika	0	42237	<0,01	1	42255	<0,01	0,317	0,33 (0,01; 8,19) p=0,501	-
oczu	2	42237	<0,01	1	42255	<0,01	0,563	2,00 (0,18; 22,07) p=0,571	-
żołądkowo-jelitowe	17	42237	0,04	18	42255	0,04	0,867	0,94 (0,49; 1,83) p=0,867	-
ogólne i w miejscu podania	23	42237	0,05	7	42255	0,02	<b>0,003</b>	<b>3,29 (1,41; 7,66) p=0,006</b>	<b>0,04 (0,01; 0,06) p=0,003</b>
wątroby i dróg żółciowych	4	42237	0,01	6	42255	0,01	0,528	0,67 (0,19; 2,36) p=0,530	-
układu immunologicznego	0	42237	<0,01	4	42255	0,01	0,046	0,11 (0,01; 2,06) p=0,141	-
infekcje i zarażenia	32	42237	0,08	36	42255	0,09	0,629	0,89 (0,55; 1,43) p=0,629	-
urazy, zatrucia i komplikacje w trakcie procedury	34	42237	0,08	46	42255	0,11	0,180	0,74 (0,47; 1,15) p=0,182	-
zmniejszenie masy ciała	1	42237	<0,01	0	42255	<0,01	0,317	3,00 (0,12; 73,68) p=0,501	-
metabolizmu i odżywiania	1	42237	<0,01	1	42255	<0,01	1,000	1,00 (0,06; 15,99) p=1,000	-
tkanki mięśniowo-szkieletowej i łącznej	4	42237	0,01	0	42255	<0,01	0,045	9,00 (0,48; 167,24) p=0,140	-
nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy)	71	42237	0,17	59	42255	0,14	0,291	1,20 (0,85; 1,70) p=0,292	-
układu nerwowego	35	42237	0,08	39	42255	0,09	0,643	0,90 (0,57; 1,42) p=0,643	-
zaburzenia psychiczne	2	42237	<0,01	2	42255	<0,01	1,000	1,00 (0,14; 7,10) p=1,000	-
nerek i dróg moczowych	6	42237	0,01	2	42255	<0,01	0,157	3,00 (0,61; 14,87) p=0,178	-
układu rozrodczego i piersi	0	42237	<0,01	3	42255	0,01	0,083	0,14 (0,01; 2,77) p=0,198	-

Zdarzenie	PCV13			placebo			p	RR (95%CI) p	RD [w p.p.] (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	22	42237	0,05	20	42255	0,05	0,757	1,10 (0,60; 2,02) p=0,757	-
skóry i tkanki podskórnej	1	42237	<0,01	2	42255	<0,01	0,564	0,50 (0,05; 5,52) p=0,572	-
naczyniowe	14	42237	0,03	7	42255	0,02	0,126	2,00 (0,81; 4,96) p=0,134	-
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) w ciągu 6 miesięcy po szczepieniu</b>									
poważne zdarzenie niepożądane	70	1006	6,96	60	1005	6,0	0,368	1,17 (0,83; 1,63) p=0,368	-

#### 4.5.1.3 Zdarzenia niepożądane ogółem

Poniżej zestawiono informacje dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych AE (ang. *adverse event*). Raportowano AE pojawiające się w trakcie 1 miesiąca po podaniu szczepionki PCV13.

W tabeli poniżej (Tab. 38) zestawiono dane dotyczące wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu CAPiTA wraz z podaniem odsetka pacjentów, u których wystąpiły. Dodatkowo przedstawiono wartości ryzyka względnego RR oraz różnicy ryzyka RD.

W grupie szczepionej PCV13 odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE) w porównaniu do grupy placebo w ciągu miesiąca po przyjęciu szczepionki (RR=1,30; 95%CI: 1,07; 1,59; p=0,009).

**Tab. 38. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu CAPiTA, podane wraz z odsetkiem pacjentów u których wystąpiły oraz wartościami RR i RD.**

Zdarzenie	PCV13			placebo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
<b>Zdarzenia niepożądane (AE) w ciągu 1 miesiąca po szczepieniu</b>									
zdarzenie niepożądane ogółem	188	1006	18,7	144	1005	14,3	<b>0,008</b>	<b>1,30 (1,07; 1,59) p=0,009</b>	<b>0,04 (0,01; 0,08) p=0,008</b>

#### 4.5.1.4 Zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji

Poniżej zestawiono informacje dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji. W badaniu raportowano zdarzenia, które pojawiły się w ciągu 1 tygodnia po podaniu szczepionki PCV13 i klasyfikowano je ze względu na stopień nasilenia (łagodny, umiarkowany oraz silny). W badaniu raportowano również zdarzenia niepożądane występujące w miejscu iniekcji, bez względu na stopień nasilenia.

W tabeli poniżej (Tab. 39) zestawiono dane dotyczące wszystkich zdarzeń niepożądanych występujących w miejscu iniekcji szczepionki wraz z podaniem odsetka pacjentów, u których wystąpiły. Dodatkowo przedstawiono wartości ryzyka względnego RR oraz różnicy ryzyka RD dla poszczególnych zdarzeń.

W grupie pacjentów przyjmujących szczepionkę PCV13, odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek reakcji w miejscu iniekcji względem grupy placebo (RR=4,56; 95%CI: 3,61; 5,76; p<0,001).

Częstość występowania reakcji miejscowych była statystycznie istotnie większa w grupie pacjentów przyjmujących szczepionkę PCV13 w porównaniu do grupy placebo, takich jak: zaczerwienienie (RR=4,17; 95%CI: 2,11; 8,24; p<0,001), ból w miejscu podania (RR=5,88; 95%CI: 4,47; 7,74; p<0,001), obrzęk (RR=5,80; 95%CI: 2,99; 11,26; p<0,001) oraz ograniczenie ruchu ramion (RR=4,37; 95%CI: 2,93; 6,51; p<0,001).

Większość odnotowanych reakcji miejscowych miała nasilenie łagodne i umiarkowane. Szczepienie PCV13 w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych o nasileniu łagodnym: zaczerwienienia (RR=4,57; 95%CI: 2,03; 10,28; p<0,001), bólu (RR=5,89; 95%CI: 4,41; 7,88; p<0,001), obrzęku (RR=7,90; 95%CI: 3,40; 18,35; p<0,001) oraz ograniczenia ruchu ramion (RR=4,86; 95%CI: 3,10; 7,61; p<0,001). W odniesieniu do zdarzeń o nasileniu umiarkowanym, w grupie PCV13 w porównaniu z placebo odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia: zaczerwienienia (RR=4,88; 95%CI: 1,42; 16,78; p=0,012), bólu (RR=13,20; 95%CI: 5,35; 32,58; p<0,001), obrzęku (RR=4,47; 95%CI: 1,71; 11,70; p=0,002) oraz ograniczenia ruchu ramion (RR=3,65; 95%CI: 1,22; 10,96; p=0,021).

**Tab. 39. Zdarzenia niepożądane występujące w miejscu podania szczepionki PCV13 (w zależności od stopnia nasilenia objawów), raportowane w badaniu CAPITA, wraz z odsetkiem pacjentów u których wystąpiły oraz wartościami RR i RD.**

Zdarzenie	PCV13			place bo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
<b>Jakiegokolwiek zdarzenie występujące w miejscu iniekcji</b>									
jakiegokolwiek reakcja miejscowa	352	917	38,4	73	867	8,4	<0,001	4,56 (3,61; 5,76) p<0,001	0,30 (0,26; 0,34) p<0,001
<b>Zaczerwienienie*</b>									
Jakiegokolwiek	43	886	4,9	10	859	1,2	<0,001	4,17 (2,11; 8,24) p<0,001	0,04 (0,02; 0,05) p<0,001
Lekkie	33	886	3,7	7	859	0,8	<0,001	4,57 (2,03; 10,28) p<0,001	0,03 (0,02; 0,04) p<0,001
Umiarkowane	15	881	1,7	3	859	0,3	<0,001	4,88 (1,42; 16,78) p=0,012	0,01 (0,00; 0,02) p=0,005
Silne	4	881	0,5	1	859	0,1	0,374	3,90 (0,44; 34,83) p=0,223	-
<b>Ból**</b>									
Jakiegokolwiek	330	914	36,1	53	863	6,1	<0,001	5,88 (4,47; 7,74) p<0,001	0,30 (0,26; 0,33) p<0,001
Lekki	300	913	32,9	48	861	5,6	<0,001	5,89 (4,41; 7,88) p<0,001	0,27 (0,24; 0,31) p<0,001
Umiarkowany	68	886	7,7	5	860	0,6	<0,001	13,20 (5,35; 32,58) p<0,001	0,07 (0,05; 0,09) p<0,001
Silny	3	881	0,3	1	860	0,1	0,625	2,93 (0,31; 28,10) p=0,352	-
<b>Obrzęk*</b>									
Jakiegokolwiek	60	888	6,8	10	859	1,2	<0,001	5,80 (2,99; 11,26) p<0,001	0,06 (0,04; 0,07) p<0,001
Lekki	49	888	5,5	6	859	0,7	<0,001	7,90 (3,40; 18,35) p<0,001	0,05 (0,03; 0,06) p<0,001

Zdarzenie	PCV13			placebo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Umiarkowany	23	884	2,6	5	859	0,6	<b>0,001</b>	<b>4,47 (1,71; 11,70) p=0,002</b>	<b>0,02 (0,01; 0,03) p=0,001</b>
Silny	1	881	0,1	1	859	0,1	1,000	0,98 (0,06; 15,56) p=0,986	-
<b>Ograniczenie ruchu ramion***</b>									
Jakiegokolwiek	126	891	14,1	28	865	3,2	<b>&lt;0,001</b>	<b>4,37 (2,93; 6,51) p&lt;0,001</b>	<b>0,11 (0,08; 0,13) p&lt;0,001</b>
Lekkie	110	888	12,4	22	863	2,5	<b>&lt;0,001</b>	<b>4,86 (3,10; 7,61) p&lt;0,001</b>	<b>0,10 (0,07; 0,12) p&lt;0,001</b>
Umiarkowane	15	883	1,7	4	860	0,5	<b>0,019</b>	<b>3,65 (1,22; 10,96) p=0,021</b>	<b>0,01 (0,00; 0,02) p=0,012</b>
Silne	11	882	1,2	6	861	0,7	0,331	1,79 (0,66; 4,82) p=0,249	-
* lekki- 2,5-5 cm; umiarkowany- 5,1-10 cm; silny- >10 cm ** lekki- nie zakłóca aktywności; umiarkowany- zakłóca aktywność; silny- uniemożliwia codzienną aktywność *** lekki- niewielkie ograniczenie ruchu ramion; umiarkowany- niezdolność do poruszania ręką nad głową, ale możliwość poruszania ręką ponad ramieniem; silny- niezdolność do poruszania ręką nad ramieniem									

#### 4.5.1.5 Uogólnione zdarzenia niepożądane

Poniżej zestawiono informacje dotyczące częstości występowania uogólnionych zdarzeń niepożądanych. W badaniu raportowano zdarzenia, które pojawiły się w ciągu 1 tygodnia po podaniu szczepionki PCV13 i klasyfikowano je ze względu na stopień nasilenia (łagodny, umiarkowany oraz silny). W badaniu raportowano również uogólnione zdarzenia niepożądane, bez podziału na stopień nasilenia objawów.

W tabeli poniżej (Tab. 40) zestawiono dane dotyczące wszystkich uogólnionych zdarzeń niepożądanych wraz z podaniem odsetka pacjentów, u których wystąpiły. Dodatkowo przedstawiono wartości ryzyka względnego RR oraz różnicy ryzyka RD dla poszczególnych zdarzeń.

W grupie pacjentów przyjmujących szczepionkę PCV13, ryzyko wystąpienia dowolnego zdarzenia ogólnoustrojowego było istotnie statystycznie większe w porównaniu z placebo (RR=1,14; 95%CI: 1,01; 1,28; p=0,034).

W grupie otrzymujących PCV13 odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia następujących uogólnionych reakcji niepożądanych, bez względu na stopień nasilenia, w porównaniu z placebo: zmęczenia (RR=1,26; 95%CI: 1,03; 1,56; p=0,028), uogólnionego bólu mięśni (RR=2,19; 95%CI: 1,69; 2,84; p<0,001), zaostrzonego uogólnionego bólu mięśni (RR=2,08; 95%CI: 1,43; 3,02; p<0,001), gorączki (RR=2,30; 95%CI: 1,14; 4,62; p=0,020), wysypki (RR=4,04; 95%CI: 1,78; 9,17; p=0,001) oraz stosowania leków przeciwgorączkowych (RR=2,11; 95%CI: 1,10; 4,04; p=0,025). Jednocześnie stosowanie PCV13 wiązało się z istotnie mniejszą częstością wystąpienia biegunki w porównaniu z placebo (RR=0,66; 95%CI: 0,47; 0,93; p=0,018).

Większość odnotowanych reakcji miejscowych miała nasilenie łagodne i umiarkowane. Wśród zdarzeń niepożądanych o nasileniu łagodnym, raportowanych w grupie przyjmującej PCV13, odnotowano istotnie statystycznie większą częstość wystąpienia uogólnionego bólu mięśni (RR=2,17; 95%CI: 1,61; 2,91; p<0,001) oraz zaostrzonego uogólnionego bólu mięśni (RR=2,49; 95%CI: 1,41; 4,41; p=0,002), a także mniejszą częstość biegunki (RR=0,66; 95%CI: 0,46; 0,95; p=0,025) w porównaniu do grupy placebo. Stosowanie PCV13 wiązało się istotnie statystycznie



większą częstością wystąpienia uogólnionego bólu mięśni (RR=2,11; 95%CI: 1,31; 3,39; p=0,002) oraz zaostrzonego uogólnionego bólu mięśni (RR=1,83; 95%CI: 1,12; 2,97; p=0,015) o umiarkowanym stopniu nasilenia.

**Tab. 40. Uogólnione zdarzenia niepożądane (w zależności od stopnia nasilenia objawów), raportowane w badaniu CAPiTA, podane wraz z odsetkiem pacjentów u których wystąpiły oraz wartościami RR i RD.**

Zdarzenie	PCV13			placebo			p	RR (95%CI) p	RD [w p.p.] (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
<b>Dowolne zdarzenie</b>									
Dowolne zdarzenie ogólnoustrojowe	363	918	39,5	315	907	34,7	<b>0,033</b>	<b>1,14 (1,01; 1,28)</b> p=0,034	<b>4,81 (0,38; 9,24)</b> p=0,033
<b>Zmęczenie*</b>									
Bez względu na stopień nasilenia	168	895	18,8	130	876	14,8	<b>0,027</b>	<b>1,26 (1,03; 1,56)</b> p=0,028	<b>3,93 (0,45; 7,41)</b> p=0,027
Lekkie	123	895	13,8	102	871	11,7	0,191	1,18 (0,92; 1,50) p=0,192	-
Umiarkowane	69	886	7,8	54	866	6,2	0,204	1,25 (0,89; 1,76) p=0,205	-
Silne	12	883	1,4	8	863	0,9	0,502	1,47 (0,60; 3,57) p=0,399	-
<b>Ból głowy*</b>									
Bez względu na stopień nasilenia	142	892	15,9	130	878	14,8	0,516	1,08 (0,86; 1,34) p=0,516	-
Lekki	116	891	13,0	114	870	13,1	0,958	0,99 (0,78; 1,26) p=0,958	-
Umiarkowany	46	883	5,2	33	868	3,8	0,168	1,37 (0,88; 2,12) p=0,158	-
Silny	5	881	0,6	5	861	0,6	1,000	0,98 (0,28; 3,36) p=0,971	-
<b>Wymioty**</b>									
Bez względu na stopień nasilenia	3	881	0,3	8	862	0,9	0,121	0,37 (0,10; 1,38) p=0,138	-
Lekkie	0	881	0	6	860	0,7	0,013	0,08 (0,00; 1,33) p=0,078	-
Umiarkowane	1	881	0,1	1	860	0,1	0,986	0,98 (0,06; 15,58) p=0,986	-
Silne	2	881	0,2	1	860	0,1	0,578	1,95 (0,18; 21,49) p=0,585	-
<b>Biegunka***</b>									
Bez względu na stopień nasilenia	51	887	5,7	76	873	8,7	0,017	<b>0,66 (0,47; 0,93)</b> p=0,018	<b>-2,96 (-5,37; -0,54)</b> p=0,017
Lekka	45	887	5,1	67	868	7,7	0,023	<b>0,66 (0,46; 0,95)</b> p=0,025	<b>-2,65 (-4,93; -0,36)</b> p=0,023
Umiarkowana	11	882	1,2	9	863	1,0	0,689	1,20 (0,50; 2,87) p=0,689	-
Silna	6	881	0,7	4	862	0,5	0,549	1,47 (0,42; 5,18) p=0,551	-
<b>Nowy uogólniony ból mięśni*</b>									
Bez względu na stopień nasilenia	165	896	18,4	73	868	8,4	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,19 (1,69; 2,84)</b> p<0,001	<b>10,01 (6,87; 13,14)</b> p<0,001
Lekki	130	894	14,5	58	865	6,7	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,17 (1,61; 2,91)</b> p<0,001	<b>7,84 (4,99; 10,69)</b> p<0,001
Umiarkowany	52	886	5,9	24	863	2,8	<b>0,002</b>	<b>2,11 (1,31; 3,39)</b> p=0,002	<b>3,09 (1,19; 4,99)</b> p=0,001

Zdarzenie	PCV13			place bo			p	RR (95%CI) p	RD [w p.p.] (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Silny	6	882	0,7	4	860	0,5	0,552	1,46 (0,41; 5,16) p=0,555	-
<b>Zaostrzony uogólniony ból mięśni*</b>									
Bez względu na stopień nasilenia	81	889	9,1	38	866	4,4	<0,001	2,08 (1,43; 3,02) p<0,001	4,72 (2,39; 7,06) p<0,001
Lekki	41	886	4,6	16	862	1,9	0,001	2,49 (1,41; 4,41) p=0,002	2,77 (1,12; 4,42) p=0,001
Umiarkowany	45	885	5,1	24	863	2,8	0,0136	1,83 (1,12; 2,97) p=0,015	2,30 (0,49; 4,12) p=0,013
Silny	6	882	0,7	1	860	0,1	0,063	5,85 (0,71; 48,49) p=0,102	-
<b>Nowy uogólniony ból stawów*</b>									
Bez względu na stopień nasilenia	66	886	7,4	47	866	5,4	0,085	1,37 (0,96; 1,97) p=0,087	-
Lekki	44	884	5,0	34	862	3,9	0,296	1,26 (0,81; 1,95) p=0,297	-
Umiarkowany	26	883	2,9	19	864	2,2	0,325	1,34 (0,75; 2,40) p=0,327	-
Silny	3	882	0,3	3	860	0,3	0,975	0,98 (0,20; 4,82) p=0,975	-
<b>Zaostrzony uogólniony ból stawów*</b>									
Bez względu na stopień nasilenia	46	884	5,2	36	865	4,2	0,303	1,25 (0,82; 1,91) p=0,304	-
Lekki	20	883	2,3	15	861	1,7	0,436	1,30 (0,67; 2,52) p=0,438	-
Umiarkowany	28	884	3,2	22	862	2,6	0,441	1,24 (0,72; 2,15) p=0,442	-
Silny	3	882	0,3	3	860	0,3	0,975	0,98 (0,20; 4,82) p=0,975	-
<b>Gorączka</b>									
Gorączka	26	885	2,9	11	860	1,3	0,019	2,30 (1,14; 4,62) p=0,020	1,66 (0,32; 3,00) p=0,015
≥38 °C ale <38,5 °C	10	883	1,1	5	859	0,6	0,300	1,95 (0,67; 5,67) p=0,223	-
≥38,5 °C ale <39 °C	5	881	0,6	2	859	0,2	0,452	2,44 (0,47; 12,53) p=0,286	-
≥39 °C ale <40 °C	6	882	0,7	2	859	0,2	0,288	2,92 (0,59; 14,44) p=0,188	-
>40 °C	7	882	0,8	3	860	0,3	0,343	2,28 (0,59; 8,77) p=0,232	-
<b>Pozostałe</b>									
Dreszcze	84	891	9,4	73	866	8,4	0,463	1,12 (0,83; 1,51) p=0,464	-
Wysypka	29	882	3,3	7	860	0,8	<0,001	4,04 (1,78; 9,17) p=0,001	2,47 (1,15; 3,80) p<0,000
Spadek apetytu	47	886	5,3	32	865	3,7	0,106	1,43 (0,92; 2,22) p=0,108	-
Stosowanie leków przeciwbólowych	71	887	8,0	54	872	6,2	0,139	1,29 (0,92; 1,82) p=0,141	-
Stosowanie leków przeciwgorączkowych	28	883	3,2	13	863	1,5	0,022	2,11 (1,10; 4,04) p=0,025	1,66 (0,25; 3,08) p=0,021

Zdarzenie	PCV13			placebo			p	RR (95%CI) p	RD [w p.p.] (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
* lekki- nie zakłóca aktywności; umiarkowany- zakłóca aktywność; silny- uniemożliwia codzienną aktywność									
** lekki- nie zakłóca aktywności lub 1-2 razy w ciągu 24 godzin; umiarkowany- niewielki wpływ na aktywność lub więcej niż 2 razy w ciągu 24 godzin; silny- uniemożliwia codzienną aktywność									
*** lekki- 2-3 luźne stolce w ciągu 24 godzin; umiarkowany- 4-5 luźnych stolców w ciągu 24 godzin; silny- 6 lub więcej luźnych stolców w ciągu 24 godzin									

#### 4.5.1.6 Rozpoznanie choroby przewlekłej

Poniżej zestawiono informacje dotyczące częstości raportowania rozpoznania choroby przewlekłej w ciągu 1-6 miesięcy po przyjęciu szczepionki.

W tabeli Tab. 41 zestawiono dane dotyczące rozpoznania choroby przewlekłej, raportowanych w badaniu CAPiTA wraz z podaniem odsetka pacjentów, u których wystąpiły. Dodatkowo przedstawiono wartości ryzyka względnego RR oraz różnicy ryzyka RD.

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pod względem ryzyka rozpoznania choroby przewlekłej pomiędzy grupą otrzymującą szczepionkę PCV13, a grupą placebo.

**Tab. 41. Rozpoznanie choroby przewlekłej raportowane w badaniu CAPiTA, po dane wraz z odsetkiem pacjentów u których wystąpiły oraz wartościami RR i RD.**

Zdarzenie	PCV13			placebo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
<b>Rozpoznanie choroby przewlekłej w ciągu 1-6 miesięcy po szczepieniu</b>									
rozpoznanie choroby przewlekłej	17	1006	1,7	12	1005	1,2	0,351	1,42 (0,68; 2,95) p=0,354	-

## 4.6 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań obserwacyjnych z grupą kontrolną, które dotyczyły populacji w wieku  $\geq 65$  lat. Do przeglądu kwalifikowano badania przeprowadzone na terenie Europy lub Stanów Zjednoczonych, dla których dostępne były wyniki dla populacji z  $\geq 1$  czynnikiem ryzyka zakażenia *S. pneumoniae* lub, w których  $\geq 80\%$  populacji stanowili pacjenci z  $\geq 1$  czynnikiem ryzyka. W wyniku systematycznego wyszukiwania do analizy włączono dwa badania kliniczno-kontrolne efektywności szczepionki PCV13, które spełniały powyższe kryteria.

### 4.6.1 Efektywność szczepienia w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc spowodowanym przez serotypy szczepionkowe

W badaniu przeprowadzonym na terenie Stanów Zjednoczonych (McLaughlin 2018), efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu hospitalizacji z powodu zapalenia płuc z powodu zakażenia serotypami szczepionkowymi w populacji osób w wieku  $\geq 65$  lat wyniosła, wg głównej analizy, 72,8% (95% CI: 12,8%; 91,5%). Podobnie wysoką efektywność PCV13 wykazano w zapobieganiu PZP bez bakteriemii, spowodowanego serotypami szczepionkowymi (70,1%; 95%

CI: 4,1; 90,7; Tab. 42). 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. 42).

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 PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi wyniosła wówczas 64,3%, jednak wynik nie był istotny statystycznie. W kolejnej analizie wrażliwości kontrolę stanowiła populacja z niepneumokokowym PZP (N=1870), a oszacowana efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu PZP wywołanym przez serotypy szczepionkowe była zbliżona do wyników głównej analizy i wyniosła 73,1% (95% CI: 13,9; 91,6).

**Tab. 42. Efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu hospitalizacji z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego serotypami szczepionkowymi (McLaughlin 2018).**

Porównane grupy	Punkt końcowy	
	Wszystkie PZP spowodowane serotypami szczepionkowymi (N=2 034)	PZP bez bakterii, 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
<b>Efektywność szczepienia PCV13 (95% CI)</b>		
<b>Model surowy (analiza główna)*</b>	<b>72,8 (12,8; 91,5)</b>	<b>70,1 (4,1; 90,7)</b>
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)
poходzenie 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)
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	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

W badaniu przeprowadzonym na terenie Włoch (Prato 2018), w ogólnej populacji pacjentów w wieku  $\geq 65$  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 oszacowano na 42,3% (95%CI: -244,1%; 94,7%). Wśród pacjentów z  $\geq 1$  współistniejącą chorobą, 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%) (Tab. 43).

Parto i wsp. (2018) przeprowadzili analizę *post-hoc*, obejmującą podgrupę pacjentów z PZP leczonych w ramach podstawowej opieki, a więc nie wymagających hospitalizacji. Grupę kontrolną stanowiły osoby bezobjawowe, objęte opieką zdrowotną w ośrodkach medycznych włączonych do badania. Każdemu przypadkowi losowo dobrano 3 osoby z grupy kontrolnej, które dopasowano pod względem czynników takich jak: lekarz prowadzący, wiek i płeć. Zidentyfikowano 21 osób z pneumokokowym PZP, leczonych w warunkach ambulatoryjnych. Spośród zidentyfikowanych 4 741 osób bezobjawowych, losowo wybrano 63 osoby stanowiące grupę kontrolną. Jedna osoba z grupy badanej (4,8%) i jedna osoba z grupy kontrolnej (1,6%) zostały zaszczepione PCV13 co najmniej dwa tygodnie przed włączeniem do badania, a 18 osób z grupy kontrolnej (28,6%) zostało zaszczepionych w trakcie badania. Co najmniej jedną chorobę współistniejącą miało 76,2% osób z grupy badanej i 57,1% z grupy kontrolnej. Efektywność PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu PZP, bez względu na serotyp, nie wymagającego hospitalizacji, wyniosła ogółem 88,1% (95% CI: 4,2%; 98,5%) i 91,7% (95% CI 13,1% do 99,2%) w warunkowej regresji logistycznej, kontrolującej występowanie chorób współistniejących.

**Tab. 43. Efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc w populacji pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat, w badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym we Włoszech (Prato 2018).**

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

Punkt końcowy	Przypadki zaszczepieni/nieszczepieni	Kontrola zaszczepieni/nieszczepieni	Skuteczność szczepienia
PZP spowodowane serotypami szczepionkowymi <i>S. pneumoniae</i> w populacji z $\geq 1$ chorobą przewlekłą	3/31	17/105†	40,1 (-127,5; 89,4)

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

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

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

W dniu 25.01.2021 r. przeprowadzono pogłębione wyszukiwanie danych dotyczących bezpieczeństwa szczepionki PCV13 na stronach internetowych URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa PCV13, które zostały odnotowane po publikacji ChPL Prevenar 13<sup>®</sup> przez EMA oraz po aktualizacji ulotki Prevenar 13<sup>®</sup> przez FDA. Nie odnaleziono również dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa PCV13 na stronie internetowej URPL. Ponadto *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) nie zanotowało sygnałów dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Prevenar 13<sup>®</sup>.

*Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), wspólnie z FDA, monitoruje bezpieczeństwo stosowania szczepionek, tworząc system VAERS (ang. *Vaccine Adverse Event Reporting System*), do którego można zgłosić ewentualne skutki uboczne pojawiające się po przyjęciu szczepienia. Haber i wsp. (2015) opublikowali analizę danych pochodzących z systemu VAERS, odnotowanych pomiędzy czerwcem 2012 roku, a grudniem 2015 roku, która określa najczęściej raportowane działania niepożądane pojawiające się po szczepieniu preparatem Prevenar 13<sup>®</sup>.

W trakcie trwania badania, w systemie VAERS pojawiło się 2 976 zgłoszeń działań niepożądanych wśród pacjentów w wieku  $\geq 19$  lat, spośród których 2 511 (84%) zgłoszeń dotyczyło pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat. W tej grupie wiekowej, 22% stanowili mężczyźni, a mediana wieku pacjentów wyniosła 73 lata (65-100 lat). Mediana czasu pomiędzy szczepieniem, a pojawieniem się pierwszych działań niepożądanych wyniosła 1 dzień (0-368 dni). Ponad 150 (6%) zdarzeń określono jako ciężkie, w tym odnotowano 14 zgonów. 1817 (72%) zgłoszeń dotyczyło pojedynczego podania szczepionki PCV13, a najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi było zaczerwienienie w miejscu iniekcji (30%), a także ból i obrzęk w miejscu iniekcji (18%). Szczegółowa charakterystyka działań niepożądanych została przedstawiona w Tab. 44. Około 85% ciężkich zdarzeń niepożądanych niezwiązanych ze zgonem dotyczyło pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych najczęściej raportowano reakcje ogólne i w miejscu podania szczepionki (33%), infekcje i zarażenia (22%), wśród których najczęściej występowało zapalenie płuc oraz wstrząs septyczny/posocznica. Kolejne raportowane zdarzenia niepożądane dotyczyły zaburzeń serca (9%), układu nerwowego (8%), w tym zespół Guillaina-Barrégo. Raportowano także zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (5%), układu immunologicznego (5%), układu oddechowego, klatki piersiowej

i śródpiersia (4%), metabolizmu i odżywiania (2%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (2%) oraz zaburzenia psychiczne (2%). (Haber 2015).

**Tab. 44 Działania niepożądane zgłaszane w systemie VAERS po szczepieniu PCV13 pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat (Haber 2015).**

Zdarzenie	$\geq 65$ lat, N=2 511	
	n	%
<b>10 najczęściej występujących działań niepożądanych po szczepieniu PCV13</b>		
Rumień w miejscu iniekcji	537	30
Rumień	364	20
Obrzęk w miejscu iniekcji	332	18
Ból w miejscu iniekcji	330	18
Gorączka	259	14
Ból	258	14
Ból kończyn	216	12
Ucieplenie skóry w miejscu iniekcji	215	12
Dreszcze	178	10
Świąd w miejscu iniekcji	172	9
<b>10 najczęściej występujących działań niepożądanych po szczepieniu PCV13 w połączeniu z innymi szczepionkami</b>		
Rumień w miejscu iniekcji	172	25
Obrzęk w miejscu iniekcji	120	17
Rumień	117	17
Ból w miejscu iniekcji	102	15
Ból kończyn	98	14
Ucieplenie skóry w miejscu iniekcji	79	11
Gorączka	73	11
Ból	71	10
Wysypka	63	9
Obrzęk obwodowy	62	9

W Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Prevenar 13<sup>®</sup> odnaleziono poniższe informacje dotyczące bezpieczeństwa (ChPL Prevenar 13<sup>®</sup>).

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Prevenar 13<sup>®</sup> podano 48 806 osobom dorosłym w tym 2 616 (5,4%) w wieku od 50 do 64 lat oraz 45 291 (92,8%) w wieku 65 lat i starszym. Tendencja w kierunku występowania mniejszej częstości działań niepożądanych była związana ze starszym wiekiem; osoby powyżej 65 lat (niezależnie od tego, czy były wcześniej szczepione) zgłaszały mniej działań niepożądanych niż młodsze osoby dorosłe.

Kategorie częstości działań niepożądanych były podobne we wszystkich grupach wiekowych, z wyjątkiem częstości występowania wymiotów, które u osób dorosłych w wieku od 18 do 49 lat występowały bardzo często ( $\geq 1/10$ ), a w innych grupach wiekowych często ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ) oraz gorączki, która występowała bardzo często u osób dorosłych wieku od 18 do 29 lat, a w pozostałych grupach wiekowych występowała często. Silny ból/tkliwość w miejscu

szczepienia i znaczne upośledzenie ruchu ręką występowały bardzo często u osób w wieku od 18 do 39 lat oraz często w pozostałych grupach wiekowych.

Nie zaobserwowano znaczących różnic w częstości występowania działań niepożądanych podczas podawania produktu Prevenar 13<sup>®</sup> osobom dorosłym szczepionym wcześniej polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom.

U dorosłych zakażonych wirusem HIV częstość występowania reakcji niepożądanych jest podobna, z wyjątkiem gorączki oraz wymiotów, które występowały bardzo często, i nudności, które występowały często.

U dorosłych po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych szpiku częstość występowania reakcji niepożądanych jest podobna, za wyjątkiem gorączki oraz wymiotów, które występowały bardzo często.

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu Prevenar 13<sup>®</sup> nie wolno podawać donaczyniowo.

Szczepionki nie należy podawać domięśniowo pacjentom z trombocytopenią lub z innym zaburzeniem krzepnięcia, które może stanowić przeciwwskazanie do wstrzyknięcia domięśniowego, ale można podać podskórną, jeśli potencjalne korzyści ze szczepienia znacznie przeważają ryzyko.

U osób z zaburzoną odpowiedzią immunologiczną występującą z powodu leczenia immunosupresyjnego, wady genetycznej, zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub innych przyczyn, może nastąpić zmniejszenie produkcji przeciwciał w odpowiedzi na szczepienie.

Prevenar 13<sup>®</sup> można podawać równocześnie z sezonową trójwalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (TIV). Wykazano, że odpowiedź na wszystkie trzy antygeny TIV była porównywalna w przypadku kiedy szczepionka TIV była podana osobno, jak i równocześnie ze szczepionką Prevenar 13<sup>®</sup>. W przypadku jednoczesnego podania szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> ze szczepionką TIV, odpowiedź immunologiczna na Prevenar 13<sup>®</sup> była mniejsza w porównaniu do podania szczepionki Prevenar 13<sup>®</sup> osobno, jednakże nie zaobserwowano długoterminowego wpływu na stężenia krążących przeciwciał.

Obserwowano większą częstość występowania niektórych spodziewanych reakcji układowych podczas jednoczesnego podawania produktu Prevenar 13<sup>®</sup> z trójwalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie (TIV) w porównaniu do szczepionki TIV podawanej osobno (ból głowy, dreszcze, wysypka, zmniejszony apetyt, ból stawów i ból mięśni) lub do produktu Prevenar 13<sup>®</sup> podawanego osobno (ból głowy, zmęczenie, dreszcze, zmniejszony apetyt i ból stawów).

Szczepionka Prevenar 13<sup>®</sup> może być podawana jednocześnie z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie sezonowej (QIV). Wykazano, że odpowiedź immunologiczna na wszystkie cztery szczepy QIV nie była niższa, gdy szczepionka Prevenar 13<sup>®</sup> była podawana jednocześnie ze szczepionką QIV w porównaniu do podawania samej szczepionki QIV.



## 5 Ograniczenia

Obserwowana skuteczność kliniczna PCV13 w badaniu klinicznym CAPiTA może różnić się w innych populacjach w zależności od charakterystyki epidemiologicznej serotypów szczepionkowych w danym regionie. Badanie CAPiTA przeprowadzono w jednym kraju (Holandii), w jednorodnej populacji, w której zapadalność na chorobę pneumokokową była stosunkowo niska (Hak 2008). W Holandii od 2006 roku do powszechnego programu szczepień dzieci wprowadzono 7-walentną szczepionkę przeciw pneumokokom, a od 2011 roku - szczepionkę 10-walentną. W 2008 roku odnotowano około 68% przypadków IChP spowodowanych serotypami szczepionkowymi w populacji w wieku  $\geq 65$  lat (van Deursen 2012). Natomiast w roku 2013, gdy trwało badanie CAPiTA, odsetek IChP spowodowanych serotypami szczepionkowymi w populacji w wieku  $\geq 65$  lat spadł do poziomu 42%, co było wynikiem pośredniego wpływu szczepień w populacji dzieci (Bonten 2015). Dla porównania w Polsce powszechne szczepienia przeciw pneumokokom za pomocą 10-walentnej szczepionki wdrożono w 2017 roku, a więc program funkcjonuje dopiero od 4 lat. Według danych KOROUN w 2019 roku w Polsce wykrywalność IChP była najwyższa w grupie wiekowej 65 i więcej lat i wyniosła 6,91/100 000. Jednocześnie serotypy 3, 4, oraz 19A, zawarte w PCV13, stanowiły pierwszą, drugą i czwartą przyczynę inwazyjnych zakażeń w tej populacji (KOROUN 2020). Oszacowane wg danych KOROUN teoretyczne pokrycie szczepionkowe PCV13 grupie w wieku  $\geq 65$  wynosi 61,8%.

Dane dotyczące skuteczności szczepionki PCV13 w grupie umiarkowanego ryzyka zakażenia *S. pneumoniae* pochodziły z analizy *post-hoc*, która miała charakter eksploracyjny. 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. Odsetek pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem umiarkowanego ryzyka w badaniu CAPiTA wyniósł 49% (N=41 385). 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*.

Pomimo wskazanych powyżej ograniczeń badania CAPiTA należy podkreślić, że jest to randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne o wysokiej jakości i niskim ryzyku błędu systematycznego wg Cochrane Handbook. Badaniem objęto bardzo dużą populację około 84 tys. osób w wieku  $\geq 65$  lat, a średni okres obserwacji pacjentów wyniósł około 4 lat. Jest to jedno z największych randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności szczepionki, jakie kiedykolwiek przeprowadzono. Pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe stanowiło zapalenie płuc o wysokiej swoistości rozpoznania (tj. spełniające jednocześnie kryteria kliniczne i radiologiczne) o rzetelnie ustalonej etiologii pneumokokowej, potwierdzonej w badaniach mikrobiologicznych.

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  $\geq 65$  lat odzwierciedla ówczesny stan zaszczepienia populacji w regionie, w którym przeprowa-

dzono badanie. Według danych bazy ubezpieczeniowej pod koniec 2015 roku poziom zaszczepienia populacji w wieku  $\geq 65$  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  $\geq 75$  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 szczepionki przeciw pneumokokom polisacharydowej, skoniugowanej - PCV13 (Prevenar 13<sup>®</sup>) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji dorosłych w wieku  $\geq 65$  lat, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby i powikłań.

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

Do dnia 08.01.2021 odnaleziono jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne CAPiTA, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia, w populacji osób w wieku  $\geq 65$  lat. Badanie CAPiTA było badaniem wielośrodkowym, przeprowadzonym w Holandii, obejmującym łącznie 84 492 pacjentów w wieku 65 lat i starszych, bez stanów obniżających odporność, którzy nie byli wcześniej szczepieni przeciw pneumokokom. Czas obserwacji w badaniu wynosił średnio 3,97 lat w każdej grupie. Skuteczność ochronną jednej dawki PCV13 porównano z brakiem szczepienia. Badanie charakteryzowało się wysoką jakością i niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane Handbook. Dane dotyczące skuteczności szczepionki PCV13 w badaniu CAPiTA, w podgrupie pacjentów z umiarkowanymi czynnikami ryzyka zakażenia *S. pneumoniae*, dostępne były w trzech analizach *post-hoc*: Suaya 2018, Gessner 2019b i Huijts 2017. Uczestnicy badania CAPiTA z grupy umiarkowanego ryzyka (ang. *at-risk*) zakażenia *S. pneumoniae*, tj. którzy zgłaszali występowanie chorób przewlekłych/czynników ryzyka (takich jak choroby serca, układu oddechowego, astma, cukrzyca wymagająca bądź nie leczenia insuliną, choroby wątroby, palący tytoń), stanowili około 49% włączonych pacjentów (N=41 385). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu CAPiTA była skuteczność szczepionki w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego, pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP), wywołanego przez serotypy szczepionkowe. W ramach drugorzędowego punktu końcowego oceniano skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego niebakteriemicznego/nieinwazyjnego zapalenia płuc oraz inwazyjnej choroby pneumokokowej (ICHp) wywołanej przez serotypy szczepionkowe.

W wyniku systematycznego przeglądu medycznych baz danych: Medline, Cochrane Library i Embase zidentyfikowano 2 badania kliniczno-kontrolne (III E), dotyczące efektywności praktycznej szczepionki PCV13, które przeprowadzono na terenie Stanów Zjednoczonych (McLaughlin 2018) oraz na terenie Włoch (Prato 2018). Oba badania dotyczyły populacji pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat. 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. W badaniu Prato 2018 dostępne były wyniki w

populacji pacjentów z  $\geq 1$  czynnikiem ryzyka. Badanie McLaughlin 2018 i Prato 2018 otrzymały odpowiedni 8 i 7 punktów na 9 możliwych w skali NOS. W obu badaniach odjęto punkt za czynniki zakłócające, a dodatkowo w badaniu Prato 2018 za dobór pacjentów. Rekrutacja pacjentów do badania Prato 2018 była niższa niż pierwotnie założona, tj. włączono jedynie ok. 30% pacjentów z potwierdzonym PZP, z założonej początkowo wielkości próby. Ponadto u około 18% pacjentów z potwierdzonym radiologicznie PZP nie było możliwe pobranie materiału biologicznego do określenia etiologii zakażenia, co mogło wpłynąć na niedoszacowanie przypadków o etiologii pneumokokowej. W obu badaniach oceniono efektywność szczepienia PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanego przez serotypy szczepionkowe.

## 6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

### 6.2.1 Skuteczność i bezpieczeństwo PCV13 w randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym

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

W populacji ogólnej w wieku  $\geq 65$  lat skuteczność kliniczna PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc spowodowanego serotypami szczepionkowymi w analizie per-protocol wyniosła 45,6% (95% CI: 21,82; 62,49), a nieinwazyjnemu PZP spowodowanym serotypami szczepionkowymi: 45,0% (95% CI: 14,2; 65,30). Szczepienie PCV13 w populacji per-protocol wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania pierwszych epizodów PZP spowodowanego jakimkolwiek serotypem *S. pneumoniae*, a skuteczność ochronna szczepionki w tym zakresie wyniosła 30,6% (95% CI: 9,8; 46,7). W całym 4-letnim horyzoncie badania CAPiTA, szczepienie PCV13 względem braku szczepienia powodowało istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania wszystkich przypadków PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi oraz przypadków PZP bez bakteriemii/inwazyjnych. Skuteczność ochronna PCV13 dla tego punktu końcowego wyniosła 43% (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  $\geq 65$  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 brakiem szczepienia, 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 nie szczepionkowym miała skuteczność ochronną na poziomie 32%, jednak różnica nie była istotna statystycznie względem braku szczepienia.

Skuteczność szczepionki PCV13 w populacji mITT była spójna z wynikami uzyskanymi w populacji per-protocol, przy czym punktowe wartości skuteczności były nieco niższe. Niższa

skuteczność szczepionki w tej populacji prawdopodobnie wynikała z uwzględnienia pacjentów, u których w trakcie badania CAPiTA wystąpiło zaburzenie odporności/immunosupresja (N=82).

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

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

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

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

W analizach Suaya i wsp. (2018) i Gessner 2019b dostępne były dane dotyczące skuteczności szczepienia PCV13 w podgrupie pacjentów z umiarkowanego ryzyka (ang. *at-risk*) zakażenia *S. pneumoniae* tj. z chorobami przewlekłymi/czynnikami ryzyka, takimi jak: chorobami serca, układu oddechowego, astmą, cukrzycą wymagającą bądź nie leczenia insuliną, z chorobami wątroby, palących tytoń. **Uczestnicy badania CAPiTA z grupy umiarkowanego ryzyka (ang. *at-risk*) zakażenia *S. pneumoniae*, tj. którzy zgłaszali występowanie co najmniej jednej choroby przewlekłej/czynnika ryzyka, stanowili 49% włączonych pacjentów (N=41 385) (Suaya 2018).**

Analiza Suaya 2018 wykazała, że PCV13 była skuteczna w zapobieganiu PZP o etiologii pneumokokowej oraz IChP w podgrupie pacjentów z umiarkowanym ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae*. W populacji per-protocol, skuteczność ochronna PCV13 w zapobieganiu pierwszemu i wszystkim epizodom PZP spowodowanym serotypami szczepionkowymi była na poziomie odpowiednio 40,3% (95% CI: 11,4; 60,2) i 36,5% (95% CI: 6,9; 57,1). W populacji mITT również wykazano istotną statystycznie przewagę PCV13 względem braku szczepienia, 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

braku szczepienia 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 ( $p_{interakcji}=0,0020$ ), a skuteczność PCV13 w podgrupie z cukrzycą wyniosła 89,5% (95% CI: 65,5; 96,8). Niemniej jednak skuteczność ochronna PCV13 w zapobieganiu pierwszemu PZP spowodowanemu serotypami szczepionkowymi w populacji pacjentów z co najmniej jedną chorobą współistniejącą (w tym asplenią) była zbliżona do analizy Suaya i wsp. (2018) i wyniosła 45,3% (95% CI: 19,9; 62,6) (Huijts 2017a).

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

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

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

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

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

przeciwciał do fagocytozy (Solana 2012). Podobne zależności zmniejszenia skuteczności u osób starszych obserwowano w przypadku innych szczepionek (Dbaibo 2013, Vermeiren 2013).

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

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

### **Analiza bezpieczeństwa w ogólnej populacji badania CAPiTA**

Analizę bezpieczeństwa szczepionki PCV13 względem placebo przeprowadzono na podstawie danych z randomizowanego badania klinicznego CAPiTA. Dane dotyczące bezpieczeństwa uzupełniono o informacje zawarte w suplemencie dołączonym do głównej publikacji badania (Bonten 2015).

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy PCV13 a placebo pod względem ryzyka wystąpienia:

- zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,
- jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego w ciągu miesiąca po szczepieniu,
- jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego w ciągu 6 miesięcy po szczepieniu.

Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) z rozróżnieniem rodzaju zaburzenia, w grupie otrzymującej PCV13 odnotowano więcej zdarzeń ogólnych i w miejscu podania szczepionki niż w grupie placebo (RR=3,29; 95%CI: 1,41; 7,66; p=0,006).

Szczepienie PCV13, w porównaniu z brakiem szczepienia, wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem (AE) w ciągu miesiąca po przyjęciu szczepionki (RR=1,30; 95%CI: 1,07; 1,59; p=0,009),
- zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji (RR=4,56; 95%CI: 3,61; 5,76; p<0,001),
- uogólnionych zdarzeń niepożądanych (RR=1,14; 95%CI: 1,01; 1,28; p=0,034).

Spośród zdarzeń niepożądanych dotyczących reakcji w miejscu podania, po przyjęciu dawki szczepionki PCV13 odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zaczerwienienia (RR=4,17; 95%CI: 2,11; 8,24; p<0,001), bólu (RR=5,88; 95%CI: 4,47; 7,74; p<0,001),

obrzęku (RR=5,80; 95%CI: 2,99; 11,26;  $p<0,001$ ) oraz ograniczenia ruchu ramion (RR=4,37; 95%CI: 2,93; 6,51;  $p<0,001$ ) w porównaniu z brakiem szczepienia.

Po przyjęciu szczepionki PCV13 odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia uogólnionych zdarzeń niepożądanych, takich jak: zmęczenie (RR=1,26; 95%CI: 1,03; 1,56;  $p=0,028$ ), uogólniony ból mięśni (RR=2,19; 95%CI: 1,69; 2,84;  $p<0,001$ ), zaostrzony uogólniony ból mięśni (RR=2,08; 95%CI: 1,43; 3,02;  $p<0,001$ ), gorączka (RR=2,30; 95%CI: 1,14; 4,62;  $p=0,020$ ), wysypka (RR=4,04; 95%CI: 1,78; 9,17;  $p=0,001$ ) oraz stosowanie leków przeciwgorączkowych (RR=2,11; 95%CI: 1,10; 4,04;  $p=0,025$ ). Jednocześnie ryzyko wystąpienia biegunki po szczepieniu PCV13 w porównaniu do placebo było istotnie mniejsze (RR=0,66; 95%CI: 0,47; 0,93;  $p=0,018$ ).

Większość odnotowanych reakcji miejscowych oraz uogólnionych miała nasilenie łagodne i umiarkowane.

Podobny profil bezpieczeństwa szczepionki PCV13 zaobserwowano w analizie danych pochodzących z amerykańskiego systemu VAERS (ang. *Vaccine Adverse Event Reporting System*), do którego można zgłosić ewentualne skutki uboczne pojawiające się po przyjęciu szczepienia, odnotowanych pomiędzy czerwcem 2012 roku, a grudniem 2015 roku (Haber 2015). W populacji osób w wieku  $\geq 65$  najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi było zaczerwienienie w miejscu iniekcji (30%), a także ból i obrzęk w miejscu iniekcji (18%), a spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych nieprowadzących do zgonu - reakcje ogólne i w miejscu podania szczepionki (33%), infekcje i zarażenia (22%). Nie wykryto żadnych nowych ani nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych podczas okresu obserwacji (Haber 2015). Podobny profil bezpieczeństwa szczepionki PCV13 wykazano w badaniu obserwacyjnym, przeprowadzonym na terenie jednego z regionów Włoch, w populacji osób w wieku  $\geq 70$  lat (Durando 2015). W badanej populacji nie odnotowano żadnych nowych działań niepożądanych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w porównaniu do zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach klinicznych. Najczęściej raportowanymi reakcjami w miejscu podania był ból w miejscu iniekcji (27,4%), a spośród działań ogólnych - ból mięśni (13,6%), zmęczenie (10,7%) oraz ból głowy (9,9%). Częstość zgłaszania gorączki po szczepieniu była niska, na poziomie 2,2% (Durando 2015).

### 6.2.2 Efektywność szczepienia PCV13 w badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną

Wysokiej jakości badanie kliniczno-kontrolne, przeprowadzone na terenie Stanów Zjednoczonych, potwierdziło skuteczność PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanym serotypami szczepionkowym w populacji osób w wieku  $\geq 65$  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 (46%; 95% CI: 21,82; 62,49 w zapobieganiu PZP spowodowanym serotypami pneumokokowymi). Do badania kliniczno-kontrolnego włączono pacjentów zarówno z umiarkowanym jak i wysokim ryzykiem zakażenia *S. pneumoniae*. W badaniu McLaughlin 2018 około 89% 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. 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  $\geq 1$  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 przypadków o etiologii pneumokokowej.

## 6.3 Wyniki innych analiz

### 6.3.1 Metaanalizy i przeglądy systematyczne

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki PCV13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych w wieku  $\geq 65$  lat, do dnia 08.01.2021 r. zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 przegląd systematyczny.

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

### 6.3.2 Skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanego serotypem 3.

Opracowanie McLaughlin 2019 dotyczyło skuteczności szczepień PCV13 w zapobieganiu zakażeniom wywołanym przez serotyp 3 *S. pneumoniae*, w populacji osób w wieku  $\geq 65$  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. Do analizy włączono łącznie dane 3 965 pacjentów ze wszystkich trzech badań.

Wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc, serotyp 3 został zidentyfikowany u 67 (1,7%) pacjentów, w tym u 29 z badania CAPiTA, 27 z badania amerykańskiego oraz 11 z badania argentyńskiego. Przypadki z wykrytym serotypem 3 rzadziej dotyczyły pacjentów, którzy otrzymali szczepienie PCV13 (11/67, 16,4%) w porównaniu do kontroli (1108/3898, 28,4%). W celu skumulowania wyników z randomizowanego badania CAPiTA z pozostałymi badaniami kliniczno-kontrolnymi, dane z badania CAPiTA zostały tak ustrukturyzowane, aby odzwierciedlały badanie kliniczno-kontrolne. Skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanego serotypem 3, oszacowana na podstawie skumulowanych danych z trzech badań, wyniosła 52,5% (95%CI: 6,2; 75,9) (Tab. 45). Podobne wyniki otrzymano gdy wagi dla każdego badania stanowiły odwrotności wariancji zamiast średniej ważonej (52,6%; 95%CI: 6,8; 75,9) lub jeśli wykluczono badanie nieopublikowane (53,6%; 95% CI: 95%CI: 6,7; 76,9).

**Tab. 45. Efektywność PCV13 w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc, spowodowanego serotypem 3 *S. pneumoniae*, oszacowana na podstawie wyników z 3 badań (CAPiTA, McLaughlin 2018, Lopardo 2018).**

Badanie	Państwo	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)
<b>Wynik skumulowany</b>		<b>11/56</b>	<b>1108/2790</b>	<b>52,5 (6,2; 75,9)</b>

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

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

### 6.3.3 Raport przygotowany na potrzeby norweskich, szwedzkich oraz duńskich instytucji zdrowia publicznego.

Opracowanie Winje i wsp. (2019) jest wynikiem współpracy pomiędzy członkami norweskich, szwedzkich oraz duńskich instytucji zdrowia publicznego (*Public Health Institutes in Norway, Sweden, Denmark*). Przegląd powstał w celu zaktualizowania wiedzy i uzupełnienia krajowych wytycznych dotyczących szczepień przeciw pneumokokom u dorosłych oraz w grupach ryzyka. Poza dostarczeniem aktualnej wiedzy na temat skuteczności szczepień w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej, a także pneumokokowemu zapaleniu płuc i zapaleniu płuc wywołanemu przez serotypy szczepionkowe u osób starszych, w przeglądzie oceniono skuteczność szczepionki w zależności od wieku pacjenta, obecności lub braku chorób współistniejących oraz czasu, który upłynął od szczepienia. Do raportu włączono 9 badań skuteczności szczepionki PCV13 w populacji dorosłych: 1 publikacja podstawowa i 5 analiz *post-hoc* randomizowanego badania klinicznego CAPiTA (pacjenci w wieku  $\geq 65$  lat), 3 badania obserwacyjne (w tym 1 kohortowe przeprowadzone w Hiszpanii, włączeni pacjenci w wieku  $\geq 50$  lat i 2 kliniczno-kontrolne typu *test-negative design*, w których włączono pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat). Według autorów raportu szczepionka PCV13 zapewnia ochronę przed inwazyjną chorobą pneumokokową i pneumokokowemu zapaleniu płuc u osób starszych. Wydaje się, że szczepionka PCV13 zapewnia lepszą ochronę przed inwazyjną chorobą pneumokokową wywołaną serotypami szczepionkowymi niż szczepionka PPSV23. Odnotowana skuteczność szczepionki PCV13 jest niższa wśród pacjentów z czynnikami ryzyka w porównaniu do pacjentów bez tych czynników, jednak zachowana została istotna statystycznie przewaga PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia (Winje 2019). Podsumowanie wyników raportu zawarto w Tab. 46.

**Tab. 46. Podsumowanie wyników raportu przeprowadzonego przez Winje i wsp. (2019), na potrzeby norweskich, szwedzkich oraz duńskich instytucji zdrowia publicznego.**

Punkt końcowy	Główne wyniki
Skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu płuc, wszystkie serotypy:	Badanie kohortowe przeprowadzone na terenie Hiszpanii wykazało nieistotny statystycznie brak wpływu szczepienia na pneumokokowe zapalenia płuc (VE=-17%, 95%CI: -83; 25). W badaniu typu <i>test-negative design</i> , przeprowadzonym na terenie Włoch, w ogólnej populacji w wieku $\geq 65$ lat, skuteczność szczepionki wyniosła 33% (95%CI: -107; 82) w zapobieganiu pneumokokowemu zapaleniu płuc dla wszystkich serotypów oraz 38% (95%CI: -132; 89) w zapobieganiu zapaleniu płuc wywołanemu przez serotypy szczepionkowe. W badaniu McLaughlin i wsp. (2018), raportowano skuteczność szczepionki w zapobieganiu zapaleniu płuc wywołanemu przez serotypy szczepionkowe wynoszącą 71% (95%CI: 6; 91).
Skuteczność szczepionki w zależności od wieku	W głównej publikacji badania CAPiTA odnotowano spadek skuteczności szczepionki wraz z rosnącym wiekiem pacjenta. Skuteczność szczepionki w PZP wywołanemu przez serotypy szczepionkowe wyniosła 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: -1156; 58) dla pacjentów w wieku 85 i więcej lat. Liczba pacjentów w wieku $\geq 85$ lat była niewielka, z tego powodu przedziały ufności są szerokie, a wynik należy interpretować z ostrożnością. Analizy <i>post-hoc</i> dotyczące badania CAPiTA wykazała po-

Punkt końcowy	Główne wyniki
	dobne wartości skuteczności szczepionki PCV13 w zapobieganiu PZP lub IPD, spowodowanych serotypami szczepionkowymi, które wyniosły 49% (95%CI: 26; 67) dla pacjentów w wieku 65-74 lata, 41% (95%CI: 3; 66) dla 75-84 lat oraz -100% (95%CI: -100; 29) dla pacjentów w wieku 85 lat i starszych.
Skuteczność szczepionki w zależności od czynnika ryzyka	<p>W badaniu CAPiTA skuteczność szczepionki w zapobieganiu IChP spowodowanej serotypami szczepionkowymi wśród pacjentów z obniżoną odpornością wyniosła 67% (95%CI: -315; 99), a niebakteryjnym/nieinwazyjnym PZP, spowodowanym serotypami szczepionkowymi 30% (95%CI: -105,5; 78). Jednocześnie wykazano nieistotny statystycznie brak wpływu szczepienia na pneumokokowe zapalenia płuc w populacji osób z obniżoną odpornością (VE=-27; 95%CI: -212; 47). Przedziały ufności były szerokie ze względu na małą liczbę pacjentów z obniżoną odpornością w badaniu CAPiTA. Analizy <i>post-hoc</i> wykazały skuteczność szczepień wśród pacjentów z chorobami współistniejącymi wynoszącą: od 32% (95%CI: 4; 52) (Suaya 2018) do 45% (95%CI: 20; 63) (Huijts 2017) w zapobieganiu PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi, 23% (95%CI: 0,3; 40) w zapobieganiu pneumokokowemu PZP, 51% (95%CI: 19; 71) w zapobieganiu IChP bez względu na serotyp (Gessner 2018). Odnotowana skuteczność szczepionki PCV13 jest niższa wśród pacjentów w wieku <math>\geq 65</math> lat z czynnikami umiarkowanego ryzyka zakażenia <i>S. pneumoniae</i> w porównaniu do pacjentów zdrowych.</p> <p>W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym na terenie Włoch efektywność szczepienia PCV13 w populacji osób z chorobami współistniejącymi w zapobieganiu pneumokokowemu PZP i IChP spowodowanemu przez serotypy szczepionkowe wyniosła odpowiednio 34% (95% CI: -105 do 83) 40% (-128 do 89).</p>
Skuteczność szczepionki w zależności od czasu, który upłynął po szczepieniu	W analizach <i>post-hoc</i> badania CAPiTA autorzy określili, że skuteczność szczepienia pojawiła się wkrótce po szczepieniu i utrzymywała przez cały czas trwania badania (prawie 4 lata), jednak liczba przypadków w czwartym roku była niska i potencjalnie niewystarczająca, aby wykazać słabnący efekt szczepienia.

## 7 Wnioski

Wyniki niniejszego przeglądu wskazują, że szczepionka PCV13 będzie skuteczną formą profilaktyki zakażeń pneumokokowych w populacji osób w wieku  $\geq 65$  lat z dodatkowymi czynnikami podwyższającymi ryzyko zakażenia *S. pneumoniae*. Dowody naukowe stanowiło jedno z największych, jakie do tej pory przeprowadzono w populacji osób starszych, wysokiej jakości randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne, obejmujące około 84 500 pacjentów oraz dwa badania efektywności praktycznej. Szczepionka PCV13 jest skuteczna w zapobieganiu IChP, ale przede wszystkim w zapobieganiu pneumokokowemu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc, które jest najczęstszą postacią zakażenia pneumokokowego w populacji osób w wieku  $\geq 65$  lat. Biorąc pod uwagę aktualną sytuację epidemiologiczną w Polsce oraz szacowane pokrycie serotypowe dla szczepionki PCV13 w populacji w wieku  $\geq 65$  lat, które wg danych KOROUN wyniosło 61,8%, refundacja szczepionki w populacji osób starszych z chorobami współistniejącymi może przynieść istotne korzyści. Ryzyko wystąpienia PZP wymagającego hospitalizacji jest od około 3 do 9-razy większe w populacji osób w wieku  $\geq 65$  lat z chorobami przewlekłymi w porównaniu do dorosłych w populacji ogólnej. Profilaktyka zakażeń pneumokokowych będzie więc miała istotny wpływ na ograniczenie negatywnych następstw medycznych PZP we wnioskowanej populacji oraz na system ochrony zdrowia w zakresie ograniczenia liczby hospitalizacji z powodu PZP.

Szczepienia dorosłych to obecnie niedostatecznie wykorzystywana strategia zdrowia publicznego w profilaktyce zakażeń u osób dorosłych. Szczepienie osób dorosłych przeciw pneumokokom nie jest refundowane w Polsce. Obecnie wyszczepialność w grupie docelowej nie jest wysoka mimo, że szczepienia przeciw pneumokokom są zalecane w Programie Szczepień Ochronnych na 2021 osobom już od 50 r.ż. oraz dzieciom i dorosłym ze zwiększonym ryzykiem choroby pneumokokowej.

Według Map Potrzeb Zdrowotnych pozaszpitalne zapalenie płuc odpowiada za ponad 50% hospitalizacji z powodu ostrych chorób układu oddechowego w Polsce, wobec czego stanowi istotny czynnik obciążający system opieki zdrowotnej. Jednocześnie dane NFZ wskazują, że w 2019 roku ok. 50% hospitalizacji dorosłych z powodu PZP dotyczyło osób w wieku  $\geq 65$  lat. Populacja Polski będzie się zmniejszać i starzeć. Zgodnie z prognozą wzrośnie mediana wieku, wskaźnik obciążenia demograficznego oraz systematycznie wydłużyć się będzie średnia długość życia. Wszystkie opisane wyżej zmiany wpływają na rosnący odsetek populacji 65+ w społeczeństwie. W tym kontekście koncepcja zdrowego starzenia się - rozwijanie i podtrzymywanie sprawności, staje się coraz ważniejsza, a strategie zdrowia mają na celu prewencję zamiast leczenia. Wprowadzenie szczepień przeciw pneumokokom (obok grypy) u osób starszych jest jednym z priorytetów zmian w obszarze polityki zdrowotnej kształtowanej w odpowiedzi na wyzwania starzejącego się społeczeństwa.

## 8 Aneks

### 8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

**Tab. 47. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13<sup>®</sup>) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Medline (PubMed) na dzień 08.01.2021.**

1.	"13-valent pneumococcal vaccine"[Supplementary Concept]	924
2.	"13 valent pneumococcal vaccine"[Text Word]	944
3.	"prevenar13"[Text Word]	20
4.	"prevnar 13"[Text Word]	54
5.	"13-valent"[Text Word]	1 348
6.	"pcv-13"[Text Word]	209
7.	"thirteen-valent"[Text Word]	27
8.	"pcv13"[Text Word]	1 575
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	2 106
10.	"adult"[MeSH Terms]	7 337 711
11.	"aged"[MeSH Terms]	3 187 390
12.	"adult"[Text Word]	5 710 162
13.	"aged"[Text Word]	5 482 388
14.	"frail elderly"[Text Word]	13 720
15.	"Elderly"[Text Word]	263 988
16.	"frail older adult*"[Text Word]	1 036
17.	"older adult*"[Text Word]	85 836
18.	"elderlies"[Text Word]	298
19.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	8 101 324
20.	#9 AND #19	1 071

**Tab. 48. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13<sup>®</sup>) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Embase na dzień 08.01.2021.**

1.	'13-valent pneumococcal vaccine':ab,ti AND [embase]/lim	73
2.	prevenar13:ab,ti AND [embase]/lim	29
3.	'prevenar 13':ab,ti AND [embase]/lim	57
4.	'prevnar 13':ab,ti AND [embase]/lim	71
5.	'13-valent':ab,ti AND [embase]/lim	1 756
6.	'pcv-13':ab,ti AND [embase]/lim	338
7.	'thirteen-valent':ab,ti AND [embase]/lim	38
8.	pcv13:ab,ti AND [embase]/lim	2 184
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	2 806
10.	'adult'/exp	9 118 007
11.	'aged'/exp	3 207 770
12.	'frail elderly':ab,ti	4 162
13.	'aged':ab,ti	813 689

14.	'adult':ab,ti	1 027 128
15.	'elderly':ab,ti	355 590
16.	'frail older adult*':ab,ti	1 276
17.	'older adult*':ab,ti	106 813
18.	'elderlies':ab,ti	555
19.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	9 920 681
20.	#9 AND #19 AND [embase]/lim	1 504

**Tab. 49. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności szczepionki pneumokokowej trzynasto-walentnej - PCV13 (Prevenar 13<sup>®</sup>) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Cochrane na dzień 08.01.2021.**

1.	("13-valent pneumococcal vaccine"):ti,ab,kw	16
2.	("PCV-13"):ti,ab,kw	30
3.	(PCV13):ti,ab,kw	252
4.	#1 OR #2 OR #3	287
5.	(prevenar13):ti,ab,kw	24
6.	(prevenar 13):ti,ab,kw	111
7.	(prevnar 13):ti,ab,kw	68
8.	(thirteen-valent):ti,ab,kw	2
9.	("13-valent"):ti,ab,kw	325
10.	#1 OR #2 OR #3 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	514
11.	MeSH descriptor: [Aged] explode all trees	207 497
12.	MeSH descriptor: [Adult] explode all trees	462 536
13.	(aged):ti,ab,kw	506 215
14.	(adult):ti,ab,kw	618 494
15.	(frail elderly):ti,ab,kw	1 762
16.	(elderly):ti,ab,kw	49 692
17.	(frail older adult*):ti,ab,kw	653
18.	(older adult*):ti,ab,kw	28 985
19.	(elderlies):ti,ab,kw	73
20.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	827 725
21.	#10 AND #20	258



## 8.2 Skala AMSTAR

Tab. 50. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).

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

Pytanie
<p>W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności <math>\chi^2</math>). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy.</p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogli wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i></p>
<p><b>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?</b></p> <p>Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena).</p> <p><i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i></p>
<p><b>11. Czy uwzględniono konflikt interesów?</b></p> <p>Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach.</p> <p><i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i></p>
<p><b>Podsumowanie wyników</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.</p> <p>Interpretacja wyniku: &lt;5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.</p>

## 8.3 Kryteria Cook'a

Tab. 51 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
<b>Podsumowanie</b> (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)

## 8.4 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Legenda (Cochrane Handbook):

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

- o niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu (dla co najmniej jednej domeny niejasne)
- o wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu (dla co najmniej jednej domeny wysokie)

## 8.5 Skala NOS

### 8.5.1 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.

## 8.6 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych

Kod badania	Referencja
Berild 2020	Berild JD, Winje BA, Vestrheim DF, Slotved HC, Valentiner-Branth P, Roth A, Storsäter J. A Systematic Review of Studies Published between 2016 and 2019 on the Effectiveness and Efficacy of Pneumococcal Vaccination on Pneumonia and Invasive Pneumococcal Disease in an Elderly Population. <i>Pathogens</i> . 2020 Apr 3; 9(4):259. doi: 10.3390/pathogens9040259. PMID: 32260132; PMCID: PMC7238108.



## 8.7 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Caffero-Fonseca 2017	Kraicer-Melamed H, O'Donnell S, Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: A systematic review and meta-analysis. <i>Vaccine</i> 2016; 34: 1540-1550	Brak punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej szczepienia PCV13.
Chilson 2020	Chilson E, Scott DA, Schmoele-Thomas B, Watson W, Moran MM, Isturiz R. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with immunocompromising conditions: a review of available evidence. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2020 Nov 1;16(11):2758-2772.	Nieodpowiednie punkty końcowe - przegląd dotyczy wyłącznie immunogenności.
Garido 2020	Garido HMG, Schnyder JL, Tanck MWT, Vollaard A, Spijker R, Grobusch MP, Goorhuis A. Immunogenicity of pneumococcal vaccination in HIV infected individuals: A systematic review and meta-analysis. <i>EClinicalMedicine</i> 2020; 29-30: 100576	Nieodpowiednie punkty końcowe - przegląd dotyczy wyłącznie immunogenności.
Marra 2019	Marra F, Vadlamudi NK. Efficacy and Safety of the Pneumococcal Conjugate-13 Valent Vaccine in Adults. <i>Aging Dis.</i> 2019 Apr 1;10(2):404-418.	Brak cech przeglądu systematycznego.
McLaughlin 2019	McLaughlin JM. Pneumococcal conjugate vaccine against serotype 3 pneumococcal pneumonia in adults: A systematic review and pooled analysis. <i>Vaccine.</i> 2019 Oct 8;37(43):6310-6316.	Brak cech przeglądu systematycznego.
Tin Tin Htar 2017	Tin Tin Htar M, Stuurman AL, Ferreira G, Alicino C, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies. <i>PLoS One.</i> 2017 May 23;12(5): e0177985	Do przeglądu nie włączono badań dotyczących PCV13.
Vadlamudi 2019a	Vadlamudi NK, Chen A, Marra F. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Clin Infect Dis.</i> 2019 Jun 18;69(1):34-49.	Dotyczy wpływu narodowych programów szczepień w populacji dzieci na epidemiologię zakażeń <i>S. Pneumoniae</i> w populacji > 65 lat.
Vadlamudi 2019b	Vadlamudi NK. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent pneumococcal polysaccharide in immunocompetent adults: A systematic review and meta-analysis. <i>Vaccine</i> 2019; 37: 1021-1029	Nieodpowiedni komparator (PPSV23).
Winje 2019	Winje BA, Berild JD, Vestrheim DF, Denison E, Lepp T, Roth A, Valentiner-Branth P, Slotved HC, Storsæter J. Efficacy and effectiveness of pneumococcal vaccination in adults - an update of the literature. Report 2019. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2019	Brak cech przeglądu systematycznego.

## 8.8 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja
<b>Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne</b>	
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.
	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 analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly.</i> <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.
	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.
<b>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną</b>	
McLaughlin 2018	McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, Sings HL, Swerdlow DL, Gessner BD, Carrico RM, Peyrani P, Wiemken TL, Mattingly WA, Ramirez JA, Jodar L. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design. <i>Clin Infect Dis.</i> 2018 Oct 30;67(10):1498-1506.
Prato 2018	Prato R, Fortunato F, Cappelli MG, Chironna M, Martinelli D. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against adult pneumonia in Italy: a case-control study in a 2-year prospective cohort. <i>BMJ Open</i> 2018; 8:e019034.

## 8.9 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Ahmed 2020	Ahmed SS, Pondo T, Xing W, McGee L, et al. Early Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Use on Invasive Pneumococcal Disease Among Adults With and Without Underlying Medical Conditions-United States. <i>Clin Infect Dis</i> . 2020; 70:2484-2492	Dotyczy wpływu efektu pośredniego szczepień w populacji dzieci na epidemiologię IChP w populacji dorosłych.
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 $\geq 2$ years: an open-label study. <i>Clin Infect Dis</i> . 2015 Aug 1;61(3):313-23.	Wiek pacjentów < 65 lat.
de Miguel 2020	de Miguel S, Domenech M, González-Camacho F, Sempere J, Vicioso D, Sanz JC, García Comas L, Ardanuy C, Fenoll A, Yuste J. Nationwide trends of invasive pneumococcal disease in Spain (2009-2019) in children and adults during the pneumococcal conjugate vaccine era. <i>Clin Infect Dis</i> . 2020 Sep 29;ciaa1483.	Badanie obserwacyjne dotyczące zmiany epidemiologii IChP w Hiszpanii. Niska wyszczepialność PCV13 populacji w wieku $\geq 65$ lat w regionach Hiszpanii (od 8% w 2107 roku do 22% w roku 2018, brak danych za 2019 rok), w których rekomendowano szczepienie.
Dendle 2018	Dendle C, Stuart RL, Polkinghorne KR, Balloch A, Kanellis J, Ling J, Kummrow M, Moore C, Thursky K, BATTERY J, Mulholland K, Gan PY, Holdsworth S, Mulley WR. Seroresponses and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in kidney transplant recipients. <i>Transpl Infect Dis</i> . 2018 Apr;20(2): e12866.	Nieodpowiednie punkty końcowe - dotyczy immunogenności szczepionki PCV13; brak grupy kontrolnej.
Durando 2015	Durando P, Rosselli R, Cremonesi I, Orsi A, Albanese E, Barberis I, Paganino C, Trucchi C, Martini M, Marensi L, Turello V, Study Group TL, Bregante A, Cacciani R, Iudici R, La Marca D, Pedano L, Petrucci AF, Santolini M, Sbisà V, Zacconi M. Safety and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the elderly. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2015;11(1):172-7.	Brak grupy kontrolnej.
Eriksson 2020	Eriksson M, Käyhty H, Saha H, Lahdenkari M, Koskinen P, Mäkisalo H, Anttila VJ. A randomized, controlled trial comparing the immunogenicity and safety of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination to a repeated dose 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in kidney transplant recipients. <i>Transpl Infect Dis</i> . 2020 Aug;22(4): e13343.	Nieodpowiedni komparator (PPSV23), nieodpowiednie punkty końcowe (immunogenność), brak wyników w grupie pacjentów w wieku > 65 lat.
Figueira-Gonçalves 2017	Figueira-Gonçalves JM, Bethencourt-Martín N, Pérez-Méndez LI, Díaz-Pérez D, Guzmán-Sáenz C, Vifa-Manrique P, Pedrero-García AJ. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate polysaccharide vaccination in exacerbations rate of COPD patients with moderate to severe obstruction. <i>Rev Esp Quimioter</i> . 2017 Aug;30(4):269-275.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
Figueira-Gonçalves 2019	Figueira Gonçalves JM, García Bello MA, Bethencourt Martín N, Díaz Pérez D, Pérez-Méndez LI. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate polysaccharide vaccination on severe exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease and established cardiovascular disease. <i>Eur J Intern Med</i> . 2019 May;63: e14-e16.	List do edytora, nieodpowiednie punkty końcowe.
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.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Gazi 2018	Gazi U, Karasartova D, Sahiner IT, Gureser AS, Tosun O, Derici MK, Dolapci M, Taylan Ozkan A. The effect of splenectomy on the levels of PCV-13-induced memory B- and T cells. <i>Int J Clin Pract.</i> 2018 May;72(5):e13077.	Nieodpowiednie punkty końcowe
Gessner 2019a	Gessner BD, Jiang Q, Van Werkhoven CH, Sings HL, et al. A <i>post-hoc</i> analysis of serotype-specific vaccine efficacy of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against clinical community acquired pneumonia from a randomized clinical trial in the Netherlands. <i>Vaccine.</i> 2019 Jul 9;37(30):4147-4154.	Analiza <i>post-hoc</i> z badania CAPiTA, dotycząca serotypów <i>S. Pneumoniae</i> zidentyfikowanych u osób z PZP
Gessner 2019c	Gessner BD. Numbers needed to vaccinate for prevention of adult pneumonia with pneumococcal conjugate vaccine: Which values should determine policy? <i>Open Forum Infectious Diseases</i> 2019; 6 Supplement 2: S960	Abstrakt konferencyjny.
Glesby 2015	Glesby MJ, Watson W, Brinson C, et al. Immunogenicity and Safety of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in HIV-Infected Adults Previously Vaccinated With Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. <i>J Infect Dis.</i> 2015 Jul 1;212(1):18-27.	Wiek pacjentów < 65 lat.
Haber 2015	Haber P, Arana J, Pilishvili T, Lewis P, Moro PL, Cano M. Post-licensure surveillance of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in adults aged ≥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.	Dodatkowe dane dot. bezpieczeństwa po wprowadzeniu na rynek PCV13 w populacji dorosłych.
Huijts 2017b	Huijts SM, Coenjaerts FEJ, Bolkenbaas M, van Werkhoven CH, Grobbee DE, Bonten MJM; CAPiTA study team. The impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on virus-associated community-acquired pneumonia in elderly: Exploratory analysis of the CAPiTA trial. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2018 Jul;24(7):764-770.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
Jackson 2013	Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, Scott DA, Emiri EA, Gruber WC, Schmoele-Thomas B. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. <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 alternatywnym nośnikiem).
Kantse 2015	Kantse 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. <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.011">http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.011</a>	Nieodpowiedni komparator (PPSV23), nieodpowiednie punkty końcowe (immunogenność), brak wyników w grupie pacjentów w wieku > 65 lat.
Kantse 2019	Bjørn Kantse, Sofie Ingdam Halkjær, Ole Østergaard Thomsen, Erika Belard, Ida Benedikte Gottschalck, Charlotte Sværke Jørgensen, Karen A. Kroghfelt, Hans-Christian Slotved, Helene Ingels & Andreas Munk Petersen (2019): Persistence of antibodies to pneumococcal conjugate vaccine compared to polysaccharide vaccine in patients with Crohn's disease - one year follow up, <i>Infectious Diseases</i> , DOI: 10.1080/23744235.2019.1638519	Nieodpowiedni komparator (PPSV23), nieodpowiednie punkty końcowe (immunogenność), brak wyników w grupie pacjentów w wieku > 65 lat.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Kolditz 2019	Kolditz M, Schmitt J, Pletz MW, Tesch F. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on the Incidence of All-cause Pneumonia in Adults Aged ≥60 Years: A Population-based, Retrospective Cohort Study. <i>Clin Infect Dis</i> . 2019 May 30;68(12):2117-2119.	Nieodpowiednia populacja (wiek < 65 lat), brak danych dotyczących odsetka pacjentów z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka zakażenia <i>S. Pneumoniae</i> .
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.
Mauro 2020	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> . 2020 Jun 17.	Nieodpowiednie punkty końcowe.
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 - dotyczy immunogenności szczepionki PCV13 w populacji osób z krańcową niewydolnością nerek.
Mustafa 2019	Mustafa SS. Response to PCV13 vaccination in patients with multiple myeloma versus healthy controls. <i>Human Vaccines and Immunotherapeutics</i> 2019; 15:452-454	Nieodpowiednie punkty końcowe - dotyczy immunogenności szczepionki PCV13.
Nived 2015	Nived P, Jørgensen CS, Settergren B. Vaccination status and immune response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in asplenic individuals. <i>Vaccine</i> . 2015 Mar 30;33(14):1688-94.	Nieodpowiednie punkty końcowe - dotyczy immunogenności szczepionki PCV13.
Oesterreich 2020	Oesterreich S, Lindemann M, Goldblatt D, Horn PA, Wilde B, Witzke O. Humoral response to a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in kidney transplant recipients. <i>Vaccine</i> 2020; 38:3339-3350	Nieodpowiednie punkty końcowe - dotyczy immunogenności szczepionki PCV13.
Pasiarski 2014	Pasiarski M, Rolinski J, Grywalska E, Stelmach-Goldys A, Korona-Głowniak I, Gozdz S, Hus I, Malm A. Antibody and plasma response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in chronic lymphocytic leukemia patients--preliminary report. <i>PLoS One</i> . 2014 Dec 15;9(12):e114966.	Nieodpowiednie punkty końcowe - dotyczy immunogenności szczepionki PCV13 w populacji osób z CLL.
Pasiarski 2019	Pasiarski M, Sosnowska-Pasiarska B, Grywalska E, et al. Immunogenicity And Safety Of The 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine In Patients With Monoclonal Gammopathy Of Undetermined Significance - Relationship With Selected Immune And Clinical Parameters. <i>Clin Interv Aging</i> . 2019 Oct 9; 14:1741-1749.	Nieodpowiednie punkty końcowe - dotyczy immunogenności szczepionki PCV13.
Pilishvili 2018	Pilishvili T. Evaluation of pneumococcal vaccine effectiveness against invasive pneumococcal disease among us medicare beneficiaries ≥65 years old. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> 2018; 5 Supplement 1:510-511	Abstrakt konferencyjny.
Sadler 2016	Sadler, 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, Andrés M, Riera M, Espejo E, Pérez J, Garau J, Calbo E. Impact of vaccination on invasive pneumococcal disease in adults with focus on the immunosuppressed. <i>J Infect</i> . 2015 Oct;71(4):422-7.	Dotyczy wpływu szczepień PCV7 i PCV13 w populacji dzied na epidemiologię IChP.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Shiramoto 2015	Shiramoto M, Hanada R, Juergens C, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly Japanese adults. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2015; 11(9):2198-206.	Nieodpowiedni komparator (PPSV23).
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. How to prevent pneumonias in patients with multiple myeloma on novel agents: The new regimen of pneumococcal vaccination. <i>HemaSphere</i> 2020; 4 Supplement 1:931	Abstrakt konferencyjny.
Stoma 2020	Stoma I, Karpov I, Iskrov I, Lendina I, Uss A. Clinical efficacy of pneumococcal vaccination in multiple myeloma patients on novel agents: Results of a prospective clinical study. <i>Vaccine</i> 2020; 38:4713-4716	Nieodpowiednia populacja - odsetek pacjentów w wieku $\geq 65$ lat 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).
Tinoco 2015	Tinoco JC, Juergens C, Ruiz Palacios GM, Vazquez-Narvaez J, Enkertin-Pauwells HL, Sundaraiyer V, Pathirana S, Kalinina E, Gruber WC, Scott DA, Schmoele-Thomas B. Open-label trial of immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults $\geq 50$ years of age in Mexico. <i>Clin Vaccine Immunol.</i> 2015 Feb;22(2):185-92.	Nieodpowiednie punkty końcowe - dotyczy immunogenności szczepionki PCV13; brak grupy kontrolnej.
Ulanova 2021	Ulanova M, Huska B, Desbiens A, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine-naïve and previously immunized adult patients with severe chronic kidney disease. <i>Vaccine.</i> 2021 Jan 22;39(4):699-710.	Wiek pacjentów < 65 lat.
van Deursen 2017	van Deursen AAA, 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 AAA, 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. <i>Clin Infect Dis.</i> 2018 Jun 18;67(1):42-49.	Nieodpowiednie punkty końcowe - nosicielstwo nosogardłowe, oceniane w ramach analizy <i>post-hoc</i> .
van Werkhoven 2015	van Werkhoven CH, Bonten MJ. The Community-Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults (CAPITA): what is the future of pneumococcal conjugate vaccination in elderly? <i>Future Microbiol.</i> 2015; 10(9): 1405-13.	Artykuł podsumowujący wyniki badania CAPITA.
van Werkhoven 2020	van Werkhoven CH, Bolkenbaas M, Huijts SM, Verheij TJM, Bonten MJM. Effects of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination of adults on lower respiratory tract infections and antibiotic use in primary care: secondary analysis of a double-blind randomized placebo-controlled study. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2020 Sep 22;51198-743X(20)30560-7.	Nieodpowiednie punkty końcowe.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Vandecasteele 2018	Vandecasteele SJ, De Bacquer D, Caluwe R, Ombelet S, Van Vlem B. Immunogenicity and safety of the 13-valent Pneumococcal Conjugate vaccine in 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine-naïve and pre-immunized patients under treatment with chronic haemodialysis: a longitudinal quasi-experimental phase IV study. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2018 Jan;24(1):65-71. doi: 10.1016/j.cmi.2017.05.016. Epub 2017 May 27. PMID: 28559003	Nieodpowiedni komparator (PPSV23), nieodpowiednie punkty końcowe (immunogenność)
Vandecasteele 2018	Vandecasteele SJ, De Bacquer D, Caluwe R, Ombelet S, Van Vlem B. Immunogenicity and safety of the 13-valent Pneumococcal Conjugate vaccine in 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine-naïve and pre-immunized patients under treatment with chronic haemodialysis: a longitudinal quasi-experimental phase IV study. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2018 Jan;24(1):65-71.	Nieodpowiedni komparator (PPSV23).
Vila-Corcoles 2018	Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Satue E, Aragón M, Vila-Rovira A, Gomez-Bertomeu F, Magarolas R, Figuerola-Massana E, Raga X, Perez MO, Ballester F. Evaluating clinical effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination against pneumonia among middle-aged and older adults in Catalonia: results from the EPIVAC cohort study. <i>BMC Infect Dis.</i> 2018 Apr 27;18(1):196.	Nieodpowiednia populacja - do badania włączano pacjentów w wieku >50 lat. Brak wyników w populacji pacjentów w wieku > 65 lat z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka zakażenia <i>S. Pneumoniae</i> .
Vila-Corcoles 2020	Vila-Corcoles A, Hospital I, Ochoa-Gondar O, Satue E, de Diego C, Vila-Rovira A, Gómez-Bertomeu F, Raga X, Aragón M. Clinical effectiveness of 13-valent and 23-valent pneumococcal vaccination in middle-aged and older adults: The EPIVAC cohort study, 2015-2016. <i>Vaccine.</i> 2020 Jan 29;38(5):1170-1180.	Nieodpowiednia populacja - do badania włączano pacjentów w wieku >50 lat. Brak wyników w populacji pacjentów w wieku > 65 lat z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka zakażenia <i>S. Pneumoniae</i> . W publikacji dostępne jedynie wyniki dotyczące podgrupy z zaburzeniem odporności i bez zaburzenia odporności, w ogólnej populacji w wieku > 50 lat.
Zangenah 2017	Zangenah S, Björkhem-Bergman L, Norlin AC, et al. The Pneumocell-study: Vaccination of IgG1- and IgG2-deficient patients with Prevenar13. <i>Vaccine.</i> 2017 May 9;35(20):2654-2660.	Nieodpowiednie punkty końcowe - dotyczy immunogenności szczepionki PCV13.

## **8.10 Kryteria rozpoznania klinicznego pozaszpitalnego zapalenia płuc**

W badaniu CAPiTA kryteria rozpoznania klinicznego pozaszpitalnego zapalenia płuc stanowiły (Bonten 2015):

- kaszel,
- ropna płwocina lub zmiana charakteru płwociny,
- temperatura  $> 38$  lub  $< 36,1$  °C,
- wyniki osłuchowe zgodne z zapaleniem płuc, w tym rzężenia i/lub inne dowody konsolidacji płuc,
- leukocytoza ( $> 10 \times 10^9$  białych krwinek/l lub  $> 15\%$  niedojrzalej postaci neutrofilii),
- stężenie białka C-reaktywnego  $> 3 \times$  górnej granicy normy,
- niedotlenienie z ciśnieniem parcjalnym tlenu we krwi tętniczej  $< 60$  mmHg, gdy pacjent oddycha powietrzem z pomieszczenia.



## 8.11 Skuteczność PCV13 w grupie pacjentów bez czynników ryzyka

W Tab. 26 zestawiono analizę skuteczności klinicznej PCV13 względem braku szczepienia w populacji osób bez czynników ryzyka w wieku  $\geq 65$  lat, na podstawie analizy *post-hoc* z badania CAPiTA (Suaya 2018, Gessner 2019b). W badaniu CAPiTA 42 676 pacjentów nie miało znanych czynników ryzyka. Szczepienie PCV13 zapobiegało wystąpieniu pierwszemu PZP oraz wszystkim PZP spowodowanym serotypami szczepionkowymi, a skuteczność szczepionki wyniosła dla obu punktów końcowych ok. 67% w populacji *per-protocol* i ok. 65% w populacji mITT. W zakresie pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy PCV13 a grupą kontrolną (Tab. 26).

Tab. 52. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu pierwszemu oraz wszystkim epizodom pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego przez *S. Pneumoniae* w podgrupie pacjentów bez czynników ryzyka zakażenia *S. Pneumoniae* w badaniu CAPiTA.

Publikacja	Punkt końcowy	Populacja	PCV13			Kontrola			Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p*
			liczba epizodów	N	IR/100 tys. pacjentolat	liczba epizodów	N	IR/100 tys. pacjentolat		
Suaya 2018	pierwszy epizod PZP spowodowany serotypami szczepionkowymi	mITT	8	21 339	9,4	22	21 340	25,8	<b>63,7 (14,7; 86,1)</b>	<b>bd</b>
Suaya 2018		per-protocol	6	21 339	7,0	18	21 340	21,1		
Suaya 2018	wszystkie epizody PZP spowodowane serotypami szczepionkowymi	mITT	8	21 339	9,4	23	21 340	27,0	<b>65,3 (19,0; 86,7)</b>	bd
Suaya 2018		per-protocol	6	21 339	7,0	18	21 340	21,1		
Gessner 2019b	pierwszy epizod potwierdzonego pneumokokowego PZP	mITT	25	21 339	29,3	33	21 340	41,0	28,6 (-22,7; 59,1)	0,12
Gessner 2019b	wszystkie potwierdzone pneumokokowe PZP	mITT	25	21 339	29,3	36	21 340	42,2	30,6 (-18,8; 60,1)	0,10
Gessner 2019b	pierwszy epizod potwierdzonego radiologicznie PZP, bez względu na przyczynę	mITT	158	21 339	185,0	172	21 340	201,6	8,2 (-14,6; 26,5)	0,24
Gessner 2019b	wszystkie potwierdzone radiologicznie PZP, bez względu na przyczynę	mITT	179	21 339	209,6	185	21 340	216,8	3,3 (-19,4; 21,7)	0,40
Gessner 2019b	pierwszy epizod klinicznie potwierdzonego PZP, bez względu na przyczynę	mITT	242	21 339	283,3	278	21 340	325,8	13,0 (-3,7; 27,1)	0,062
Gessner 2019b	wszystkie klinicznie potwierdzone PZP, bez względu na przyczynę	mITT	270	21 339	316,1	300	21 340	351,6	10,1 (-6,3; 24,0)	0,10

Publikacja	Punkt końcowy	Populacja	PCV13			Kontrola			Skuteczność ochronna (95%CI)*	Wartość p*
			liczba epizodów	N	IR/100 tys. pacjentolat	liczba epizodów	N	IR/100 tys. pacjentolat		
Gessner 2019b	ICHp spowodowana serotypami szczepionkowymi <sup>‡</sup>	mITT	2	21 339	2,3	7	21 340	8,2	71,5 (-49,9; 97,1)	0,090
Gessner 2019b	ICHp bez względu na serotyp <sup>‡</sup>	mITT	8	21 339	9,4	15	21 340	17,6	46,7 (-33,9; 80,4)	0,11
Gessner 2019b	zgon z jakiegokolwiek przyczyny	mITT	919	21 339	1076,0	902	21 340	1057,2	-1,8 (-11,7; 7,3)	NA
Gessner 2019b	zgon związany z zakażeniem	mITT	39	21 339	45,7	35	21 340	41,0	-11,3 (-81,0; 31,3)	NA
Gessner 2019b	zgon związany z ostrą infekcją dróg oddechowych	mITT	13	21 339	15,22	19	21 340	22,27	31,7 (-45,9; 69,0)	0,188

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

NA - nie dotyczy,

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

<sup>‡</sup> dotyczy wszystkich przypadków IChP odnotowanych w całym horyzoncie obserwacji badania CAPiTA; nie odnotowano powtórnych przypadków IChP w populacji pacjentów bez czynników ryzyka

\* 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

## 8.12 Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Tab. 53. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>CAPiTA</p> <p>Źródło finansowania: Pfizer</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepione, fazy 4.</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> II A.</p> <p><b>Ryzyko błędu systematycznego:</b> niskie.</p> <p><b>Typ analizy:</b> mITT, per-protocol.</p> <p><b>Hipoteza:</b> <i>superiority</i>.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> średnio 3,97 lat w każdej grupie.</p> <p><b>Interwencja:</b> 13-walentna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom (PCV13).</p> <p><b>Komparator:</b> placebo.</p> <p><b>Liczebność populacji:</b> 84 492.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wiek <math>\geq 65</math> lat (w trakcie przyjęcia szczepionki),</li> <li>– brak wcześniejszego szczepienia przeciw pneumokokom,</li> <li>– brak stanów obniżających odporność (wymienione w kryteriach wykluczenia),</li> <li>– zdolność do wypełnienia elektronicznego dziennika badania oraz innych procedur badawczych.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wcześniejsze szczepienie licencjonowanym lub eksperymentalnym preparatem przeciw pneumokokom,</li> <li>– pobyt w domu opieki, zakładzie opieki długoterminowej lub innej instytucji oraz wymaganie opieki pielęgniarstwa,</li> <li>– przeciwwskazania do przyjęcia szczepionki PCV13,</li> <li>– przeciwwskazania do przyjęcia szczepionki przeciw grypie (jeśli ma być podawana),</li> <li>– historia wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z podaną szczepionką lub jej składnikiem,</li> <li>– niedobór odporności definiowany jako obecność jednego lub więcej z następujących warunków:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• zakażenie wirusem HIV,</li> <li>• białaczka (zdefiniowana jako leczona lub kwalifikująca się do leczenia radioterapią i/lub chemioterapią w ciągu ostatnich 5 lat),</li> <li>• chłoniak (zdefiniowany jako leczony lub kwalifikujący się do leczenia radioterapią i/lub chemioterapią w ciągu ostatnich 5 lat),</li> <li>• choroba Hodgkina (zdefiniowana jako leczona lub kwalifikująca się do leczenia radioterapią i/lub chemioterapią w ciągu ostatnich 5 lat),</li> <li>• szpiczak mnogi (zdefiniowany jako leczony lub kwalifikujący się do leczenia radioterapią i/lub chemioterapią w ciągu ostatnich 5 lat),</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego pozaszpitalnego zapalenia płuc wywołanego przez serotypy szczepionkowe.</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pierwszemu epizodowi potwierdzonego niebakteryjnego i nieinwazyjnego zapalenia płuc,</li> <li>– skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej wywołanej przez serotypy szczepionkowe.</li> </ul> <p><b>Eksploacyjne punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wszystkie epizody potwierdzonego pozaszpitalnego zapalenia płuc wywołanego serotypami szczepionkowymi,</li> <li>– pierwszy epizod potwierdzonego pneumokokowego pozaszpitalnego zapalenia płuc,</li> <li>– pierwszy epizod potwierdzonego niebakteryjnego/ nieinwazyjnego pneumokokowego pozaszpitalnego zapalenia płuc,</li> <li>– pierwszy epizod pozaszpitalnego zapalenia płuc,</li> <li>– pierwszy epizod inwazyjnej choroby pneumokokowej,</li> <li>– zgon z powodu potwierdzonego pozaszpitalnego zapalenia płuc wywołanego serotypami szczepionkowymi i inwazyjnej choroby pneumokokowej wywołanej serotypami szczepionkowymi,</li> <li>– zgon z powodu pneumokokowego pozaszpitalnego zapalenia płuci inwazyjnej choroby pneumokokowej,</li> <li>– zgon ze wszystkich przyczyn,</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• uogólniony nowotwór złośliwy (zdefiniowany jako leczony lub kwalifikujący się do leczenia radioterapią i/lub chemioterapią w ciągu ostatnich 5 lat),</li> <li>• przewlekła niewydolność nerek (definiowana jako dializa lub przeszczep nerki), zespół nerczycowy,</li> <li>• terapia immunosupresyjna w ciągu 3 miesięcy od podania badanej szczepionki,</li> <li>• przeszczep narządów lub szpiku kostnego</li> </ul> – szczepienie szczepionką przeciw grypie w ciągu ostatnich 7 dni.	– oraz inne eksploracyjne punkty końcowe.
McLaughlin 2018  Źródło finansowania: Pfizer	<b>Rodzaj badania:</b> Kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative design</i> .  <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> III E.  <b>Ocena wg skali NOS:</b> 8/9 punktów.  <b>Przypadki:</b> Pacjenci hospitalizowani z powodu PZP spowodowanego przez serotypy szczepionkowe  <b>Kontrola:</b> Pacjenci hospitalizowani z powodu PZP spowodowanego przez serotypy nie-szczepionkowe lub z powodu innej etiologii  <b>Liczebność populacji:</b> 2 034	<b>Kryteria włączenia:</b> – pacjenci w wieku $\geq 65$ lat – pacjenci hospitalizowani w okresie pomiędzy 1 kwietnia 2015 roku, a 30 kwietnia 2016 roku – dostępna dokumentacja medyczna pozwalająca określić status szczepienia przeciw pneumokokom – pacjenci hospitalizowani z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP).  <b>Kryteria wykluczenia:</b> – pacjenci w wieku $< 65$ lat – pacjenci, u których nie była dostępna dokumentacja medyczna dotycząca statusu zaszczepienia – pacjenci, którzy otrzymali szczepienie przeciw pneumokokom $\leq 30$ dni przed pobraniem próbki do testu wykrywającego obecność serotypów <i>S. Pneumoniae</i> .	- skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu zapaleń płuc wywołanym przez serotypy znajdujące się w szczepionce, - skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu zapalenia płuc bez bakteriemii, wywołanym przez serotypy znajdujące się w szczepionce.
Prato 2018  Źródło finansowania: Pfizer	<b>Rodzaj badania:</b> Kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative design</i> .  <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> III E.	<b>Kryteria włączenia:</b> - pacjenci w wieku $\geq 65$ lat z podejrzeniem pozaszpitalnego zapalenia płuc, zgłaszający się do szpitala lub podstawowej opieki zdrowotnej, - występujące co najmniej 2 z 11 objawów klinicznych PZP i radiograficznie potwierdzone zapalenie płuc.	- skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pneumokokowemu PZP, - skuteczność szczepionki PCV13 w zapobieganiu PZP spowodowanego serotypami szczepionkowymi.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><b>Ocena wg skali NOS:</b> 7/9 punktów.</p> <p><b>Przypadki:</b> pacjenci hospitalizowani lub leczeni w POZ z powodu pneumokokowego PZP</p> <p><b>Kontrola:</b> pacjenci hospitalizowani lub leczeni w POZ z powodu PZP o etiologii innej niż pneumokokowa</p> <p><b>Liczebność populacji:</b> 226</p>	<p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- hospitalizacja w okresie &lt;10 dni przed włączeniem do badania,</li><li>- pensjonariusze domu opieki lub placówki opieki długoterminowej.</li></ul>	

## 8.13 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: 08.01.2021
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.1.4 oraz 4.2.2 i 4.2.2.4
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1.4 i 4.2.2.4
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2 i Aneks 8.8
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1 i 4.2.2
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
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.7
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy.

## Spis rycin

Ryc. 1. Efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu zapaleniu płuc w populacji ogólnej dorosłych w wieku $\geq 50$ lat w poszczególnych badaniach obserwacyjnych włączonych do przeglądu systematycznego Berild 2020. ....	21
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA). ....	26
Ryc. 3. Skumulowana liczba przypadków PZP spowodowanych serotypami szczepionkowymi (A) i niebakteriemiczne/nieinwazyjne przypadki CAP spowodowane serotypami szczepionkowymi (B) w populacji ogólnej badania CAPiTA (Bonten 2015, Patterson 2016). ....	47
Ryc. 4. Skumulowana liczba przypadków IChP spowodowanych serotypami szczepionkowymi w populacji ogólnej w badaniu CAPiTA (Bonten 2015, Patterson 2016)...	52
Ryc. 5. Skumulowana liczba przypadków PZP spowodowanych serotypami szczepionkowymi w populacji pacjentów w podgrupie umiarkowanego ryzyka (ang. <i>at-risk</i> ) zakażenia <i>S. Pneumoniae</i> w badaniu CAPiTA (Suaya 2018) .....	56



## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	13
Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego. ....	15
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016). ....	17
Tab. 4. Ocena jakości badania wtórnego Berild 2020 wg skali AMSTAR. ....	21
Tab. 5. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13 <sup>®</sup> ) u pacjentów dorosłych. ....	23
Tab. 6. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13 <sup>®</sup> ) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych. ....	29
Tab. 7. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13 <sup>®</sup> ) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych – cd. ....	29
Tab. 8. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych CAPiTA, włączonego do analizy (Bonten 2015). ....	31
Tab. 9. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego CAPiTA, włączonego do analizy (Bonten 2015). ....	32
Tab. 10. Kryteria włączenia i wykluczenia dla randomizowanego badania klinicznego (CAPiTA) zakwalifikowanego do analizy (Bonten 2015).*	33
Tab. 11. Charakterystyka pacjentów z randomizowanego badania klinicznego (CAPiTA) włączonego do opracowania (Bonten 2015). ....	34
Tab. 12. Porównanie charakterystyki kohorty 40 427 pacjentów z badania CAPiTA, u której dokonano przeglądu dokumentacji medycznej w ramach równoległego badania obserwacyjnego Etio-CAP (Huijts 2017a). ....	35
Tab. 13. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w randomizowanym badaniu klinicznym (CAPiTA), włączonym do opracowania (Bonten 2015).*	36
Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych randomizowanego badania klinicznego (CAPiTA) włączonego do analizy (Bonten 2015). ....	37
Tab. 15. Charakterystyka badań kliniczno-kontrolnych, włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności szczepionki PCV13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych. ....	39
Tab. 16. Podsumowanie oceny jakości badań kliniczno-kontrolnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale. ....	40
Tab. 17. Jakość badań kliniczno-kontrolnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale. ....	40
Tab. 18. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań kliniczno-kontrolnych zakwalifikowanych do analizy. ....	41
Tab. 19. Charakterystyka pacjentów z badań kliniczno-kontrolnych, włączonych do opracowania. ....	43

Tab. 20. Zestawienie punktów końcowych w badaniach kliniczno-kontrolnych, włączonych do analizy.....	46
Tab. 21. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego przez <i>S. pneumoniae</i> w ogólnej populacji pacjentów w wieku $\geq 65$ lat w badaniu CAPiTA. ....	48
Tab. 22. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc, spowodowanemu przez <i>S. pneumoniae</i> w ogólnej populacji pacjentów w wieku $\geq 65$ lat w całym okresie obserwacji badania CAPiTA. ....	49
Tab. 23. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu pozaszpitalnego zapalenia płuc, bez względu na przyczynę w ogólnej populacji pacjentów w wieku $\geq 65$ lat w badaniu CAPiTA.....	51
Tab. 24. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu IChP w ogólnej populacji pacjentów w wieku $\geq 65$ lat w badaniu CAPiTA. ...	53
Tab. 25. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu zgonom w ogólnej populacji pacjentów w wieku $\geq 65$ lat w badaniu w całym okresie obserwacji badania CAPiTA. ....	55
Tab. 26. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu pierwszemu oraz wszystkim epizodom pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego przez <i>S. pneumoniae</i> w podgrupie pacjentów z umiarkowanym ryzykiem (ang. <i>at-risk</i> ) zakażenia <i>S. pneumoniae</i> w badaniu CAPiTA. ....	57
Tab. 27. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu pierwszemu oraz wszystkim epizodom pozaszpitalnego zapalenia płuc bez względu na czynnik etiologiczny w podgrupie pacjentów z umiarkowanym ryzykiem (ang. <i>at-risk</i> ) zakażenia <i>S. pneumoniae</i> w badaniu CAPiTA.....	59
Tab. 28. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu IChP w podgrupie pacjentów z umiarkowanym ryzykiem (ang. <i>at-risk</i> ) zakażenia <i>S. pneumoniae</i> w badaniu CAPiTA. ....	61
Tab. 29. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu zgonom w podgrupie pacjentów z umiarkowanym ryzykiem (ang. <i>at-risk</i> ) zakażenia <i>S. pneumoniae</i> w badaniu CAPiTA. ....	63
Tab. 30. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego przez <i>S. pneumoniae</i> w zależności od występujących chorób w kohorcie 139 pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy podczas badania CAPiTA. ....	65
Tab. 31. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia 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....	66
Tab. 32. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego serotypami szczepionkowymi w badaniu CAPiTA. ....	68
Tab. 33. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc lub IChP, spowodowanych serotypami szczepionkowymi w badaniu CAPiTA.....	70
Tab. 34. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu pierwszemu epizodowi pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego	

przez <i>S. pneumoniae</i> w zależności od statusu immunologicznego pacjentów w badaniu CAPiTA. ....	72
Tab. 35. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu IChP w zależności od statusu immunologicznego pacjentów w badaniu CAPiTA. ....	74
Tab. 36 Zgony raportowane w badaniu CAPiTA, podane wraz z odsetkiem pacjentów u których wystąpiły oraz wartościami RR i RD. ....	75
Tab. 37. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu CAPiTA, podane wraz z odsetkiem pacjentów, u których wystąpiły oraz wartościami RR i RD. ....	76
Tab. 38. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu CAPiTA, podane wraz z odsetkiem pacjentów u których wystąpiły oraz wartościami RR i RD. ....	77
Tab. 39. Zdarzenia niepożądane występujące w miejscu podania szczepionki PCV13 (w zależności od stopnia nasilenia objawów), raportowane w badaniu CAPiTA, wraz z odsetkiem pacjentów u których wystąpiły oraz wartościami RR i RD. ....	78
Tab. 40. Uogólnione zdarzenia niepożądane (w zależności od stopnia nasilenia objawów), raportowane w badaniu CAPiTA, podane wraz z odsetkiem pacjentów u których wystąpiły oraz wartościami RR i RD. ....	80
Tab. 41. Rozpoznanie choroby przewlekłej raportowane w badaniu CAPiTA, podane wraz z odsetkiem pacjentów u których wystąpiły oraz wartościami RR i RD. ....	82
Tab. 42. Efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu hospitalizacji z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc, spowodowanego serotypami szczepionkowymi (McLaughlin 2018). ....	83
Tab. 43. Efektywność szczepionki PCV13 w zapobieganiu pozaszpitalnemu zapaleniu płuc w populacji pacjentów w wieku $\geq 65$ lat, w badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym we Włoszech (Prato 2018). ....	84
Tab. 44 Działania niepożądane zgłaszane w systemie VAERS po szczepieniu PCV13 pacjentów w wieku $\geq 65$ lat (Haber 2015). ....	86
Tab. 45. 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). ....	98
Tab. 46. Podsumowanie wyników raportu przeprowadzonego przez Winje i wsp. (2019), na potrzeby norweskich, szwedzkich oraz duńskich instytucji zdrowia publicznego. ....	99
Tab. 47. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13 <sup>®</sup> ) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Medline (PubMed) na dzień 08.01.2021. ....	102
Tab. 48. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13 <sup>®</sup> ) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Embase na dzień 08.01.2021. ....	102
Tab. 49. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności szczepionki pneumokokowej trzynastowalentnej - PCV13 (Prevenar 13 <sup>®</sup> ) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w bazie Cochrane na dzień 08.01.2021. ....	103
Tab. 50. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR). ....	104
Tab. 51 Kryteria Cook'a (Cook 1997) ....	106
Tab. 52. Skuteczność szczepionki PCV13 w porównaniu z brakiem szczepienia w zapobieganiu pierwszemu oraz wszystkim epizodom pozaszpitalnego zapalenia płuc,	

spowodowanego przez <i>S. Pneumoniae</i> w podgrupie pacjentów bez czynników ryzyka zakażenia <i>S. Pneumoniae</i> w badaniu CAPiTA. ....	121
Tab. 53. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy. ....	123

## Bibliografia

- AMSTAR** [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php); dostęp: 06.10.2017
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD 2021** ██████████ Szczepionka PCV13 (Prevenar 13<sup>®</sup>) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u dorosłych powyżej 65. Roku życia, w grupach podwyższonego ryzyka zakażenia i/lub ciężkiego przebiegu choroby. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.
- 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  $\geq 65$  years. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66:728-33.
- Berild 2020** Berild JD, Winje BA, Vestrheim DF, Slotved HC, Valentiner-Branth P, Roth A, Storsäter J. A Systematic Review of Studies Published between 2016 and 2019 on the Effectiveness and Efficacy of Pneumococcal Vaccination on Pneumonia and Invasive Pneumococcal Disease in an Elderly Population. *Pathogens*. 2020 Apr 3;9(4):259.
- Bonten 2015** Bonten, Marc & Huijts, S. & Bolkenbaas, Marieke & Webber, Chris & Patterson, Scott & Gault, Samantha & van Werkhoven, Cornelis & van Deursen, Anna & Sanders, Elisabeth & Verheij, Theo & Patton, Michael & McDonough, Anne & Moradoghli-Haftvani, Anita & Smith, Helen & Mellelieu, Tracey & Pride, Michael & Crowther, Graham & Schmoele-Thoma, Beate & Scott, Daniel & Grobbee, Diederick. (2015). Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *The New England journal of medicine*. 372. 1114-25. 10.1056/NEJMoa1408544.
- Cochrane Handbook** Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/>, rozdział 8.5, dostęp: 06.10.2017
- 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.
- Duranado 2015** Durando P, Rosselli R, Cremonesi I, Orsi A, Albanese E, Barberis I, Paganino C, Trucchi C, Martini M, Marensi L, Turello V, Study Group TL, Bregante A, Cacciani R, Iudici R, La Marca D, Pedano L, Petrucci AF, Santolini M, Sbisà V, Zacconi M. Safety and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the elderly. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):172-7.
- Gessner 2019b** Gessner BD, Jiang Q, van Werkhoven CH, et al. A public health evaluation of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine impact on adult disease outcomes from a randomized clinical trial in the Netherlands. *Vaccine* 2019; 37:5777-5787.
- Haber 2015** Haber P, Arana J, Pilishvili T, Lewis P, Moro PL, Cano M. Post-licensure surveillance of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in adults aged  $\geq 19$  years old in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), June 1, 2012-December 31, 2015. *Vaccine*. 2016 Dec 7;34(50):6330-6334.
- Hak 2008** Hak E, Grobbee DE, Sanders EAM, et al. Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth J Med* 2008; 66: 378-83.

<b>Huijts 2017a</b>	Huijts SM, van Werkhoven CH, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJM. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. <i>Vaccine</i> . 2017 Aug 3;35(34):4444-4449.
<b>KOROUN 2020</b>	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. <a href="http://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2020/06/Inwazyjna-choroba-pneumokokowa-IChP-w-Polsce-w-2019-roku.pdf">http://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2020/06/Inwazyjna-choroba-pneumokokowa-IChP-w-Polsce-w-2019-roku.pdf</a> [dostęp 14.12.2020]
<b>Macintyre 2014</b>	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. <i>PLoS One</i> 2014; 9:e94578.
<b>McLaughlin 2018</b>	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. <i>Clin Infect Dis</i> . 2018 Oct 30;67(10):1498-1506.
<b>McLaughlin 2019</b>	McLaughlin JM. Pneumococcal conjugate vaccine against serotype 3 pneumococcal pneumonia in adults: A systematic review and pooled analysis. <i>Vaccine</i> . 2019 Oct 8;37(43):6310-6316.
<b>Mrukowicz 2002</b>	Mrukowicz JZ, Szajewska H. Ocena skuteczności probiotyków w leczeniu i zapobieganiu zachorowaniom na ostrą biegunkę u dzieci - systematyczny przegląd piemiennictwa. <i>Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka</i> 2002, 4, 1, 71-77.
<b>Patterson 2016</b>	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.
<b>PRAC 2021</b>	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) recommendations on safety signals. List of safety signals discussed since September 2012. Źródło: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals#list-of-safety-signals-discussed-since-september-2012-section">https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals#list-of-safety-signals-discussed-since-september-2012-section</a> [dostęp: 25.01.2021]
<b>Prato 2018</b>	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.
<b>PRISMA</b>	Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. <i>PLoS Med</i> . 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
<b>Rozporządzenie MZ 2021</b>	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
<b>skala NOS</b>	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
<b>Solana 2012</b>	Solana R, Tarazona R, Gayoso I, Lesur O, Dupuis G, Fulop T. Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. <i>Semin Immunol</i> 2012; 24:331-41.

- Suaya 2018** Suaya JA, Jiang Q, Scott DA, Gruber WC, Webber C, Schmoele-Thoma B, Hall-Murray CK, Jodar L, Isturiz RE. Post hoc analysis of the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type community-acquired pneumonia in at-risk older adults. *Vaccine* 2018; 36:1477-1483.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- van Deursen 2012** van Deursen AM, van Mens SP, Sanders EA, et al. Invasive pneumococcal disease and 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1729-37.
- Vemeiren 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.
- Webber 2017** Webber C, Patton M, Patterson S, Schmoele-Thoma B, Huijts SM, Bonten MJ; CAPITA Study Group. Exploratory efficacy endpoints in the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPITA). *Vaccine*. 2017 Mar 1;35(9):1266-1272.
- Werkhoven 2015** van Werkhoven CH, Huijts SM, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJ. The Impact of Age on the Efficacy of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Elderly. *Clin Infect Dis*. 2015 Dec 15;61(12):1835-8.
- Winje 2019** Winje BA, Berild JD, Vestrheim DF, Denison E, Lepp T, Roth A, Valentiner-Branth P, Slotved HC, Storsæter J. Efficacy and effectiveness of pneumococcal vaccination in adults – an update of the literature. Report 2019. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2019