AESTIMO

Analiza Kliniczna

Capvaxive®
(21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom)

w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65 r.ż.
w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc
wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*

Wersja 1.0
Kraków 2025

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [redacted]
Internet: http://www.aestimo.eu
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę MSD Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 27 czerwca 2025 r.

Spis treści

Wykaz skrótów ... 8
Streszczenie ... 11
ANALIZA KLINICZNA ... 26
1 Cel opracowania ... 27
2 Metodyka ... 27
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych ... 28
2.1.1 Źródła danych pierwotnych ... 28
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych ... 28
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych ... 30
2.1.4 Źródła danych wtórnych ... 32
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych ... 32
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych ... 33
2.2 Ocena bezpieczeństwa ... 33
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników ... 33
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych ... 33
2.5 Analiza statystyczna ... 34
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych ... 35
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych ... 36
5 Capvaxive/PCV21 vs inne szczepionki przeciw pneumokokom – badania z randomizacją ... 41
5.1 Opis metodyki włączonych badań ... 41
5.2 Charakterystyka włączonej populacji ... 53
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania ... 53
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych ... 64
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ... 71
5.4 Immunogenność ... 75
5.4.1 Aktywność opsonofagocytarna (OPA) ... 80
5.4.1.1 Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych miana po szczepieniu między szczepionkami (GMTR) ... 80
5.4.1.1.1 Capvaxive vs PPSV23 ... 80
5.4.1.1.2 Capvaxive vs PCV20 ... 90

5.4.1.1.3 Capvaxive vs PCV15 95
5.4.1.1.4 Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→Capvaxive 97
5.4.1.2 Krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMFR) 99
5.4.1.2.1 Capvaxive vs PPSV23 99
5.4.1.2.2 Capvaxive vs PCV20 105
5.4.1.2.3 Capvaxive vs PCV15 107
5.4.1.2.4 Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive 108
5.4.1 Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał 109
5.4.1.1.1 Capvaxive vs PPSV23 109
5.4.1.1.2 Capvaxive vs PCV20 117
5.4.1.1.3 Capvaxive vs PCV15 120
5.4.1 Stężenie immunoglobulin G (IgG) 122
5.4.2 Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych stężenia po szczepieniu między szczepionkami (GMCR) 122
5.4.2.1.1 Capvaxive vs PPSV23 122
5.4.2.1.2 Capvaxive vs PCV20 128
5.4.2.1.3 Capvaxive vs PCV15 130
5.4.2.1.4 Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive 132
5.4.2.1 Krotność wzrostu średniej geometrycznej stężenia przeciwciał IgG (GMFR) 133
5.4.2.1.1 Capvaxive vs PPSV23 133
5.4.2.1.2 Capvaxive vs PCV20 138
5.4.2.1.3 Capvaxive vs PCV15 140
5.4.2.1.4 Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive 141
5.4.2.2 Co najmniej 4-krotny wzrost stężenia przeciwciał IgG 142
5.4.2.2.1 Capvaxive vs PPSV23 142
5.4.2.2.2 Capvaxive vs PCV20 149
5.4.2.2.3 Capvaxive vs PCV15 151
5.4.3 Dodatkowa ocena immunogenności Capvaxive w badaniu *STRIDE-6* 153
5.4.3.1 Aktywność opsonofagocytarna (OPA) 153
5.4.3.1.1 Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych miana po szczepieniu między szczepionkami (GMTR) 153
5.4.3.1.1 Krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMFR) 155

5.4.3.1.1 Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał 155
5.4.3.2 Stężenia immunoglobulin G (IgG) 156
5.4.3.2.1 Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych stężenia po szczepieniu między szczepionkami (GMCR) 156
5.4.3.2.2 Krotność wzrostu średniej geometrycznej stężenia przeciwciał IgG (GMFR) 157
5.4.3.2.3 Co najmniej 4-krotny wzrost stężenia przeciwciał IgG 158
5.5 Bezpieczeństwo 160
5.5.1 Capvaxive vs PPSV23 160
5.5.1.1 AEs ogółem 160
5.5.1.1.1 Ocena AEs ogółem w poszczególnych kategoriach wiekowych 163
5.5.1.2 Przewidywane AEs 166
5.5.1.2.1 Ocena przewidywanych AE w poszczególnych kategoriach wiekowych 170
5.5.1.2.2 Kategorie czasu trwania poszczególnych przewidywanych AEs 173
5.5.1.3 Ciężkie (*serious*) AEs 179
5.5.1.4 Nieciężkie (*not including serious*) AEs 183
5.5.2 Capvaxive vs PCV20 187
5.5.2.1 AEs ogółem 187
5.5.2.2 Przewidywane AEs 188
5.5.2.1 Ciężkie (*serious*) AEs 191
5.5.2.2 Nieciężkie (*not including serious*) AEs 195
5.5.3 Capvaxive vs PCV15 196
5.5.3.1 AEs ogółem 196
5.5.3.2 Przewidywane AEs 197
5.5.3.3 Ciężkie (serious) AEs 199
5.5.3.4 Nieciężkie (not including serious) AEs 200
5.5.4 Capvaxive vs inne szczepionki przeciw pneumokokom ogółem 201
5.5.4.1 AEs ogółem 201
5.5.4.2 Przewidywane AEs 202
5.5.4.2.1 Ocena przewidywanych AEs w poszczególnych kategoriach wiekowych 203
5.5.5 Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive 208
5.5.5.1 AEs ogółem 208
5.5.5.2 Przewidywane AEs 209

5.5.5.3 Ciężkie (*serious*) AEs 210
5.5.5.4 Niecięższkie (*not including serious*) AEs 213
5.5.6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa Capvaxive w badaniu *STRIDE-6* 214
5.5.6.1 AEs ogółem 214
5.5.6.2 Przewidywane AEs 214
5.5.6.3 Ciężkie (*serious*) AEs 215
5.5.6.4 Niecięższkie (*not including serious*) AEs 216
6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego 217
7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA 219
8 Badania w toku 221
9 Wyniki 222
10 Dyskusja 238
11 Ograniczenia 247
12 Wnioski końcowe 251
13 Załączniki 252
13.1 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie 252
13.2 Wyniki metaanaliz z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* – ocena bezpieczeństwa Capvaxive vs PPSV23 277
13.2.1 AEs ogółem 277
13.2.2 Przewidywane AEs 284
13.2.3 Utrzymywanie się poszczególnych przewidywanych AEs 293
13.2.4 Ciężkie (*serious*) AEs 316
13.2.5 Niecięższkie (not including serious) AEs 318
13.3 Opis skal wykorzystanych w raporcie 325
13.3.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2) 325
13.3.2 Skala Jadad 330
13.3.3 Skala NICE 330
13.3.4 Skala NOS 331
13.3.5 Skala AMSTAR 2 334
13.4 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą 341
13.5 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa 342

13.6 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 342
13.7 Przeglądy systematyczne włączone do raportu 343
13.8 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 343
13.9 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend 344
13.10 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu 345
Wkład autorów w opracowanie raportu 383
Spis Tabel 384
Spis Wykresów 390
Piśmiennictwo 397

Wykaz skrótów

ACIP	*Advisory Committee on Immunization Practices*
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. *Adverse Events*)
AMSTAR	*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
bd.	Brak danych
CAP	Pozaszpitalne zapalenie płuc (z ang. *Community-Acquired Pneumonia*)
CDC	Centra Kontroli i Zapobiegania Chorobom (z ang. *Centers for Disease Control and Prevention*)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. *Confidence Interval*)
COVID-19	Choroba koronawirusowa 2019 (z ang. *Coronavirus Disease 2019*)
EBM	*Evidence Based Medicine*
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. *European Medicines Agency*)
EMEA	*The European Medicines Agency*
FAERS	*The FDA Adverse Event Reporting System*
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. *Food And Drug Administration*)
GMC	Średnie geometryczne stężenie immunoglobulin G ang. (*geometric mean concentration*)
GMCR	Stosunek średnich geometrycznych stężenia immunoglobulin G (z ang. *geometric mean concentrations ratio*)
GMFR	Krotność wzrostu średniej geometrycznej (z ang. *Geometric Mean Fold Rise*)
GMT	Średnia geometryczna miana przeciwciał opsonizujących (z ang. *geometric mean titres*)
GMTR	Stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał opsonizujących (ang. *geometric mean titres ratio*)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. *human immunodeficiency virus*)
HR	Hazard względny (z ang. *Hazard Ratio*)
HTA	*Health Technology Assessment*
ICP	Korelat odpornościowy ochrony (z ang. *immune correlate of protection*)
IgG	Immunoglobulina G
IPD	Inwazyjna choroba pneumokokowa (z ang. *Invasive Pneumococcal Disease*)
IQR	Rozstęp międzykwartylowy
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. *Intention To Treat*)
MD	Średnia różnica (z ang. *Mean Difference*)
MMAT	*Mixed Methods Appraisal Tool*
MOPA	Multipleksowy test opsonofagocytarny (z ang. *Multiplex Opsonophagocytic Assay*)
Capvaxive® (21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom)	w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65 r.ż. w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*

MZ	Ministerstwo Zdrowia
NACI	*National Advisory Committee on Immunization*
ND	Nie dotyczy
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. *Number Needed to Harm*)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. *Number Needed to Treat*)
NOS	*Newcastle Ottawa Scale*
NS	Nieistotne statystycznie
OPA	Aktywność opsonofagocytarna (z ang. *Opsonophagocytic Activity*)
OR	Iloraz szans (z ang. *Odds Ratio*)
PBO	placebo
PCV	Szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom (z ang. *Pneumococcal Conjugate Vaccine*)
PCV13	13-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom (z ang. *13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine*) [Prevenar 13]
PCV15	15-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom (z ang. *15-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine*)
PCV20	20-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom (z ang. *20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine*) [Prevenar 20]
PCV21	21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom (z ang. *21-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine*) [V116]
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*)
PICOS	*Population*, *intervention*, *comparison*, *results and study design*
Pn ECL	Test elektrochemiluminescencji pneumokoków (z ang. *pneumococcal electrochemiluminescence*)
PPSV	Poliwalentna szczepionka polisacharydowa przeciw pneumokokom (z ang. *Polyvalent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine*)
PPSV23	23-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom (z ang. *23-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine*)
PRAC	*The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*
PS	Przegląd systematyczny
PSO	Program Szczepień Obowiązkowych
QIV	Czterowalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie (z ang. *Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine*)
QUOROM	*Quality of Reporting of Meta-analyses*
RB	Korzyść względna (z ang. *Relative Benefit*)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. *Randomized Controlled Trial*)

Capvaxive® (21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom)	w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65 r.ż. w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*

RD	Różnica ryzyka (z ang. *Risk Difference*)
ROBINS	*Risk Of Bias In Non-randomised Studies*
RR	Ryzyko względne (z ang. *Relative Risk*)
RTG	rentgen
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. *Serious Adverse Events*)
SARS-CoV2	*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*
SD	Odchylenie standardowe (z and. *Standard Deviation*)
SE	Błąd standardowy (z ang. *Standard Error*)
SIGN	*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
STIKO	*Standing Committee on Vaccination*
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
V116+QIV→PBO vs PBO+QIV→ V116	Szczepionka V116 stosowana jednocześnie z QIV vs sekwencyjnie, po otrzymaniu QIV wcześniej niż V116
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. *World Health Organization*)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej (immunogenności) oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Capvaxive (21-walentnej szczepionki skoniugowanej przeciw pneumokokom, V116, PCV21), stosowanej w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65 r.ż.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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 oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i meta-analiz).

Do analizy skuteczności klinicznej włączano pierwotne badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja** (**P**, z ang. *population*)**:** osoby dorosłe powyżej 65 r.ż. (dopuszczano badania, które oceniały zbliżoną wiekowo populację chorych, tj. w wieku ≥50 lat lub umożliwiały ocenę w docelowej lub zbliżonej [≥50 lat] podgrupie wiekowej)
- **Interwencja** (**I**, z ang. *Intervention*): 21-walentna polisacharydowa skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom Capvaxive [V116/PCV21] stosowana zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego
- **Komparatory** (**C**, z ang. *Comparison*):
  - **13-walentna polisacharydowa skoniugowana adsorbowana szczepionka przeciw pneumokokom PCV13 Prevenar 13** – w zakresie obecnej populacji refundacyjnej, tj. u osób powyżej 65 ze zwiększonym ryzykiem choroby pneumokokowej
  - **brak szczepienia przeciw pneumokokom (+/- placebo)** – w całym zakresie wnioskowanej populacji
  - Komparatory dodatkowe obejmujące serotypy obecne w PCV13 celem poszerzonej oceny immunogenności dla każdego z seropytów wspólnych dla ocenianych szczepionek i unikatowych dla V116 oraz bezpieczeństwa:
    - 15-walentna polisacharydowa skoniugowana adsorbowana szczepionka przeciw pneumokokom PCV15 Vaxneuvance
    - 20-walentna polisacharydowa skoniugowana adsorbowana szczepionka przeciw pneumokokom PCV20 Prevenar 20
    - 23-walentna polisacharydowa szczepionka przeciw pneumokokom PPSV23 Pneumovax 23

- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych** (**O**, z ang. *Outcome*):
  - immunogenność dla każdego z seropytów wspólnych dla ocenianych szczepionek i unikatowych dla V116:
    - aktywność opsonofagocytarna (OPA, ang. *opsonophagocytic activity*):
    - stężenie swoistych dla serotypu immunoglobulin G (IgG):
  - skuteczność kliniczna
  - bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań** (**S**, z ang. *Study*): badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009*, *Moher 2009, Page 2021*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

Wyniki

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych, które spełniłby założone kryteria włączenia.

Nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie z 13-walentną skoniugowaną polisacharydową adsorbowaną szczepionką PCV13 Prevenar 13, niemniej dostępne dane umożliwiają porównanie ze szczepionkami obejmującymi co najmniej skład antygenowy tej szczepionki.

Wyniki zaprezentowane poniżej dowodzą, że produkt Capvaxive w porównaniu do innych szczepionek przeciw pneumokokom skutkuje co najmniej równoważną aktywnością opsonofagocytarną w zakresie serotypów wspólnych i wyższością w zakresie serotypów unikatowych oraz wyższością w istotnej odpowiedzi immunologicznej (co najmniej 4-krotne zwiększenie aktywności opsonofagocytarnej) w zakresie serotypów unikatowych u dorosłych, z których w większości analizowanych prób przynajmniej połowa miała 65 lat i więcej, a więc w populacji docelowej. Szczepionka ta charakteryzuje się ponadto profilem bezpieczeństwa, który jest zgodny, a w niektórych przypadkach nawet lepszy, niż w przypadku innych licencjonowanych szczepionek przeciw pneumokokom. Podobne wnioskowanie dotyczy też *stricte* podgrupy pacjentów w wieku 65+. Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Capvaxive vs inne szczepionki przeciw pneumokokom - badania z randomizacją

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono 6 badań, w których porównywano pod względem immunogenności i bezpieczeństwa szczepionkę Capvaxive w odniesieniu do innych szczepionek przeciw pneumokokom:

V116-001, *STRIDE-3*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10.* Ponadto w niniejszym opisie uwzględniono także próbę *STRIDE-5*, gdzie zestawiono dane na temat immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Capvaxive stosowanej jednocześnie z QIV (czterowalentna szczepionka przeciw grypie) lub sekwencyjnie, po jej otrzymaniu wcześniej niż Capvaxive, u pacjentów w wieku ≥50 lat.

Nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie z **13-walentną skoniugowaną polisacharydową adsorbowaną szczepionką PCV13 Prevenar 13** (zawierającą serotypy: **1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F**). Niemniej dostępne dane umożliwiają porównanie ze szczepionkami obejmującymi co najmniej skład antygenowy tej szczepionki.

Dostępne dane kliniczne umożliwiają zatem porównanie 21-walentnej skoniugowanej **szczepionki Capvaxive V116 [PCV21]** (zawierającej w swoim składzie antygeny [3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F i 35B], o których wiadomo, że przyczyniają się do patogenności pneumokoków u osób dorosłych, w tym 8 unikatowych serotypów [15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B] nieobecnych w innych obecnie zarejestrowanych szczepionkach pneumokokowych, a odgrywające istotną rolę w inwazyjnej chorobie pneumokokowej u dorosłych, skoniugowane z białkiem nośnikowym, co wywołuje odpowiedź immunologiczną zależną od limfocytów T, która jest silniejsza i trwalsza od odpowiedzi T-niezależnej) ze szczepionkami obejmującymi co najmniej skład antygenowy szczepionki PCV13 (wyróżniono serotypy występujące w Prevenar 13):

- **15-walentną polisacharydową skoniugowaną szczepionką adsorbowaną PCV15 Vaxneuvance** (**1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F**, oraz dodatkowo 22F i 33F).
- **20- walentną polisacharydową skoniugowaną szczepionką adsorbowaną PCV20 Prevenar 20/Apexxnar** (**1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F** oraz dodatkowo 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F);
- **23-walentną polisacharydową szczepionką PPSV23 Pneumovax 23** (**1**, 2, **3, 4, 5**, **6B, 7F**, 8, 9N, **9V**, 10A, 11A, 12F, **14**, 15B, 17F, **18C**, 19F, **19A**, 20, 22F, **23F**, 33F).

W czterech próbach klinicznych 21-walentną skoniugowaną szczepionkę Capvaxive porównano z **PPSV23**: *V116-001*, *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*. W badaniu *V116-001* (faza II) i *STRIDE-10* uwzględniono osoby w wieku ≥50 lat, które wcześniej nie otrzymały szczepienia PCV/PPSV. Natomiast do próby *STRIDE-9* włączano pacjentów w wieku ≥65 lat, które były Japończykami i nie otrzymały wcześniej szczepienia PCV/PPSV. Z kolei w próbie *STRIDE-6* uwzględniono osoby dorosłe w wieku ≥50 lat, ale które były wcześniej szczepione PCV/PPSV (kohorta 2). Dodatkowo w badaniu *STRIDE-6* zaprezentowano informacje dla zestawienia szczepionek Capvaxive i **PCV15** wśród pacjentów, którzy byli wcześniej szczepieni PCV/PPSV (kohorta 1), jak i osób, które otrzymały szczepionkę Capvaxive po wcześniejszym szczepieniu PCV13+PPSV23, PCV15+PPSV23, PCV15, PCV20 lub PPSV23+PCV13. W próbie *STRIDE-3* przedstawiono natomiast zestawienie szczepionek Capvaxive i **PCV20** wśród osób w wieku ≥50 lat (kohorta 1), które wcześniej nie były szczepione. Do analizy włączono także badanie *STRIDE-7*, w którym zamieszczono informacje na temat porównania Capvaxive+PBO→PCV15 z PCV15+PPSV23 w populacji osób w wieku ≥18 lat, zakażonych ludzkim wirusem niedoboru

odporności, ale uwzględniono go jedynie w ramach zbiorczej analizy bezpieczeństwa badań *STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10* w podgrupie pacjentów w wieku ≥50 lat z dokumentu *EPAR 2025*.

Wszystkie wyżej wymienione próby wchodziły w skład tzw. „*The V116 clinical program*", który analizuje immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Capvaxive w różnych populacjach osób dorosłych. Dodatkowo zidentyfikowano 2 inne badania z tego programu: *STRIDE-4* (porównanie Capvaxive z PPSV23 u osób w wieku 18-49 lat) i *STRIDE-8* (porównanie Capvaxive z PCV15+PPSV23 u osób w wieku 18-64 lat ze zwiększonym ryzykiem choroby pneumokokowej), jednak nie zostały one uwzględnione w niniejszej analizie, gdyż nie spełniły kryteriów wiekowych dotyczących poszukiwanej populacji docelowej.

Łącznie w analizowanych próbach uwzględniono 6891 pacjentów – szczepionkę Capvaxive otrzymało 4133 pacjentów, PPSV23 1462 osób (w tym 157 pacjentów z grupy PCV15+PPSV23 z badania *STRIDE-7*), PCV20 1177 pacjentów, a PCV15 276 osób (w tym 157 pacjentów z grupy PCV15+PPSV23 z badania *STRIDE-7*). Sponsorem wszystkich włączonych do analizy badań był *Merck Sharp & Dohme LLC*.

Immunogenność

Porównawcza ocena immunogenności powinna obejmować wykazanie spełnienia kryterium co najmniej równoważności aktywności opsonofagocytarnej (*non-inferiority*) w zakresie serotypów wspólnych i wyższości (*superiority*) w zakresie serotypów unikatowych oraz wyższości (*superiority*) w istotnej odpowiedzi immunologicznej (co najmniej 4-krotne zwiększenie aktywności opsonofagocytarnej) w zakresie serotypów unikatowych.

Ocena immunogenności dla każdego z serotypów wspólnych dla ocenianych szczepionek i unikatowych dla Capvaxive obejmowała:

- aktywność opsonofagocytarną (OPA, ang. *opsonophagocytic activity*), a w tym:
  - średnią geometryczną miana przeciwciał opsonizujących w 1 i 30 dniu po szczepieniu (GMT, ang. *geometric mean titres*),
  - stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał opsonizujących 30 dni po szczepieniu między szczepionkami (GMTR, ang. *geometric mean titres ratio*)
  - krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał opsonizujących 30 dni od szczepienia (GMFR, z ang. *geometric mean fold rise*)
  - odsetek pacjentów z co najmniej 4-krotnym wzrostem miana przeciwciał opsonizujących 30 dni po szczepieniu
- oraz stężenia swoistych dla serotypu immunoglobulin G (IgG), a w tym:
  - średnią geometryczną stężenia immunoglobulin G w 1 i 30 dniu po szczepieniu (GMC, ang. *geometric mean concentration*),
  - stosunek średnich geometrycznych stężenia immunoglobulin G 30 dni po szczepieniu między szczepionkami (GMCR, ang. *geometric mean concentration ratio*)

- krotność wzrostu średniej geometrycznej stężenia immunoglobulin G 30 dni od szczepienia (GMFR, z ang. *geometric mean fold rise*)
- odsetek pacjentów z co najmniej 4-krotnym wzrostem stężenia immunoglobulin G 30 dni po szczepieniu.

Capvaxive vs 23-walentna polisacharydowa szczepionka PPSV23 (*V116-001*, *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*)

Wcześniej nieszczepieni przeciw pneumokokom (*V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*)

Aktywność opsonofagocytarna (OPA) - średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek GMT 30 dni po szczepieniu między szczepionkami (GMTR). Aktywność opsonofagocytarna (OPA) to ocena funkcjonalnych przeciwciał zdolnych do opsonizacji polisacharydów otoczkowych pneumokoków celem prezentacji ich komórkom fagocytarnym, pochłonięcia, a następnie uśmiercenia. Odpowiedzi OPA uważane są za ważny immunologiczny zastępczy wskaźnik ochrony przed chorobą pneumokokową u osób dorosłych.

Aktywność opsonofagocytarna ogólnie była w badaniach porównywalna dla wszystkich serotypów wspólnych między szczepionką Capvaxive i PPSV23 oraz wyższa dla serotypów unikatowych szczepionki Capvaxive – podobnie było także w analizach wykonanych w poszczególnych podgrupach wiekowych w badaniu *V116-001* i *STRIDE-10*.

Kryterium dotyczące **co najmniej równoważności** (*non-inferiority*) między szczepionkami dla **serotypów wspólnych** było spełnione, jeśli dolna granica dwustronnego 95% CI dla szacunkowej wartości stosunku GMT (GMTR) wynosiła > 0,5. Kryterium to spełniono dla wszystkich 12 wspólnych serotypów Capvaxive i PPSV23 w ocenianych badaniach.

Kryterium **nadrzędności** (*superiority*) dla **serotypów dodatkowych w szczepionce Capvaxive** było spełnione, jeśli dolna granica dwustronnego 95% CI dla szacunkowej wartości stosunku GMT (GMTR) wynosiła: > 1,0 w próbie *V116-001* lub > 2,0 w badaniach *STRIDE-9* i *STRIDE-10*. W próbie *V116-001* hipotezę *superiority* spełniono dla wszystkich 9 serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive. Tożsame wnioskowanie wynika z oceny wykonanej w badaniach *STRIDE-9* i *STRIDE-10*, z pojedynczymi wyjątkami w przypadku analizy serotypów unikatowych dla Capvaxive (wszystkie te przypadki dotyczą jednak uproszczonych obliczeń własnych). Ogólnie **krotności wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał** w teście OPA (GMFR, ang. *geometric mean fold rise*) były porównywalne lub większe dla serotypów wspólnych między szczepionkami Capvaxive i PPSV23, a wyraźnie wyższe dla serotypów występujących tylko w składzie szczepionki Capvaxive.

Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał w teście OPA. W przypadku wszystkich serotypów powtarzających się w obu analizowanych szczepionkach nie stwierdzono istotnych różnic w częstości uzyskiwania takiej odpowiedzi bądź prawdopodobieństwo jej uzyskania było istotnie większe. Natomiast dla serotypów unikatowych dla szczepionki Capvaxive prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi było dla wszystkich z nich znamiennie, około 1-13 razy większe w odniesieniu do PPSV23.

Szczepionka Capvaxive spełnia kryterium ***superiority*** w odniesieniu do szczepionki PPSV23 dla serotypów unikatowych, jeśli różnica punktów procentowych w odsetku chorych uzyskujących

≥4-krotny wzrost odpowiedzi OPA będzie większa niż 10. Kryterium to spełniono dla prawie wszystkich serotypów unikatowych dla Capvaxive, z wyjątkiem serotypu 15C w badaniu *STRIDE-10*.

Dodatkowo ocenie poddano oczekiwaną odpowiedź krzyżową na serotyp 6C, a którą wywołuje zawarty w składzie Capvaxive serotyp 6A oraz na 15B, którą wywołuje serotyp 15C (a dokładniej zawarty w Capvaxive polisacharyd de-OAc15B o podobnej budowie do 15C). Kryteria akceptowalnej odpowiedzi krzyżowej wymagały, by dolna granica 95% CI dla odsetka pacjentów z co najmniej 4-krotnym wzrostem w OPA przekraczał 50%. W przypadku serotypu 6C akceptowalną odpowiedź krzyżową odnotowano tylko w badaniu *V116-001*, natomiast dla serotypu 15B we wszystkich 3 badaniach.

Stężenie immunoglobulin G (IgG). Oprócz oceny funkcjonalnej, w badaniach mierzono również stężenie swoistych przeciwciał klasy G skierowanych przeciwko antygenom polisacharydowym pneumokoków. Pomiar ten mierzy ilość przeciwciał (stężenie), podczas gdy OPA mierzy ich funkcję (zdolność opsonizacyjną). Wykazanie silnej odpowiedzi IgG obok dobrych wyników OPA wzmacnia ogólny dowód na immunogenność szczepionki.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC) oraz stosunek średnich geometrycznych stężenia 30 dni po szczepieniu między szczepionkami (GMCR). Wartości GMCR wskazują na porównywalne stężenie przeciwciał dla serotypów podobnych między analizowanymi szczepionkami oraz na wyższe stężenie przeciwciał dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive. Ponadto w próbie *V116-001* przyjęto, że szczepionka Capvaxive charakteryzuje się niegorszą immunogennością pod względem oceny średniej geometrycznej stężenia przeciwciał, jeśli dolna granica 95% CI GMCR jest >0,5 (jednostronne $p < 0,025$), natomiast jest bardziej immunogenna w przypadku, gdy dolna granica 95% CI GMCR jest >1,0 (jednostronne $p < 0,025$). Choć w pozostałych próbach nie sprecyzowano takich kryteriów *non-inferiority* i *superiority*, autorzy ocenili spełnienie w tych badaniach kryteriów przyjętych w badaniu *V116-001*. Ogółem można stwierdzić, że przyjęte w badaniu *V116-001* kryteria zostało w nim spełnione dla wszystkich zarówno podobnych, jak i unikatowych serotypów, tak w populacji ogólnej, jak i w wyodrębnionych kategoriach wiekowych. Podobnie było w pozostałych próbach. Wykazano, że **krotności przyrostu stężenia przeciwciał IgG** (GMFR) były porównywalne lub większe dla serotypów podobnych między szczepionkami Capvaxive i PPSV23, a wyraźnie wyższe dla serotypów występujących tylko w składzie szczepionki Capvaxive.

Co najmniej 4-krotny wzrost stężenia immunoglobulin G. W większości przypadków dla serotypów powtarzających się w obu analizowanych szczepionkach nie stwierdzono istotnych różnic w częstości uzyskiwania takiej odpowiedzi bądź prawdopodobieństwo jest uzyskania było istotnie większe – istotnie mniejsze prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi IgG dotyczyło tylko serotypu 8 w próbie *V116-001* i serotypu 17F w badaniu *STRIDE-9*. Natomiast dla serotypów unikatowych dla szczepionki Capvaxive prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi było dla wszystkich z nich znamiennie, około 1-395 razy większe w odniesieniu do PPSV23.

Wcześniej szczepieni przeciw pneumokokom (*STRIDE-6*)

Aktywność opsonofagocytarna (OPA) - średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek GMT 30 dni po szczepieniu między

szczepionkami (GMTR) ogólnie były porównywalne dla wszystkich serotypów wspólnych między szczepionką Capvaxive i PPSV23 oraz wyższe dla serotypów występujących tylko w składzie szczepionki Capvaxive. Podobnie było dla podgrupy pacjentów w wieku ≥65 lat. Kryterium dotyczące **co najmniej równoważności** (*non-inferiority*) między szczepionkami było spełnione dla wszystkich 12 serotypów wspólnych, natomiast kryterium **nadrzędności** (*superiority*) spełniono dla 7 z 9 serotypów unikatowych w szczepionce Capvaxive (obliczenia własne). **Krotności wzrostu GMT** były porównywalne lub większe dla serotypów podobnych między szczepionkami Capvaxive i PPSV23, a wyraźnie wyższe dla serotypów występujących tylko w składzie szczepionki Capvaxive.

Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał w teście OPA. W większości przypadków dla serotypów powtarzających się w obu analizowanych szczepionkach nie stwierdzono istotnych różnic w częstości uzyskiwania takiej odpowiedzi bądź prawdopodobieństwo jest uzyskania było istotnie większe. Natomiast dla serotypów unikatowych dla szczepionki Capvaxive prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi było dla prawie wszystkich z nich znamiennie, około 2-17 razy większe w odniesieniu do PPSV23. Kryterium ***superiority*** spełniono dla wszystkich serotypów unikatowych dla Capvaxive.

Stężenie immunoglobulin G (IgG). Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC) oraz stosunek średniego stężenia przeciwciał 30 dni po szczepieniu między szczepionkami (GMCR). Wartości GMCR wskazują na porównywalne stężenie przeciwciał dla serotypów podobnych między analizowanymi szczepionkami oraz na wyższe stężenie przeciwciał dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive. Podobnie, wartości GMFR były porównywalne lub większe dla serotypów podobnych między szczepionkami Capvaxive i PPSV23, a wyraźnie wyższe dla serotypów występujących tylko w składzie szczepionki Capvaxive.

Co najmniej 4-krotny wzrost stężenia immunoglobulin G. W większości przypadków dla serotypów powtarzających się w obu analizowanych szczepionkach nie stwierdzono istotnych różnic w częstości uzyskiwania takiej odpowiedzi bądź prawdopodobieństwo jest uzyskania było istotnie większe – istotnie mniejsze prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi IgG dotyczyło w badaniu *STRIDE-6* tylko serotypu 3 i 19A. Natomiast dla serotypów unikatowych dla szczepionki Capvaxive prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi było dla prawie wszystkich z nich znamiennie, około 1-144 razy większe w odniesieniu do PPSV23, z wyjątkiem serotypu 15C.

Capvaxive vs polisacharydowa skoniugowana szczepionka adsorbowana PCV20 (*STRIDE-3*)

Aktywność opsonofagocytarna (OPA) - średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek GMT 30 dni po szczepieniu między szczepionkami (GMTR). W próbie *STRIDE-3* hipotezę ***non-inferiority*** spełniono dla wszystkich 10 serotypów wspólnych między szczepionkami Capvaxive i PCV20, a hipotezę ***superiority*** dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive dla 10 z 11 serotypów (kryteriów nie spełniono w przypadku serotypu 15C). Podobnie było także w podgrupach pacjentów bez czynników ryzyka, z jednym czynnikiem ryzyka i z ≥2 czynnikami ryzyka, a także pacjentów w wieku ≥60 lat. **Krotności wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał** w teście OPA (GMFR) były porównywalne lub większe dla serotypów podobnych między szczepionkami Capvaxive i PCV20, a widocznie wyższe dla

serotypów występujących tylko w składzie szczepionki Capvaxive.

Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał w teście OPA. W większości przypadków dla serotypów powtarzających się w obu analizowanych szczepionkach nie stwierdzono istotnych różnic w częstości uzyskiwania takiej odpowiedzi bądź prawdopodobieństwo jest uzyskania było istotnie większe (dla serotypów 3, 7F, 8, 11A i 33F). Tylko dla serotypu 19A ≥4-krotny wzrost odpowiedzi OPA był istotnie większy po szczepieniu PCV20. Natomiast dla serotypów unikatowych dla szczepionki Capvaxive prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi było dla każdego z nich znamiennie, około 1-13 razy większe w odniesieniu do PCV20. Kryterium ***superiority*** zostało spełnione dla wszystkich serotypów unikatowych szczepionki Capvaxive, z wyjątkiem 15C.

Stężenie immunoglobulin G (IgG). Wartości **GMCR** wskazują na porównywalne stężenie przeciwciał dla serotypów podobnych między analizowanymi szczepionkami oraz na wyższe stężenie przeciwciał dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive. Podobnie, wartości **GMFR** były porównywalne lub większe dla serotypów podobnych między szczepionkami Capvaxive i PCV20, a widocznie wyższe dla serotypów występujących tylko w składzie szczepionki Capvaxive.

Co najmniej 4-krotny wzrost stężenia immunoglobulin G. W większości przypadków dla serotypów powtarzających się w obu analizowanych szczepionkach nie stwierdzono istotnych różnic w częstości uzyskiwania takiej odpowiedzi bądź prawdopodobieństwo jest uzyskania było istotnie większe (dla serotypów 3, 8, 11A i 33F). Tylko dla serotypu 6A i 19A ≥4-krotny wzrost odpowiedzi IgG był istotnie częstszy po szczepieniu PCV20. Natomiast dla serotypów unikatowych dla szczepionki Capvaxive prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi było dla każdego z nich znamiennie, około 1-58 razy większe w odniesieniu do PCV20.

Capvaxive vs polisacharydowa skoniugowana szczepionka adsorbowana PCV15 (*STRIDE-6*)

Aktywność opsonofagocytarna (OPA). Wartości **GMTR** wskazują, że aktywność opsonofagocytarna była ogólnie porównywalna dla wszystkich serotypów wspólnych między szczepionką Capvaxive i PCV15 oraz wyższa dla serotypów unikatowych szczepionki Capvaxive. Wyniki w populacji ≥65 lat były zgodne z rezultatami w populacji ogólnej. Kryterium ***non-inferiority*** spełniono dla wszystkich 6 wspólnych serotypów, a kryterium ***superiority*** dla 14 z 15 serotypów unikatowych dla Capvaxive (z wyjątkiem 9N). Wykazano, że wartości **GMFR** w teście OPA były porównywalne lub większe dla serotypów podobnych między analizowanymi szczepionkami i wyraźnie wyższe dla serotypów występujących tylko w składzie szczepionki Capvaxive.

Co najmniej4-krotny wzrost miana przeciwciał w teście OPA. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości uzyskiwania takiej odpowiedzi dla serotypów podobnych między analizowanymi szczepionkami, natomiast dla serotypów unikatowych dla szczepionki Capvaxive prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi było istotnie, około 2-19 razy większe w odniesieniu do PCV15. Kryterium ***superiority*** spełniono dla wszystkich serotypów unikatowych dla szczepionki Capvaxive.

Stężenie immunoglobulin G (IgG). Wartości **GMCR** wskazują na porównywalne stężenie przeciwciał dla serotypów podobnych między analizowanymi szczepionkami oraz na wyższe stężenie przeciwciał dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive. Podobnie,

wartości GMFR były porównywalne lub większe dla serotypów podobnych między analizowanymi szczepionkami i wyraźnie wyższe dla serotypów unikatowych szczepionki Capvaxive.

Co najmniej 4-krotny wzrost stężenia immunoglobulin G. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości uzyskiwania takiej odpowiedzi dla większości serotypów podobnych między analizowanymi szczepionkami (z wyjątkiem serotypu 19A, która była istotnie częstsza po szczepieniu PCV15), natomiast dla serotypów unikatowych dla szczepionki Capvaxive prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi było istotnie, około 4-201 razy większe w odniesieniu do PCV15.

Ocena sekwencji szczepień Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive (*STRIDE-5*)

Aktywność opsonofagocytarna (OPA). Wartości GMTR wskazują, że aktywność opsonofagocytarna była ogólnie porównywalna między wyróżnionymi schematami szczepienia dla wszystkich serotypów występujących w szczepionce Capvaxive i dla prawie wszystkich z nich spełniono przyjęte kryteria *non-inferiority* (nie zostało ono spełnione jedynie dla serotypu 23B). Wartości GMFR były porównywalne między wyróżnionymi w próbie schematami szczepienia.

Stężenie immunoglobulin G (IgG). Wartości GMCR wskazują na porównywalne stężenie przeciwciał dla poszczególnych serotypów między analizowanymi schematami. Podobnie wartości GMFR były porównywalne między Capvaxive+QIV→PBO i PBO+QIV→ Capvaxive.

Dodatkowa ocena immunogenności Capvaxive w badaniu *STRIDE-6*

Wcześniej szczepieni przeciw pneumokokom

W próbie *STRIDE-6* poza porównaniem Capvaxive z PPSV23 (po szczepieniu PCV13 ≥1 rok wcześniej) i Capvaxive z PCV15 (po szczepieniu PPSV23 ≥1 rok wcześniej) wyróżniono jeszcze grupę, która otrzymywała Capvaxive (kohorta 3 badania), a ≥1 rok wcześniej była szczepiona PCV13+PPSV23, PCV15+PPSV23, PCV15, PCV20 lub PPSV23+PCV13.

Odnotowane wyniki w poszczególnych punktach końcowych wskazują na immunogenność szczepionki Capvaxive i są zgodne z rezultatami dotyczącymi analizowanej szczepionki odnotowanymi w pozostałych zestawieniach tej próby. Podobnie było dla punktów końcowych ocenionych w podgrupie osób w wieku ≥65 lat.

Bezpieczeństwo

Capvaxive vs 23-walentna polisacharydowa szczepionka PPSV23 (*V116-001*, *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*)

Wcześniej nieszczepieni przeciw pneumokokom (*V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*)

AEs ogółem. W większości przypadków nie stwierdzono istotnych różnic między Capvaxive, a PPSV23, z wyjątkiem znamiennie większego ryzyka pojawienia się jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji w badaniach *V116-001* i *STRIDE-10* (odpowiednio RR = 1,26 [95% CI: 1,04; 1,52), NNH = 8 [95% CI: 4; 203], p = 0,0378 i RR = 0,80 [95% CI: 0,65; 0,99), NNH = 8 [95% CI: 4; 203], p = 0,0378), jakichkolwiek AEs związanych z podaną szczepionką w badaniach *V116-001* i *STRIDE-10* (odpowiednio RR = 1,22 [95% CI: 1,04; 1,42), NNH = 10 [95% CI: 6; 41], p = 0,0129 i RR = 1,12 [95% CI: 1,01; 1,24), NNH = 18 [95% CI: 10; 170], p = 0,0293) oraz jakichkolwiek zdarzeń w miejscu iniekcji, związanych z podaną szczepionką w badaniach

V116-001 i *STRIDE-10* (odpowiednio RR = 1,26 [95% CI: 1,04; 1,52), NNH = 10 [95% CI: 6; 50], p = 0,0171 i RR = 1,20 [95% CI: 1,06; 1,35), NNH = 14 [95% CI: 8; 40], p = 0,0034). W żadnej z prób nie stwierdzono ani jednego przypadku jakichkolwiek ciężkich AEs związanych z podaną szczepionką. Przeprowadzone metaanalizy z wykorzystaniem danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* wskazały jednak na brak istotnych różnic między analizowanymi szczepionkami odnośnie wszystkich rozpatrywanych kategorii zdarzeń niepożądanych ogółem.

Dodatkowo w badaniu *STRIDE-10* odnaleziono informacje na temat występowania przewidywanych AEs w podziale na 3 kategorie wiekowe (50-64 lat, 65-74 lat i ≥75 lat), a w oparciu o przedstawione dane obliczono także ich częstość w populacji docelowej dla niniejszego raportu, a więc w wieku ≥65 lat. Tylko w podgrupie pacjentów w wieku 50-64 lat odnotowano istotnie różnice w częstości występowania jakichkolwiek AEs w miejscu iniekcji (RR = 1,22 [95% CI: 1,04; 1,42], NNH = 11 [95% CI: 6; 46], p = 0,0121), jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z podaną szczepionką (RR = 1,15 [95% CI: 1,01; 1,30], NNH = 13 [95% CI: 7; 192], p = 0,0372) i jakichkolwiek AEs w miejscu iniekcji, związanych z podaną szczepionką (RR = 1,21 [95% CI: 1,04; 1,41], NNH = 11 [95% CI: 6; 53], p = 0,0150), które były istotnie częstsze po szczepieniu Capvaxive w odniesieniu do PPSV23. W przypadku pozostałych kategorii wiekowych, w tym także docelowej dla niniejszego raportu, czyli osób w wieku ≥65 lat, dla żadnej z ocenianych kategorii AEs ogółem nie odnotowano znamiennych różnic między Capvaxive i PPSV23.

Przewidywane (*solicited*) AEs. W większości przypadków nie stwierdzono istotnych różnic między Capvaxive, a PPSV23, z wyjątkiem istotniej mniejszej częstości przewidywanego bólu w miejscu wstrzyknięcia odpowiednio w próbie *STRIDE-9* ([redacted]) oraz znamiennie większego ryzyka pojawienia się jakichkolwiek przewidywanych AEs oraz bólu w miejscu iniekcji w badaniu *V116-001*, odpowiednio RR = 1,20 (95% CI: 1,03; 1,40), NNH = 10 (95% CI: 6; 61), p = 0,0209 i RR = 1,23 (95% CI: 1,00; 1,51), NNH = 12 (95% CI: 6; 934), p = 0,0493. Przeprowadzone metaanalizy z wykorzystaniem danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* wskazały jednak na brak istotnych różnic między analizowanymi szczepionkami odnośnie każdego rozpatrywanego przewidywanego AEs.

Dodatkowo w badaniu *STRIDE-10* odnaleziono informacje na temat występowania przewidywanych AEs w podziale na 3 kategorie wiekowe (50-64 lat, 65-74 lat i ≥75 lat), a w oparciu o przedstawione dane obliczono także ich częstość w populacji docelowej dla niniejszego raportu, a więc w wieku ≥65 lat. Jedynie w podgrupie pacjentów w wieku 50-64 lat odnotowano istotnie różnice w częstości występowania przewidywanych AEs w miejscu iniekcji (RR = 1,18 [95% CI: 1,01; 1,37], NNH = 13 [95% CI: 7; 235], p = 0,0397), bólu w miejscu iniekcji (RR = 1,22 [95% CI: 1,03; 1,43], NNH = 12 [95% CI: 7; 62], p = 0,0182) i przewidywanych zdarzeń niepożądanych ogólnoustrojowych (RR = 1,52 [95% CI: 1,23; 1,87], NNH = 7 [95% CI: 5; 14], p = 0,0001), których ryzyko wystąpienia było znamiennie większe po szczepieniu Capvaxive w odniesieniu do PPSV23. W przypadku pozostałych kategorii wiekowych, w tym także docelowej dla niniejszego raportu, czyli osób w wieku ≥65 lat, dla większości ocenianych przewidywanych AEs nie odnotowano znamiennych różnic między Capvaxive i PPSV23, tylko ból mięśni występował istotnie rzadziej po szczepieniu

Capvaxive w porównaniu do szczepienia PPSV23, RR = 0,43 (95% CI: 0,20; 0,93), NNT = 28 (95% CI: 15; 222), p = 0,0313 wśród osób w wieku 65-74 lat i RR = 0,50 (95% CI: 0,25; 0,99), NNT = 34 (95% CI: 18; 870), p = 0,0470 wśród osób w wieku ≥65 lat.

Odnalezione informacje na temat odsetka chorych z danym czasem trwania poszczególnych przewidywanych AEs wskazywały, że istotne różnice między Capvaxive, a PPSV23 na niekorzyść Capvaxive dotyczyły bólu występującego maksymalnie 3 dni w badaniu *STRIDE-10* (RR = 1,20 [95% CI: 1,04; 1,39], NNH = 17 [95% CI: 10; 80], p = 0,0132) i zmęczenia występującego do 3 dni w próbie *V116-001* (RR = 1,64 [95% CI: 1,03; 2,61), NNH = 16 [95% CI: 9; 210], p = 0,0339). Przeprowadzone metaanalizy z wykorzystaniem danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* wskazały jednak na brak istotnych różnic między analizowanymi szczepionkami odnośnie wszystkich rozpatrywanych kategorii czasu trwania poszczególnych przewidywanych AEs.

Nie stwierdzono istotnych różnic między Capvaxive, a PPSV23 w analizie poszczególnych **ciężkich zdarzeń niepożądanych** (tak w pojedynczych próbach, jak w metaanalizach badań *V116-001* i *STRIDE-10*). W przypadku **niecięż-kich AEs** Istotne różnice na niekorzyść Capvaxive odnotowano w badaniu *V116-001* dla jakichkolwiek nie-SAEs, zmęczenia oraz bólu w miejsca wstrzyknięcia (odpowiednio RR = 1,20 [95% CI: 1,03; 1,39], NNH = 10 [95% CI: 6, 60], p = 0,0205, RR = 1,56 [95% CI: 1,04; 2,35], NNH = 15 [95% CI: 8, 140], p = 0,0321 i RR = 1,23 [95% CI: 1,00; 1,51], NNH = 12 [95% CI: 6, 934], p = 0,0493) i w próbie *STRIDE-10* dla bólu w miejscu wstrzyknięcia (odpowiednio RR = 1,16 [95% CI: 1,01; 1,32], NNH = 19 [95% CI: 10, 176], p = 0,0294). Z kolei ryzyko ból w miejscu iniekcji w badaniu *STRIDE-9* było znamiennie niższe po szczepieniu Capvaxive, RR = 0,74 (95% CI: 0,56; 0,98), NNT = 11 (95% CI: 6; 125), p = 0,0344. Przeprowadzone metaanalizy z wykorzystaniem danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* wskazały jednak na brak istotnych różnic między analizowanymi szczepionkami odnośnie wszystkich rozpatrywanych nie-SAEs.

Wcześniej szczepieni przeciw pneumokokom (*STRIDE-6*)

AEs ogółem. W większości przypadków nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi szczepionkami istotniej mniejszej częstości występowania jakichkolwiek AEs (RR = 0,80 [95% CI: 0,65; 0,99), NNT = 8 [95% CI: 4; 203], p = 0,0378).

Przewidywane (*solicited*) AEs. W większości AEs tego typu nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi szczepionkami, z wyjątkiem istotniej mniejszej częstości przewidywanego obrzęku w miejscu wstrzyknięcia, RR = 0,28 (95% CI: 0,12; 0,64), NNT = 9 (95% CI: 5; 30), p = 0,0026.

Istotne różnice odnośnie czasu trwania poszczególnych przewidywanych AEs, zarówno miejscowych, jak i ogólnoustrojowych na korzyść Capvaxive dotyczyły rumienia w miejscu iniekcji utrzymującego się w okresie > 5 i ≤ 10 dni po szczepieniu (RR = 0,40 [95% CI: 0,32; 0,49], NNT = 2 [95% CI: 2; 3], p < 0,0001) i obrzęku w miejscu iniekcji, który występował maksymalnie 3 dni (RR = 0,26 [95% CI: 0,11; 0,64], NNT = 9 [95% CI: 6; 33], p = 0,0030).

Nie stwierdzono istotnych różnic między Capvaxive, a PCV15 w analizie poszczególnych **ciężkich zdarzeń niepożądanych**. Natomiast znamienne różnice na korzyść Capvaxive w ocenie

nieciężkich AEs dotyczyły tylko obrzęku w miejscu wstrzyknięcia, RR = 0,28 (95% CI: 0,12; 0,64), NNT = 9 (95% CI: 5; 30), p = 0,0026.

Capvaxive vs polisacharydowa skoniugowana szczepionka adsorbowana PCV20 (*STRIDE-3*)

Wcześniej nieszczepieni przeciw pneumokokom

Na podstawie danych z próbie *STRIDE-3* wykazano, że ryzyko wystąpienia **jakichkolwiek AEs**, jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji, jakichkolwiek AES związanych z podaną szczepionką oraz jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji, związanych z podaną szczepionką jest istotnie mniejsze po szczepieniu Capvaxive w odniesieniu do szczepienia PCV20, odpowiednio RR = 0,88 (95% CI: 0,82; 0,94), NNT = 13 (95% CI: 9; 24), p < 0,0001, [redacted], RR = 0,85 (95% CI: 0,79; 0,91), NNT = 11 (95% CI: 8; 20), p < 0,0001 i [redacted].

Z kolei w większości poszczególnych **przewidywanych (*solicited*) AEs** nie odnotowano istotnych różnic między tymi szczepionkami, ale jakiekolwiek przewidywane zdarzenia niepożądane i takie AEs w miejscu iniekcji, a także ból i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia występowały istotnie rzadziej po szczepieniu Capvaxive, odpowiednio: RR = 0,85 (95% CI: 0,79; 0,91), NNT = 11 (95% CI: 8; 19), p < 0,0001, RR = 0,77 (95% CI: 0,71; 0,84), NNT = 9 (95% CI: 7; 13), p < 0,0001, RR = 0,76 (95% CI: 0,70; 0,83), NNT = 9 (95% CI: 7; 13), p < 0,0001 i RR = 0,72 (95% CI: 0,54; 0,97), NNT = 44 (95% CI: 23; 450), p = 0,0311. W ocenie przewidywanych zdarzeń niepożądanych w ≥3. stopniu nasilenia nie stwierdzono znamiennych różnic między analizowanymi szczepionkami. W ocenie odsetka chorych z poszczególnym czasem trwania przewidywanych AEs wykazano natomiast, że istotne różnice na korzyść Capvaxive dotyczyły jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, które utrzymywały się do 3 dni i bólu występujące do 3 dni, odpowiednio RR = 0,84 [95% CI: 0,77; 0,92), NNT = 13 [95% CI: 9; 26], p = 0,0001 i RR = 0,75 [95% CI: 0,68; 0,83), NNT = 9 [95% CI: 7; 14], p < 0,0001.

W analizie **ciężkich AEs** nie odnotowano znamiennych różnic między Capvaxive, a PCV20. Natomiast w ocenie **nieciężkich zdarzeń niepożądanych** stwierdzono, że ryzyko wystąpienia jakiekolwiek AEs tego typu oraz przypadku bólu w miejscu wstrzyknięcia była znamiennie niższa po szczepieniu Capvaxive w odniesieniu do PCV20, odpowiednio RR = 0,85 (95% CI: 0,79; 0,91), NNT = 11 (95% CI: 8; 20), p < 0,0001 i RR = 0,77 (95% CI: 0,71; 0,85), NNT = 9 (95% CI: 7; 13), p < 0,0001.

Capvaxive vs polisacharydowa skoniugowana szczepionka adsorbowana PCV15 (*STRIDE-6*)

Wcześniej szczepieni przeciw pneumokokom

W ramach powyższego porównania w oparciu o dane z badania *STRIDE-6* w większości przypadków **ogólnych kategorii AEs** nie odnotowano znamiennych różnic, z wyjątkiem istotniej mniejszej częstości występowania jakichkolwiek AEs, RR = 0,80 (95% CI: 0,67; 0,96), NNT = 8 (95% CI: 5; 51), p = 0,0183.

Z kolei dla żadnego z ocenianych **przewidywanych (*solicited*) zdarzeń niepożądanych** (tak miejscowych, jak i ogólnoustrojowych) ryzyko ich występowania nie różniło się znamiennie między Capvaxive, a PCV15. Brak różnic dotyczył też wszystkich kategorii czasu ich trwania.

Także w przypadku poszczególnych **ciężkich**, jak i **nieciężkich zdarzeń niepożądanych** nie

stwierdzono istotnych różnic między Capvaxive, a PCV15.

Capvaxive vs inne szczepionki przeciw pneumokokom ogółem

Wcześniej szczepieni i nieszczepieni przeciw pneumokokom

W dokumencie *EPAR 2025* odnaleziono dodatkowo informacje na temat zestawienia szczepionki Capvaxive z innymi szczepionkami przeciw pneumokokom ogółem, które określono mianem grupy kontrolnej. W jej skład wchodziły osoby: szczepione PCV20 w badaniu *STRIDE-3*, szczepione PCV15 i PPSV23 w próbie *STRIDE-6*, szczepione PCV15 i PPSV23 w badaniu *STRIDE-7* oraz szczepione PPSV23 w próbie *STRIDE-10*. W przypadku próby *STRIDE-5* uwzględniono tylko pacjentów z grupy PBO+QIV→ Capvaxive wśród innych osób z pozostałych badań otrzymujących Capvaxive. Nie zastosowano podziału na osoby wcześniej szczepione i nieszczepione.

W większości wypadków **AEs ogółem** nie stwierdzono istotnych różnic między Capvaxive, a grupą kontrolną, jedynie ryzyko wystąpienia jakichkolwiek AEs i jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z podaną szczepionką (obu w okresie do 30 dni) był znamiennie niższe po szczepieniu Capvaxive, odpowiednio RR = 0,91 (95% CI: 0,87; 0,96), NNT = 19 (95% CI: 13; 37), p < 0,0001 i RR = 0,91 (95% CI: 0,87; 0,96), NNT = 21 (95% CI: 14; 49), p = 0,0006.

W analizie **przewidywanych zdarzeń niepożądanych**, w większości ich częstość nie różniła się znamiennie między Capvaxive, a kontrolą. Jedynie dla jakichkolwiek przewidywanych AEs, takich zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji ogółem, jak i ból w miejscu iniekcji, ryzyko ich wystąpienia było istotnie niższe po szczepieniu Capvaxive, odpowiednio RR = 0,90 (95% CI: 0,85; 0,94), NNT = 18 (95% CI: 12; 33), p < 0,0001, RR = 0,88 (95% CI: 0,83; 0,94), NNT = 19 (95% CI: 13; 36), p < 0,0001 i RR = 0,89 (95% CI: 0,83; 0,95), NNT = 20 (95% CI: 13; 43), p = 0,0002.

W dokumencie *EPAR 2025* odnaleziono również dane na temat częstości przewidywanych AEs w podziale na 4 kategorie wiekowe (50-64 lat, 65-74 lat, 75-84 lat i ≥85 lat). Dodatkowo na podstawie zaprezentowanych danych obliczono również częstość występowania poszczególnych zdarzeń ogółem w populacji docelowej dla niniejszego raportu, a więc w wieku ≥65 lat.

W grupach wiekowych 75-84 lat i ≥85 lat nie odnotowano istotnych różnic między Capvaxive, a pozostałymi szczepionkami przeciwko pneumokokom w częstości występowania poszczególnych przewidywanych AEs. Z kolei wśród pacjentów w wieku 50-64 lat istotnie rzadziej występowały jakiekolwiek przewidywane zdarzenia niepożądane (RR = 0,89 [95% CI: 0,83; 0,95], NNT = 15 [95% CI: 10; 32], p = 0,0004), takich zdarzeń w miejscu iniekcji (RR = 0,87 [95% CI: 0,81; 0,94], NNT = 14 [95% CI: 9; 30], p = 0,0003) i bólu w miejscu iniekcji (RR = 0,89 [95% CI: 0,83; 0,97], NNT = 18 [95% CI: 11; 56], p = 0,0044), a w podgrupie wiekowej 65-74 lat tylko dla jakiekolwiek przewidywanych AEs (RR = 0,91 [95% CI: 0,83; 0,99], NNT = 22 [95% CI: 12; 227], p = 0,0295).

W populacji docelowej dla niniejszego raportu, a więc osób w wieku ≥65 lat, w większości przypadków **przewidywanych AEs** nie odnotowano znamiennych różnic między Capvaxive, a grupą kontrolną. Jedynie jakiekolwiek przewidywane zdarzenia niepożądane pojawiały się znamiennie rzadziej po szczepieniu Capvaxive, RR = 0,92 (95% CI: 0,84; 0,99), NNT = 25 (95% CI: 13; 265), p = 0,0311.

Ocena sekwencji szczepień Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive (*STRIDE-5*)

Wcześniej nieszczepieni przeciw pneumokokom

W badaniu *STRIDE-5* nie odnotowano istotnych różnic między dwoma wyróżnionymi schematami szczepienia pod względem częstości występowania **poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych ogółem**, w tym jakichkolwiek (zarówno ogółem, jak i w miejscu iniekcji czy ogólnoustrojowych), związanych z podaną szczepionką, jak i ciężkich, a także zgonów i przerwania podawania szczepionki z powodu różnych typów AEs.

Także częstość występowania poszczególnych **przewidywanych (*solicited*) zdarzeń niepożądanych**, tak miejscowych, jak i ogólnoustrojowych, była podobna między wyróżnionymi grupami. Podano, że [redacted]

W przypadku poszczególnych **ciężkich**, jak i **nieciężkich zdarzeń niepożądanych** nie stwierdzono istotnych różnic między Capvaxive+QIV→PBO i PBO+QIV→ Capvaxive.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa Capvaxive w badaniu *STRIDE-6*

Wcześniej szczepieni przeciw pneumokokom

W próbie *STRIDE-6* poza porównaniem Capvaxive z PPSV23 (po szczepieniu PCV13 ≥1 rok wcześniej) i Capvaxive z PCV15 (po szczepieniu PPSV23 ≥1 rok wcześniej) wyróżniono jeszcze grupę, która otrzymywała Capvaxive (kohorta 3 badania), a ≥1 rok wcześniej była szczepiona PCV13+PPSV23, PCV15+PPSV23, PCV15, PCV20 lub PPSV23+PCV13.

Odsetek poszczególnych kategorii **AEs ogółem**, jak i **przewidywanych zdarzeń niepożądanych** po szczepieniu Capvaxive w kohorcie 3 badania *STRIDE-6* był porównywalny do tego odsetka w grupach Capvaxive z pozostałych kohort tej próby. Jakiekolwiek AEs wystąpiły u nieco ponad połowy chorych, z czego więcej było zdarzeń w miejscu iniekcji niż ogólnoustrojowych. Nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego (*serious*) zdarzenia niepożądanego związanego z podaną szczepionką ani zgonu. Najczęstszych przewidywanym AEs w miejscu iniekcji był ból (43,8%), a w przypadku ogólnoustrojowych takich AEs zmęczenie (21,9%). Po szczepieniu Capvaxive w kohorcie 3 badania *STRIDE-6* odnotowano tylko dwa **ciężkie zdarzenia niepożądane** – kamicę żółciową i zakażenia układu moczowego. **Nieciężkie AEs** stwierdzono u 48,57% osób.

Wnioski

Celem profilaktyki zakażeń pneumokokowych u osób powyżej 65. roku życia, u których przebieg inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) i zapalenia płuc jest najcięższy, jest uniknięcie dzięki uodparnianiu czynnemu ich najpoważniejszych konsekwencji, czyli hospitalizacji i zgonu. W Polsce odnotowuje się wyraźny wzrost obciążenia opisywaną chorobą w ostatnich latach. Dane wskazują, że dotyczy to zwłaszcza grupy wiekowej 65+. Dla tych osób, ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej, aktualnie jest dostępna i objęta refundacją jedynie 13-walentna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom.

Produkt leczniczy Capvaxive to 21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom, szeroko rekomendowana przez wszystkie

wiodące organizacje zdrowotne, która zapewnia ochronę przed serotypami, które są głównymi przyczynami zachorowań na IChP w populacji dorosłych osób powyżej 65. roku życia. Co więcej, zawiera ona osiem serotypów, które nie są obecne w żadnej innej zarejestrowanej szczepionce, a dwa z nich (16F i 15A) są w dodatku uznawane za powodujące największą liczbę zgonów wśród pacjentów w wieku ≥65 lat. W wiarygodnych badaniach z randomizacją wykazano, że zarówno u osób wcześniej nieszczepionych, jak i takich, które już otrzymały wcześniej inną szczepionkę przeciw pneumokokom, podanie produktu Capvaxive w porównaniu do innych szczepionek przeciw pneumokokom skutkuje co najmniej równoważną aktywnością opsonofagocytarną w zakresie serotypów wspólnych i wyższością w zakresie serotypów unikatowych oraz wyższością w istotnej odpowiedzi immunologicznej (co najmniej 4-krotne zwiększenie aktywności opsonofagocytarnej) w zakresie serotypów unikatowych u dorosłych, z których w większości analizowanych prób przynajmniej połowa miała 65 lat i więcej, a więc w populacji docelowej analizowanej w niniejszym raporcie. Zgodnie z zaprezentowanymi wynikami badań szczepionka ta charakteryzuje się ponadto profilem bezpieczeństwa, który jest zgodny, a w niektórych przypadkach nawet lepszy, niż w przypadku innych licencjonowanych szczepionek przeciw pneumokokom. Podobne wnioskowanie na podstawie odnalezionych prób dotyczy też *stricte* podgrupy pacjentów w wieku 65+. Refundacja szczepionki o szerszym pokryciu serotypowym, dostosowanym do serotypów odpowiedzialnych za inwazyjną chorobę pneumokokową i zapalenia płuc w populacji osób starszych, stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby zdrowotne. Zwłaszcza, że w związku z postępującym starzeniem się społeczeństwa polskiego, a co za tym idzie, zwiększaniem się populacji z czynnikami ryzyka IChP, obciążenie kliniczne i ekonomiczne pneumokokowymi zapaleniem płuc będzie systematycznie wzrastać.

ANALIZA KLINICZNA

1 Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej (immunogenności) oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Capvaxive (21-walentnej szczepionki skoniugowanej przeciw pneumokokom, V116, PCV21), stosowanej w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65 r.ż. Szczepionka Capvaxive (zawiera w swoim składzie antygeny [3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F i 35B], o których wiadomo, że przyczyniają się do patogenności pneumokoków u osób dorosłych, w tym 8 unikatowych serotypów [15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B] nieobecnych w innych obecnie zarejestrowanych szczepionkach pneumokokowych. Szczepionka Capvaxive w 2024 r. pokrywała 81,6% serotypów odpowiedzialnych za zgony w populacji docelowej, podczas gdy refundowana szczepionka PCV13 jedynie 51,0%.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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 (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.5 (*Higgins 2024*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (Ł.K., P.K.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 10.06.2025 r.):

- Canadian Immunization Conference: 2022-2024;
- International Vaccines Congress: 2022-2024;
- Infectious Diseases Week: 2022-2024;
- International Congress on Infectious Diseases: 2022 i 2024;
- Congress of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2025;
- ISPOR Annual European Congress: 2025.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii

wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	V116[all]
2	capvaxive[all]
3	pcv21[all]
4	"21 valent" AND pneumococcal vaccine
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	v116 AND [embase]/lim
2	capvaxive AND [embase]/lim
3	pcv21 AND [embase]/lim
4	'21 valent' AND pneumococcal AND vaccine AND [embase]/lim
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	V116
2	Capvaxive
3	pcv21

Nr	Kwerendy
4	"21 valent" AND pneumococcal vaccine
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4

Wyszukiwanie przeprowadzono do 26.06.2025 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Capvaxive 2025*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie szczepionki Capvaxive z wybranym komparatorem. W pierwszej kolejności włączono badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia. W przypadku braku takich badań, założono rozszerzania kryteriów kwalifikacji, tak aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej.

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (**P.** z ang. *Population*)	• osoby dorosłe powyżej 65 r.ż. (dopuszczano badania, które oceniały zbliżoną wiekowo populację chorych, tj. w wieku ≥50 lat lub umożliwiały ocenę w docelowej lub zbliżonej [≥50 lat] podgrupie wiekowej)	• dzieci i młodzież • osoby dorosłe <50 r.ż.
Interwencja (**I.** z ang. *Intervention*)	• 21-walentna polisacharydowa skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom Capvaxive [V116/PCV21] stosowana zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego	• publikacje opisujące szczepionki o innej nazwie handlowej lub z brakiem możliwości określania rodzaju szczepionki
Komparatory (**C.** z ang. *Comparison*)	• **13-walentna polisacharydowa skoniugowana adsorbowana szczepionka przeciw pneumokokom PCV13 Prevenar 13** – w zakresie obecnej populacji refundacyjnej, tj. u osób powyżej 65 ze zwiększonym ryzykiem choroby pneumokokowej • **brak szczepienia przeciw pneumokokom** (+/- placebo) – w całym zakresie wnioskowanej populacji Komparatory dodatkowe obejmujące serotypy obecne w PCV13 celem poszerzonej oceny immunogenności dla każdego z seropytów wspólnych dla ocenianych szczepionek i unikatowych dla Capvaxive oraz bezpieczeństwa:	• publikacje opisujące szczepionki o innej nazwie handlowej lub z brakiem możliwości określania rodzaju szczepionki • stosowane niezgodnie z charakterystyką produktu leczniczego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• 15-walentna polisacharydowa skoniugowana adsorbowana szczepionka przeciw pneumokokom PCV15 Vaxneuvance • 20- walentna polisacharydowa skoniugowana adsorbowana szczepionka przeciw pneumokokom PCV20 Prevenar 20/Apexxnar • 23-walentna polisacharydowa szczepionka przeciw pneumokokom PPSV23 Pneumovax 23	
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. *Outcomes*)	• immunogenność dla każdego z seropytów wspólnych dla ocenianych szczepionek i unikatowych dla Capvaxive: ▪ aktywność opsonofagocytarna (OPA, ang. *opsonophagocytic activity*): – średnia geometryczna miana przeciwciał opsonizujących w 1 i 30 dniu po szczepieniu (GMT, ang. *geometric mean titres*), – stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał opsonizujących 30 dni po szczepieniu między szczepionkami (GMTR, ang. *geometric mean titres ratio*) – krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał opsonizujących 30 dni od szczepienia (GMFR, z ang. *geometric mean fold rise*) – odsetek pacjentów z co najmniej 4-krotnym wzrostem miana przeciwciał opsonizujących 30 dni po szczepieniu – w zakresie każdego z serotypów aktywność opsonofagocytarna i stężenie przeciwciał IgG, istotna odpowiedź immunologiczna ▪ stężenie swoistych dla serotypu immunoglobulin G (IgG): – średnia geometryczna stężenia immunoglobulin G w 1 i 30 dniu po szczepieniu (GMC, ang. *geometric mean concentration*), – stosunek średnich geometrycznych stężenia immunoglobulin G 30 dni po szczepieniu między szczepionkami (GMCR, ang. *geometric mean concentrations ratio*) – krotność wzrostu średniej geometrycznej stężenia immunoglobulin G 30 dni od szczepienia (GMFR, z ang. *geometric mean fold rise*) – odsetek pacjentów z co najmniej 4-krotnym wzrostem stężenia immunoglobulin G 30 dni po szczepieniu. • skuteczność kliniczna	• parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie od-noszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• bezpieczeństwo	
Rodzaj włączonych badań (S. z ang *Study design*)	• badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i post-marketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo	• badania wczesnej I fazy • badania *in vitro*, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne • opisy przypadków, serie przypadków • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009*, *Moher 2009, Page 2021*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
    - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
    - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
    - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa szczepionki Capvaxive, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009*, *Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały produkt leczniczy Capvaxive (21-walentną szczepionkę skoniugowaną przeciw pneumokokom) w docelowej populacji. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (Ł.K., P.K.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (Ł.K., P.K.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych

formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Sterne 2019, Higgins 2024*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2024*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 4.0.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (*Higgins 2024*).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W oparciu o wspólną dla badań pierwotnych i wtórnych strategię wyszukiwania w wyniku wykonanego 26.06.2025 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 71 w Pubmed, 214 w Embase i 37 w Cochrane (łącznie 322, w tym 57 duplikatów). Wśród nich zidentyfikowano 23 opracowania wtórne, spośród których 2 przeanalizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych oceniających skuteczność (immunogenność) i/lub bezpieczeństwo szczepionki Capvaxive w odniesieniu do innych szczepionek przeciw pneumokokom w docelowej populacji.

Ostatecznie do niniejszego raportu nie włączono żadnego przeglądu systematycznego – przyczyny wykluczeń opracowań wtórnych analizowanych w pełnym tekście przedstawiono w załączniku (Rozdział 13.8).

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 26.06.2025 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 316 trafień: 71 w Pubmed, 214 w Embase i 37 w Cochrane (w tym 57 duplikatów).

Analiza tytułów i streszczeń objęła 265 pozycji, spośród których 256 wykluczono na tym etapie – 152 było doniesieniami konferencyjnymi, a 23 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 74 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 1 miało nieprawidłową interwencję, a 4 nieprawidłową populację. Dwie publikacje wykluczono z uwagi na nieodpowiedni język.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 9 publikacji, spośród których 5 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, jedna publikacja przedstawiało badania o nieprawidłowej metodyce, w dwóch była oceniana nieodpowiednia populacja, a w 2 nie odnaleziono poszukiwanych punktów końcowych. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku (Rozdział 13.6).

Do raportu włączono 4 publikacje zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania:

- *Jotterand 2025* (badanie *STRIDE-10*);
- *Platt 2023* (badanie *V116-001*);
- *Platt 2024* (badanie *STRIDE-3*);
- i *Scott 2024* (badanie *STRIDE-6*).

Ponadto dane odnośnie wymienionych już prób, jak i dodatkowo badań *STRIDE-5*, *STRIDE-7* i *STRIDE-9*, odnaleziono też na stronie *www.clinicaltrials.gov* (7 podstron do 7 uwzględnionych w raporcie prób), dokumencie *EPAR 2025*, dostępnym na stronie *www.ema.europa.eu* oraz w dokumencie *GVD 2024*, otrzymanym od Wnioskodawcy – zostały one uwzględnione w niniejszym raporcie.

Dodatkowo na stronie *www.clinicaltrials.gov*, jak i w dokumentach *EPAR 2025* i *GVD 2024*, odnaleziono także informacje na temat innych prób wchodzących, poza wymienionymi wyżej, w tzw. „*V116 Clinical Program*", obejmującego badania II i III fazy (*Merck 2024*), który analizuje immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Capvaxive w różnych populacjach osób dorosłych – były to dane z badań *STRIDE-4* (porównanie Capvaxive z PPSV23 u osób w wieku 18-49 lat) i *STRIDE-8* (porównanie Capvaxive z PCV15+PPSV23 u osób w wieku 18-64 lat ze zwiększonym ryzykiem choroby pneumokokowej), jednak

nie zostały one włączone do niniejszej analizy, gdyż nie spełniły kryteriów wiekowych dotyczących poszukiwanej populacji docelowej.

Szczegółowe informacje na temat badań z wyżej wymienionego programu zamieszczono w poniższej tabeli, zaznaczając które z nich zostało uwzględnione w niniejszym raporcie, a które nie i co było tego powodem.

Tabela 5. Badania wchodzące w skład *„The V116 clinical program”*.

Badanie	Część programu	Źródło danych	Rodzaj badania	Populacja	Interwencja	Kontrola
***V116-001*, NCT04168190**	Badania II fazy	publikacja *Platt 2023*, https://clinicaltrials.gov/study/NCT04168190, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*	RCT, 1/2 fazy	zdrowi dorośli, bez wcześniejszego szczepienia PCV/PPSV; badanie fazy I: 18-49 lat badanie fazy II: ≥50 lat Capvaxive vs PPSV23 (badanie fazy II): 254 vs 254	Capvaxive V116 [PCV21]	PPSV23
		WŁĄCZONE DO RAPORTU (wyniki fazy II badania)				
***STRIDE-3*, V116-003, NCT05425732, EudraCT: 2022-000258-27**	Badania III fazy	publikacja *Platt 2024*, https://clinicaltrials.gov/study/NCT05425732, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*	RCT	dorośli, bez wcześniejszego szczepienia PCV/PPSV; kohorta 1: ≥50 lat kohorta 2: 18-49 lat V116 vs PCV20 (kohorta 1): 1177 vs 1179	Capvaxive V116 [PCV21]	PCV20
		WŁĄCZONE DO RAPORTU (kohorta 1)				
STRIDE-4, V116-004, NCT05464420, EudraCT: 2022-000265-41	Badania III fazy	publikacja *Scott 2025*, https://clinicaltrials.gov/study/NCT05464420, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*	RCT	osoby w wieku 18-49 lat, bez wcześniejszego szczepienia PCV/PPSV	Capvaxive V116 [PCV21]	PPSV23
		NIEUWZGLĘDNIONE W NINIEJSZYM RAPORCIE (populacja nie odpowiada populacji docelowej raportu [osoby w wieku więcej niż 65 lat] ani zbliżonej do niej, która została uwzględniona w większości włączonych prób [osoby w wieku ≥50 lat])				
***STRIDE-5*, V116-005, NCT05526716**	Badania III fazy	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05526716, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*	RCT	dorośli w wieku ≥50 lat, bez wcześniejszego szczepienia PCV/PPSV, którzy jednocześnie lub sekwencyjnie otrzymali szczepionkę przeciw grypie Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive: 536 vs 536	Capvaxive+QIV→ PBO	PBO+QIV→ Capvaxive
		WŁĄCZONE DO RAPORTU				

Badanie	Część programu	Źródło danych	Rodzaj badania	Populacja	Interwencja	Kontrola
***STRIDE-6*, V116-006, NCT05420961, EudraCT: 2021-006679-41**	Badania III fazy	publikacja *Scott 2024*, https://clinicaltrials.gov/study/NCT05420961, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*	RCT	dorośli w wieku ≥50 lat, wcześniej szczepieni PCV/PPSV Kohorta 1 (Capvaxive vs PCV15): 229 vs 119 Kohorta 2 (Capvaxive vs PPSV23): 174 vs 85 Kohorta 3: 105	Capvaxive V116 [PCV21]	PCV15, PPSV23
		WŁĄCZONE DO RAPORTU				
***STRIDE-7*, V116-007, NCT05393037, EudraCT: 2021-006710-36**	Badania III fazy	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05393037, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*	RCT	dorośli (≥18 lat) zakażeni HIV, bez wcześniejszego szczepienia PCV/PPSV V116+ PBO→PCV15 vs PCV15+ PPSV23: 156 vs 157	Capvaxive V116 [PCV2 /+ PCV15 [VAXNEUVANCE™]/	PCV15 + PPSV23
		WŁĄCZONE DO RAPORTU (zbiorcze wyniki z prób *STRIDE* dotyczące bezpieczeństwa w populacji chorych w wieku ≥50 lat z dokumentu *EPAR 2025*)				
STRIDE-8, V116-008, NCT05696080, jRCT2061220106	Badania III fazy	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05696080, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*	RCT	dorośli w wieku 18-64 lat, ze zwiększonym ryzykiem choroby pneumokokowej, bez wcześniejszego szczepienia PCV/PPSV	Capvaxive V116 [PCV21] /+ PBO w 8 tyg./	PCV15 + PPSV23
		NIEUWZGLĘDNIONE W NINIEJSZYM RAPORCIE (populacja nie odpowiada populacji docelowej raportu [osoby w wieku więcej niż 65 lat] ani zbliżonej do niej, która została uwzględniona w większości włączonych prób [osoby w wieku ≥50 lat] – w rezultatach przedstawionych na stronie *www.clinicaltrials.gov* nie odnaleziono także danych w podgrupach wiekowych, które odpowiadałyby poszukiwanej populacji)				
***STRIDE-9*, V116-009, NCT05633992, jRCT2031220551**	Badania III fazy	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633992, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*	RCT	Japończycy w wieku ≥65 lat, bez wcześniejszego szczepienia PCV/PPSV Capvaxive vs PPSV23: 225 vs 225	Capvaxive V116 [PCV21]	PPSV23
		WŁĄCZONE DO RAPORTU				
***STRIDE-10*, V116-0010, NCT05569954, EudraCT: 2022-001785-35**	Badania III fazy	publikacja *Jotterand 2025*, https://clinicaltrials.gov/study/NCT05569954, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*	RCT	Osoby w wieku ≥50 lat, bez wcześniejszego szczepienia PCV/PPSV Capvaxive vs PPSV23: 739 vs 741	Capvaxive V116 [PCV21]	PPSV23
		WŁĄCZONE DO RAPORTU				

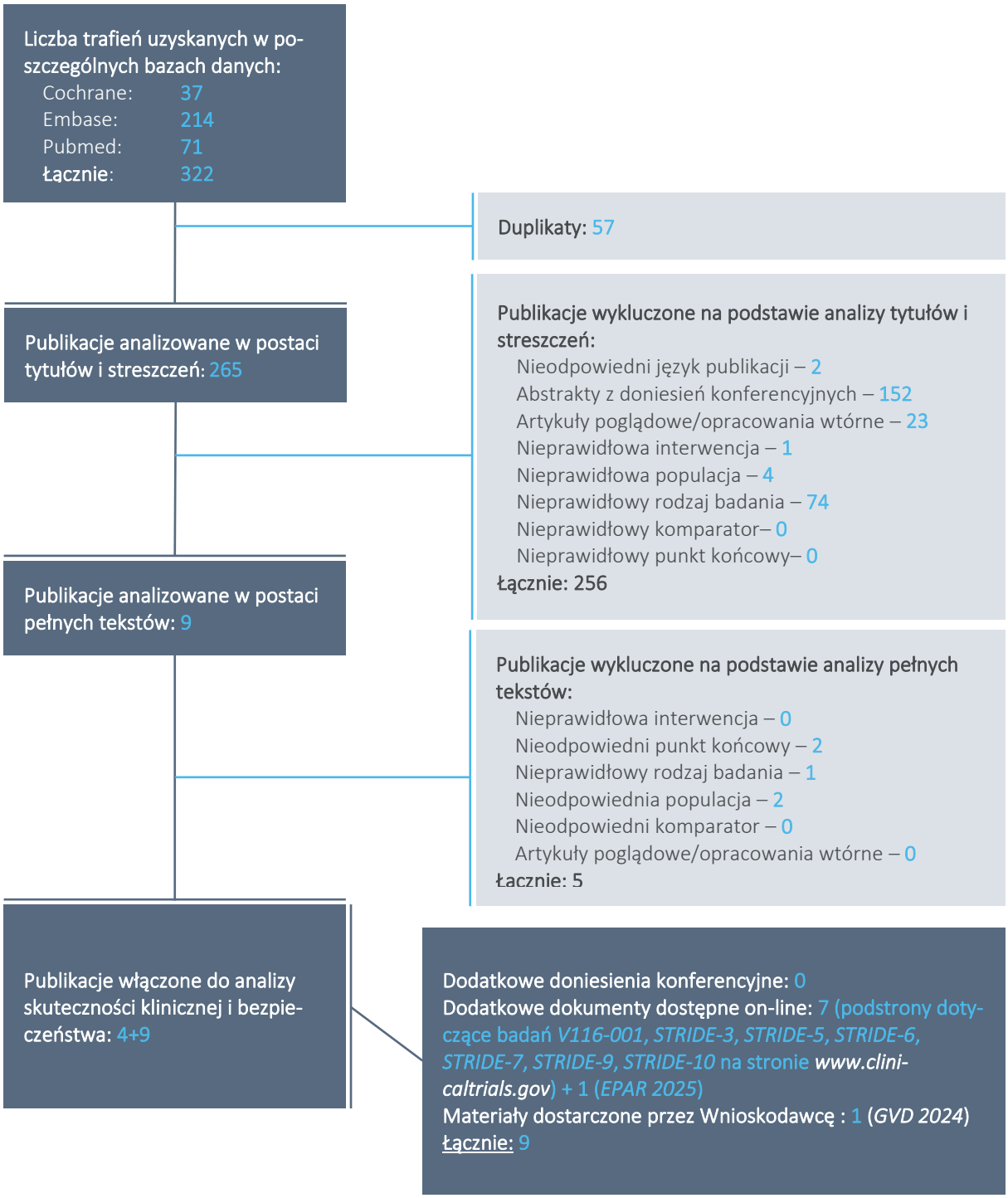
RCT – badanie kliniczne z randomizacją.

Nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie z **13-walentną skoniugowaną polisacharydową adsorbowaną szczepionką PSV13 Prevenar 13** (zawierającą serotypy: **1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F**). Niemniej dostępne dane umożliwiają porównanie ze szczepionkami obejmującymi co najmniej skład antygenowy tej szczepionki.

Dostępne dane kliniczne umożliwiają zatem porównanie 21-walentnej skoniugowanej **szczepionki Capvaxive [PCV21] Capvaxive** (zawierającej w swoim składzie antygeny [3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F i 35B], o których wiadomo, że przyczyniają się do patogenności pneumokoków u osób dorosłych, w tym 8 unikatowych serotypów [15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B] nieobecnych w innych obecnie zarejestrowanych szczepionkach pneumokokowych, a odgrywające istotną rolę w inwazyjnej chorobie pneumokokowej u dorosłych, skoniugowane z białkiem nośnikowym, co wywołuje odpowiedź immunologiczną zależną od limfocytów T, która jest silniejsza i trwalsza od odpowiedzi T-niezależnej) z (wyróżniono serotypy obecne w Prevenar 13):

- **15-walentną polisacharydową skoniugowaną szczepionką adsorbowaną PCV15 Vaxneuvance** (**1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F**, oraz dodatkowo 22F i 33F).
- **20- walentną polisacharydową skoniugowaną szczepionką adsorbowaną PCV20 Prevenar 20/Apexxnar** (**1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F** oraz dodatkowo 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F);
- **23-walentną polisacharydową szczepionką PPSV23 Pneumovax 23** (**1**, 2, **3, 4, 5**, **6B, 7F**, 8, 9N, **9V**, 10A, 11A, 12F, **14**, 15B, 17F, **18C**, 19F, **19A**, 20, 22F, **23F**, 33F).

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 26.06.2025 roku.

5 Capvaxive/PCV21 vs inne szczepionki przeciw pneumokokom – badania z randomizacją

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono 6 badań, w których porównywano pod względem immunogenności i bezpieczeństwa szczepionkę Capvaxive w odniesieniu do innych szczepionek przeciw pneumokokom: *V116-001*, *STRIDE-3*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10.* Ponadto w opisie uwzględniono także próbę *STRIDE-5*, gdzie zestawiono dane na temat immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Capvaxive stosowanej jednocześnie z QIV lub sekwencyjnie, po jej otrzymaniu wcześniej niż Capvaxive, u pacjentów w wieku ≥50 lat.

Badania *V116-001*, *STRIDE-3*, *STRIDE-6* i *STRIDE-10* opisano na podstawie publikacji pełnotekstowych odnalezionych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania (odpowiednio *Platt 2023*, *Platt 2024*, *Scott 2024* i *Jotterand 2025*), a dodatkowo także w oparciu o dane ze strony www.clinicaltrials.gov (4 podstrony do wymienionych badań) i z dokumentu *EPAR 2025* oraz informacje odnalezione w dokumencie *GVD 2024*, otrzymanym od Wnioskodawcy. Z tych trzech ostatnich źródeł pochodzą natomiast informacje odnośnie badań *STRIDE-5*, *STRIDE-7* i *STRIDE-9* zamieszczone w kolejnych rozdziałach. Jeśli nie zaznaczono inaczej, to informacje przedstawiane w rozdziałach opisującym metodykę, populację i interwencję analizowanych prób pochodzą z publicznie dostępnych danych, czyli publikacji pełnotekstowych, strony *www.clinicaltrials.gov* oraz dokumentu *EPAR 2025*.

Capvaxive vs PPSV23

W czterech analizowanych próbach zaprezentowano informacje na temat porównania szczepionek Capvaxive vs PPSV23: *V116-001*, *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*. W badaniu *V116-001* (faza II) i *STRIDE-10* uwzględniono osoby w wieku ≥50 lat, które wcześniej nie otrzymały szczepienia PCV/PPSV. Do próby *STRIDE-9* włączano pacjentów w wieku ≥65 lat, które były Japończykami i nie otrzymały wcześniej szczepienia PCV/PPSV. Z kolei w próbie *STRIDE-6* uwzględniono osoby dorosłe w wieku ≥50 lat, ale które były wcześniej szczepione PCV/PPSV (kohorta 2).

Capvaxive vs PCV15

Dodatkowo w badaniu *STRIDE-6* zaprezentowano informacje dla zestawienia szczepionek Capvaxive i PCV15 wśród pacjentów, którzy byli wcześniej szczepieni PCV/PPSV (kohorta 1), jak i osób, które

otrzymały szczepionkę Capvaxive po wcześniejszym szczepieniu PCV13+PPSV23, PCV15+PPSV23, PCV15, PCV20 lub PPSV23+PCV13 (kohorta 3).

Capvaxive vs PCV20

W próbie *STRIDE-3* przedstawiono natomiast zestawienie szczepionek Capvaxive i PCV20 wśród osób w wieku ≥50 lat (kohorta 1), które wcześniej nie były szczepione.

Capvaxive+PBO→PCV15 z PCV15+PPSV23

Do analizy włączono także badanie *STRIDE-7*, w którym zamieszczono informacje na temat porównania Capvaxive+PBO→PCV15 z PCV15+PPSV23 w populacji osób w wieku ≥18 lat, zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności, ale uwzględniono go jedynie w ramach zbiorczej analizy bezpieczeństwa badań *STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10* w podgrupie pacjentów w wieku ≥50 lat, której wyniki odnaleziono w dokumencie *EPAR 2025*, gdyż inne wyniki tego badania nie spełniały kryteriów włączenia do raportu (zaprezentowano je dla populacji ogółem próby, a więc pacjentów w wieku ≥18 lat).

We włączonych próbach analizowano immunogenność oraz bezpieczeństwo – szczegółowy opis punktów końcowych z poszczególnych prób dotyczących oceny immunogenności zamieszczono na wstępnie rozdziału z wynikami tej analizy (Rozdział 5.4).

Najwięcej pacjentów uwzględniono w próbie *STRIDE-3* – 2356, a najmniej w badaniu *STRIDE-7* – 313. Sponsorem wszystkich włączonych do analizy badań był *Merck Sharp & Dohme LLC*.

Zestawienie metodyki włączonych prób zaprezentowano szczegółowo w poniższej tabeli.

Tabela 6. Charakterystyka metodyki uwzględnionych badań.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Wcześniejsze szczepienie przeciw pneumokokom	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
V116-001 (faza II^) NCT04168190	*non-inferiority* (dla serotypów, które powtarzały się w obu szczepionkach) i *superiority*	IIA/5	30 dni dla oceny immunogenności oraz 5 dni dla oceny przewidywanych AEs i 6 miesięcy dla oceny	Tak	Capvaxive vs PPSV23: 254 vs 254	Nie	Ocena immunogenności i bezpieczeństwa*	18 (USA)	*Merck Sharp & Dohme LLC*

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Wcześniejsze szczepienie przeciw pneumokokom	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
	dla serotypów, które były unikatowe dla szczepionki Capvaxive)		ciężkich AEs związanych z podaną szczepionką oraz zgonów						
STRIDE-3 (kohorta 1#) NCT05425732	*non-inferiority* i *superiority*	IIA/5	30 dni dla oceny immunogenności oraz 5 dni dla oceny przewidywanych AEs i 6 miesięcy dla oceny ciężkich AEs związanych z podaną szczepionką	Tak	Capvaxive vs PCV20: 1177 vs 1179	Nie	Ocena immunogenności i bezpieczeństwa	112 ośrodków w 11 krajach	*Merck Sharp & Dohme LLC*
STRIDE-5 NCT05526716	*non-inferiority*	IIA/4	30 dni dla oceny immunogenności oraz 5 dni dla oceny przewidywanych AEs i 6 miesięcy dla oceny ciężkich AEs związanych z podaną szczepionką	bd.	Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive: 536 vs 536	Nie	Ocena immunogenności i bezpieczeństwa	bd.	*Merck Sharp & Dohme LLC*
STRIDE-6 NCT05420961	nie sprecyzowano	IIA/5	30 dni dla oceny immunogenności oraz 5 dni dla oceny przewidywanych AEs i 30 dni dla oceny ciężkich AEs związanych z podaną szczepionką	Nie	Kohorta 1 (Capvaxive vs PCV15): 229 vs 119 Kohorta 2 (Capvaxive vs PPSV23): 174 vs 85 Kohorta 3: 105	Tak	Ocena immunogenności i bezpieczeństwa	51 ośrodków w 9 krajach	*Merck Sharp & Dohme LLC*
STRIDE-7	nie sprecyzowano	IIA/5	30 dni dla oceny immunogenności oraz 5 dni dla oceny przewidywanych AEs i 30 dni dla oceny ciężkich	bd.	Capvaxive+ PBO→ PCV15 vs PCV15+ PPSV23: 156 vs 157	Tak/Nie	Ocena immunogenności i bezpieczeństwa	bd.	*Merck Sharp & Dohme LLC*

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Wcześniejsze szczepienie przeciw pneumokokom	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
			AEs związanych z podaną szczepionką						
STRIDE-9 NCT05633992	*non-inferiority* i *superiority*	IIA/4	30 dni dla oceny immunogenności oraz 5 dni dla oceny przewidywanych AEs i 30 dni dla oceny ciężkich AEs związanych z podaną szczepionką	bd.	Capvaxive vs PPSV23: 225 vs 225	Nie	Ocena immunogenności i bezpieczeństwa	bd.	*Merck Sharp & Dohme LLC*
STRIDE-10 NCT05569954	*non-inferiority* i *superiority*	IIA/5	30 dni dla oceny immunogenności oraz 5 dni dla oceny przewidywanych AEs i 6 miesięcy dla oceny ciężkich AEs związanych z podaną szczepionką	Tak	Capvaxive vs PPSV23: 739 vs 741	Nie	Ocena immunogenności i bezpieczeństwa	55 ośrodków w 11 krajach	*Merck Sharp & Dohme LLC*

* pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali szczepionkę;
\# z publikacji uwzględniono tylko kohortę I, w której włączono pacjentów w wieku ≥50 lat;
^ z publikacji uwzględniono tylko badanie II fazy, w którym włączono pacjentów w wieku ≥50 lat.

W trzech włączonych próbach przedstawiono informacje na temat oceny mocy badania. W próbie *V116-001* zaplanowano włączenie 500 uczestników (250 na grupę, przy założeniu, że 90% osób będzie poddana ocenie i około 225 w grupie zostanie zaszczepionych), co zapewni 98,7% moc statystyczną do stwierdzenia niegorszej immunogenności Capvaxive w porównaniu do PPSV23 w przypadku oceny serotypów wspólnych dla tych szczepionek w analizie GMT (średnia geometryczna miana przeciwciał opsonizujących, z ang. *geometric mean titres*) z użyciem testu OPA (główny punkt końcowy), jak i 99,2% moc statystyczną w ocenie serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive. Taka wielkość próby zapewnia także 87% moc statystyczną dla oceny *non-inferiority* i 92% dla analizy *superiority* w przypadku drugorzędowych punktów końcowych. Z kolei w badaniu *STRIDE-3* założono włączenie 2300 uczestników w ocenianej w niniejszym raporcie kohorcie I, by zapewnić 90% moc statystyczną do oceny głównych punktów końcowych analizy immunogenności i przyjęciu, że 90% populacji zostanie poddanej takiej ocenie. W badaniu *STRIDE-10* założono włączenie 1400 uczestników (po 700 w każdej

z grup), co zapewnia 90% moc statystyczną do oceny głównych punktów końcowych analizy immunogenności. Natomiast w próbie *STRIDE-6* założono jedynie, że do kohorty 1 i 2 ma być włączonych po 200 osób, a do kohorty 3 – 100 pacjentów, co będzie stanowić odpowiednią bazę danych do oceny bezpieczeństwa.

Szczegółowe informacje na temat przepływu pacjentów we włączonych próbach podsumowuje kolejna tabela. W większości przypadków badania ukończyło co najmniej około 95% osób poddanych randomizacji. Najczęstszą przyczyną przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu była utrata z obserwacji.

Tabela 7. Opis przepływu pacjentów we włączonych badaniach.

Badanie	Skryning	Przyczyny wykluczenia przed randomizacją	Randomizacja	Grupa	Otrzymanie szczepienia	Przyczyny przedwczesnego zakończenia udziału	Ukończenie badania	Populacja oceny immunogenności	Populacja analizy bezpieczeństwa
V116-001 (faza II)	527	17 ▪ Niespełnienie kryteriów włączenia: 14 ▪ Wycofanie zgody: 2 ▪ Decyzja badacza: 1	**510:** Capvaxive: 254 PPSV23: 256	Capvaxive	254 (100%)	10 ▪ Utrata z obserwacji: 7 ▪ Wycofanie zgody: 2 ▪ Zgon: 1	244 (96,1%*)	252 (dzień 1., 99,2%*) i 240 (dzień 30., 94,5%*)	254 (100%)
				PPSV23	254 (99,2%*)^	7 ▪ Utrata z obserwacji: 5 ▪ Wycofanie zgody: 2	247 (96,5%*)	254 (dzień 1., 99,2%*) i 239 (dzień 30., 93,4%*)	254 (99,2%*)
STRIDE-3 (kohorta 1)	2754	91 ▪ Niespełnienie kryteriów włączenia: 77 ▪ Wycofanie zgody: 1 ▪ Inne: 13	**2362*:** Capvaxive: 1181 PCV20: 1181	Capvaxive	1179 (99,8%*)	19 ▪ Utrata z obserwacji: 10 ▪ Wycofanie zgody: 3 ▪ Zgon: 4 ▪ Inne: 2	1160 (98,2%*)	1149 (dzień 1., 97,3%*) i 1093 (dzień 30., 92,5%*)	1177 (99,7%*)
				PCV20	1177 (99,7%*)	25 ▪ Utrata z obserwacji: 15 ▪ Wycofanie zgody: 7 ▪ Zgon: 2 ▪ Decyzja badacza: 1	1152 (97,5%*)	1151 (dzień 1., 97,5%*) i 1077 (dzień 30., 91,2%*)	1175 (99,5%*)

Badanie	Skryning	Przyczyny wykluczenia przed randomizacją	Randomizacja	Grupa		Otrzymanie szczepienia	Przyczyny przedwczesnego zakończenia udziału	Ukończenie badania	Populacja oceny immunogenności	Populacja analizy bezpieczeństwa
STRIDE-5	bd.	bd.	**1080:** Capvaxive+QIV→PBO: 540 PBO+QIV→ Capvaxive: 540	Capvaxive+QIV→PBO		Podczas 1. wizyty: QIV: 536 (99,3%) PCV15: 534 (98,9%) PPSV23: 0 (0%) Podczas 3. wizyty: PBO: 522 (96,7%) Capvaxive: 0 (0%)	30 ▪ Utrata z obserwacji: 17 ▪ Wycofanie zgody: 12 ▪ Zgon: 1	510 (94,4%)	bd.	534 (98,9%)
				PBO+QIV→ Capvaxive		Podczas 1. wizyty: QIV: 536 (99,3%) PCV15: 0 (0%) PPSV23: 535 (99,1%) Podczas 3. wizyty: PBO: 0 (0%) Capvaxive: 518 (95,9%)	33 ▪ Utrata z obserwacji: 15 ▪ Wycofanie zgody: 12 ▪ Zgon: 2 ▪ Decyzja badacza: 1 ▪ Błąd w randomizacji: 1 ▪ Inne: 2	507 (93,9%)		535 (99,1%*)
STRIDE-6	bd.	bd.	**717:** Kohorta 1: Capvaxive: 231 PCV15: 119 Kohorta 2: Capvaxive: 176 PPSV23: 85 Kohorta 3: 106	Kohorta 1	Capvaxive	229 (99,1%*)	2 ▪ Wycofanie zgody: 2	229 (99,1%*)	bd.	230 (99,6%*)
					PCV15	119 (100%*)	1 ▪ Wycofanie zgody: 1	118 (99,2%*)		119 (100%*)
				Kohorta 2	Capvaxive	174 (98,9%*)	3 ▪ Utrata z obserwacji: 1	173 (98,3%*)		174 (98,9%*)

Badanie	Skryning	Przyczyny wykluczenia przed randomizacją	Randomizacja	Grupa		Otrzymanie szczepienia	Przyczyny przedwczesnego zakończenia udziału	Ukończenie badania	Populacja oceny immunogenności	Populacja analizy bezpieczeństwa
							▪ Błąd w randomizacji: 1 ▪ Wycofanie zgody: 1			
					PPSV23	85 (100%*)	nd.	85 (100%*)		85 (100%*)
	bd.	bd.		Kohorta 3	Capvaxive	105 (99,1%*)	1 ▪ Błąd w randomizacji: 1	105 (99,1%*)		105 (99,1%*)
*STRIDE-7***	bd.	bd.	**313:** Capvaxive+PBO→PCV15: 156 PCV15+PPSV23: 157	Capvaxive+PBO→PCV15		Capvaxive: 155 (99,4%*) PBO: 154 (98,7%*)	4 ▪ Utrata z obserwacji: 1 ▪ Wycofanie zgody: 2 ▪ Zgon: 1	152 (97,4%*)	bd.	155 (99,4%*)
				PCV15+PPSV23		PCV15: 156 (99,4%*) PPSV23: 151 (96,2%*)	5 ▪ Utrata z obserwacji: 1 ▪ Wycofanie zgody: 4 ▪ Zgon: 0	152 (96,8%*)		155 (98,7%*)
STRIDE-9	bd.	bd.	**450:** Capvaxive: 225 PPSV23: 225	Capvaxive		225 (100%)	nd.	225 (100%)	bd.	225 (100%)
				PPSV23		225 (100%)	nd.	225 (100%)		225 (100%)
STRIDE-10	bd.	bd.	**1484:** Capvaxive: 741 PPSV23: 743	Capvaxive		739 (99,7%*)	8 ▪ Utrata z obserwacji: 3	733 (98,9%*)	bd.	739 (99,7%*)

Badanie	Skryning	Przyczyny wykluczenia przed randomizacją	Randomizacja	Grupa	Otrzymanie szczepienia	Przyczyny przedwczesnego zakończenia udziału	Ukończenie badania	Populacja oceny immunogenności	Populacja analizy bezpieczeństwa
						▪ Wycofanie zgody: 4 ▪ Złamanie protokołu: 1			
				PPSV23	741 (99,7%*)	8 ▪ Utrata z obserwacji: 4 ▪ Wycofanie zgody: 2 ▪ Złamanie protokołu: 2	735 (98,9%*)		741 (99,7%*)

^ dwóch pacjentów wycofało zgodę;
* obliczono na podstawie dostępnych danych;
** przedstawiono informacje jedynie dla części A badania, a więc zestawienia Capvaxive+PBO z PCV15+PPSV23.

Jakość badań uwzględnionych w analizie oceniano za pomocą skali Jadad oraz narzędzia *Cochrane Risk of Bias* w wersji 2 – ROB2. Biorąc pod uwagę skalę Jadad, badania *V116-001*, *STRIDE-3*, *STRIDE-6* i *STRIDE-10* uzyskały 5 na 5 punktów, natomiast pozostałe próby oceniono na 4 punktu z uwagi na brak dokładnego opisu metod randomizacji. Szczegóły tej analizy zaprezentowano w kolejnej tabeli.

Tabela 8. Ocena jakości włączonych badań wg skali Jadad.

Badanie	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przepływ pacjentów
V116-001 (faza II)	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja blokowa przeprowadzana centralnie w stosunku 1:1 z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi, w opisywanej fazie badania przyjęto za rozmiar bloku 4; Czynniki stratyfikacji: ▪ Wiek (50-64 lat, 65-74 lat i ≥75 lat)	Zaślepienie podwójne – szczepionki były wydawane i podawane przez niezaślepiony personel, który nie brał udziału w późniejszej ocenie pacjentów.	Tak
STRIDE-3	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 z wykorzystaniem centralnego interaktywnego systemu odpowiedzi, w opisywanej kohorcie 1 badania przyjęto za rozmiar bloku 4; Czynniki stratyfikacji: ▪ Wiek (50-64 lat, 65-74 lat, 75-84 i ≥85 lat)	Zaślepienie podwójne – szczepionki były wydawane i podawane przez niezaślepiony personel, który nie brał udziału w późniejszej ocenie pacjentów.	Tak
STRIDE-5	4 (R1;B2;W1)	Randomizacja w stosunku 1:1	Zaślepienie podwójne.	Tak
STRIDE-6	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja w stosunku 2:1 (w obu kohortach z porównaniem), z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi; Czynniki stratyfikacji: ▪ Wiek (50-64 lat, 65-74 lat, 75-84 i ≥85 lat) ▪ Czas od ostatniego szczepienia przeciw pneumokokom	Zaślepienie podwójne – szczepionki były wydawane i podawane przez niezaślepiony personel, który nie brał udziału w późniejszej ocenie pacjentów.	Tak
STRIDE-7	4 (R1;B2;W1)	Randomizacja w stosunku 1:1	Zaślepienie podwójne.	Tak
STRIDE-9	4 (R1;B2;W1)	Randomizacja w stosunku 1:1	Zaślepienie podwójne.	Tak
STRIDE-10	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja centralna w stosunku 1:1, z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego, losowy harmonogram przydziału został wygenerowany przez sponsora; Czynniki stratyfikacji: ▪ Wiek (50-64 lat, 65-74 lat i ≥75 lat)	Zaślepienie podwójne uczestników, badaczy i personelu sponsora – za wydawanie, przygotowywanie i podawanie szczepionek był odpowiedzialny niezaślepiony farmaceuta (lub inny wykwalifikowany personel ośrodka); aby uniknąć stronniczości, kontakt między niezaślepionym personelem ośrodka, a uczestnikami badania był zabroniony, a za inne procedury i oceny był	Tak

Badanie	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przepływ pacjentów
			odpowiedzialny personel zaślepiony.	

Z kolei ocenę dla wybranych punktów końcowych (punkty skuteczności klinicznej oraz oceny bezpieczeństwa) według narzędzia ROB2 podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 9. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla wybranych punktów końcowych we włączonych próbach.

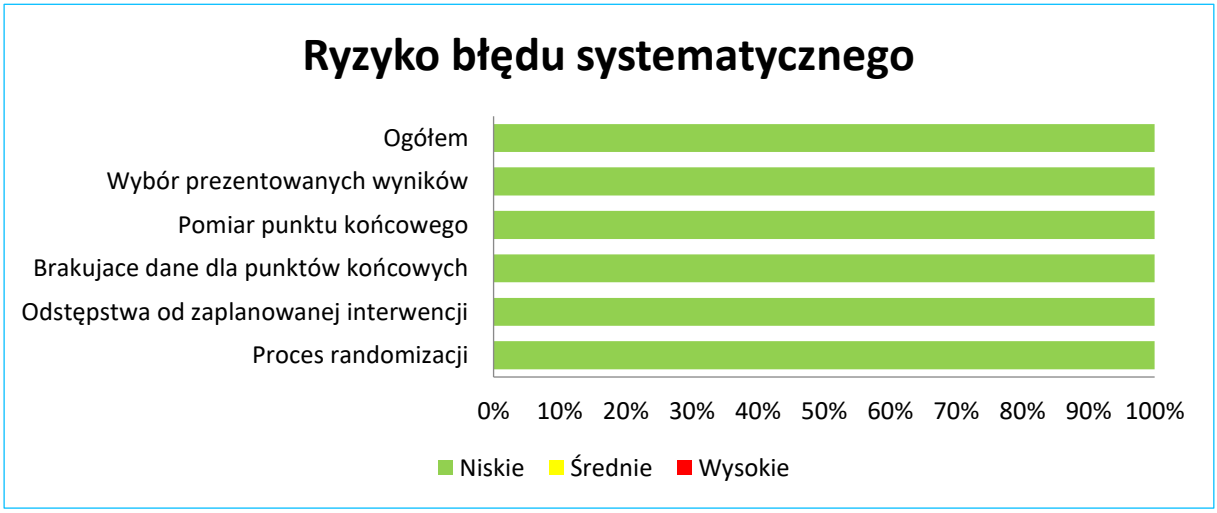
Badanie	Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
V116-001	Ocena immunogenności	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
STRIDE-3	Ocena immunogenności	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
STRIDE-5	Ocena immunogenności	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
STRIDE-6	Ocena immunogenności	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
STRIDE-7	Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
STRIDE-9	Ocena immunogenności	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
STRIDE-10	Ocena immunogenności	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Ogółem, proces randomizacji zastosowany w analizowanych próbach był poprawny – pacjentów przydzielono w sposób losowy do ocenianych grup, najczęściej w stosunku 1:1 za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi i bloków randomizacyjnych. Jeśli podano takie informacje, to czynnikiem stratyfikacji był wiek pacjenta, a dodatkowo w próbie *STRIDE-6* czas od otrzymania wcześniejszego szczepienia przeciw pneumokokom. Z uwagi na dobry opis randomizacji, poprawną metodę jej przeprowadzenia i utrzymanie utajnienia procesu randomizacji lub brak różnic w wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych, ryzyko błędu systematycznego wynikające z nieprawidłowości procesu randomizacji oceniono na niskie. Również jako niskie określono ryzyko odstępstwa od zaplanowanej interwencji – ocenę skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa przeprowadzono przeważnie w populacji chorych, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali szczepienie. W dodatku w większości przypadków

badania ukończyło co najmniej około 95% poddanych randomizacji osób. Próby były prowadzone z podwójnym zaślepieniem, a punkty końcowe analizowano za pomocą ściśle określonych kryteriów – stąd ryzyko błędu systematycznego w ocenie punktów końcowych uznano za niskie. Nie stwierdzono, by dane wykorzystane w ocenie analizowanych punktów końcowych zostały preferencyjnie wyselekcjonowane do oceny – w związku z tym ryzyko wynikające z selektywnego wyboru prezentowanych wyników uznano również za niskie.

Ocenę jakości badania według narzędzia ROB2 podsumowano również na wykresie poniżej.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego we włączonych badaniach.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Głównymi kryteriami włączenia rozróżniającymi poszczególne badania włączone do analizy był wiek pacjentów, jak i ekspozycja na wcześniejsze szczepienie przeciw pneumokokom. W większości prób (*V116-001*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6* i *STRIDE-10*) włączano osoby w wieku ≥50 lat, w badaniu *STRIDE-9* w wieku ≥65 lat, a w próbie *STRIDE-3* w wieku co prawda ≥18 lat, ale wyróżniono w niej podgrupę pacjentów w wieku ≥50 lat. Natomiast w próbie *STRIDE-7* włączano pacjentów w wieku ≥18 lat i nie zaprezentowano dla niej informacji i podgrupie pacjentów w wieku ≥50 lat, jednak w dokumencie *EPAR 2025* odnaleziono zbiorczą analizę badań *STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10*, w której w podgrupie chorych w wieku ≥50 lat uwzględniono także badanie *STRIDE-7* (tylko te dane z tej próby zaprezentowano w niniejszym raporcie). W większości badań wymagano, aby pacjenci nie otrzymali wcześniej szczepionki przeciw pneumokokom, natomiast w przypadku próby *STRIDE-6* pacjenci musieli otrzymać szczepienie przeciw pneumokokom na ≥1 rok przed włączeniem do badania. Natomiast w próbie *STRIDE-7* uwzględniano zarówno pacjentów wcześniej nieszczepionych, jak i takich, którzy otrzymali już szczepionkę PCV13 i/lub PPSV23. Do większości badań włączano osoby różnych ras, jedynie próbę *STRIDE-9* przeprowadzono tylko wśród Japończyków. Ponadto od kwalifikowanych osób wymagano stosowania odpowiednich środków antykoncepcyjnych czy też abstynencji seksualnej, a w przypadku kobiet braku ciąży i karmienia piersią. Niezbędna była także świadoma zgoda na udział w badaniu.

We wszystkich analizowanych próbach kryteria wykluczające obejmowały: inwazyjną chorobę pneumokokową w wywiadzie bądź inną chorobę pneumokokową z dodatnim wynikiem posiewu, znane lub podejrzewane upośledzenie funkcji immunologicznej oraz przyjmowanie terapii immunosupresyjnej. Ponadto w badaniu *V116-001*, *STRIDE-3*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* czynnikami wykluczającymi udział pacjentów były także: nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki oraz ściśle zdefiniowana gorączka lub otrzymanie antybiotykoterapii z powodu jakiejkolwiek ostrej choroby występującej 72 godziny przed włączeniem. Z kolei w próbach *V116-001*, *STRIDE-3*, *STRIDE-7*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* z udziału wykluczano pacjentów z: zaburzeniami krzepnięcia, które są przeciwwskazaniem do szczepienia domięśniowego, chorobą nowotworową, w której nastąpiła progresja lub wymaga ona aktywnego leczenia w ciągu 3 lat przed wyrażaniem świadomej zgody, przyjmowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów (szczegółowe kryteria przyjęte w poszczególnych próbach zestawiono w poniższej tabeli), otrzymanie jakiekolwiek inaktywowanej (*non-live*) szczepionki w ciągu 14 dni przed badanym szczepieniem lub planowanie otrzymania takiego szczepienia w ciągu 30 dni od podania badanej szczepionki,

otrzymanie jakiejkolwiek żywej szczepionki na 30 dni przed i 30 dni po analizowanym w badaniu szczepieniu oraz otrzymanie przetoczenia krwi lub produktów krwiopochodnych, w tym immunoglobuliny, począwszy od 6 miesięcy przed analizowanym szczepieniem lub w ciągu 30 dni od jego wykonania.

Dodatkowo w badaniach *V116-001* i *STRIDE-3* czynnikami wykluczenia były także: aktualnie uczestnictwo lub uczestniczenie w interwencyjnym badaniu klinicznych w ciągu 2 miesięcy przed analizowanymi próbami, istotne uzależnienie od narkotyków lub alkoholu w wywiadzie oraz aktualny lub występujący w wywiadzie stan, terapia, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych bądź inne okoliczności, które mogłyby zakłócić wyniki próby lub udział w niej. W przypadku próby *STRIDE-5* pacjenci nie mogli również mieć podanego wcześniejszego szczepienia PCV15 lub PCV20 i jakiejkolwiek szczepionki przeciw grypie w ciągu > 6 miesięcy przed włączeniem do badania, a w badaniu *STRIDE-6* nie dopuszczono osób, które otrzymały szczepienie przeciw pneumokokom szczepionką Capvaxive jako osoby dorosłe, jak i otrzymały PPSV23, a następnie PCV15 lub PCV20 przed włączeniem do badania. Natomiast z próby STRIDE-7 wykluczano pacjentów z historią zakażeń oportunistycznych ≤ 12 miesięcy przed pierwszym szczepieniem i choroby niezakaźnej związanej z zespołem niedoboru odporności, aktywnym zapaleniem wątroby w wywiadzie oraz wcześniejszej szczepieniem PCV15 lub PCV20, jak i uczestniczących aktualnie lub w ciągu 2 miesięcy przed włączeniem w interwencyjnym badaniu klinicznym z analizowanym związkiem lub urządzeniem.

Szczegółowe informacje o kryteriach kwalifikacji do poszczególnych analizowanych prób zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 10. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań *V116-001*, *STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
		Kryteria związane z chorobami współtowarzyszącymi	Kryteria związane z wcześniejszym leczeniem	Pozostałe
V116-001 (faza II)	▪ Wiek ≥50 lat ▪ Wszelkie przewlekłe schorzenia podstawowe musiały być stabilne w ocenie badacza ▪ Świadoma zgoda na udział w badaniu ▪ Mężczyźni musieli stosować środki antykoncepcyjne, zgodnie z miejscowymi przepisami dotyczącymi metod antykoncepcji dla osób uczestniczących w badaniach klinicznych ▪ Mężczyźni musieli zaakceptować następujące warunki w trakcie okresu zastosowania szczepionki i przez ≥3 miesiące po ostatniej dawce: o powstrzymanie się od oddawania nasienia o powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych jako preferowanego i zwykłego stylu życia (abstynencja długoterminowa i trwała) i zgodzą się pozostać abstynentami lub zgoda na stosowanie środków antykoncepcyjnych, chyba, że potwierdzono u nich azoospermię (wazektomia lub wtórna przyczyna medyczna); zgoda ta obejmowała stosowanie męskiej prezerwatywy, a w przypadku partnerki z potencjałem rozrodczym, która nie jest w ciąży, musiała ona stosować dodatkową metodę antykoncepcji; co więcej mężczyźni, których partnerka jest w ciąży lub karmi piersią, musieli zgodzić się na zachowanie abstynencji od stosunku penisowo-waginalnego lub stosowanie męskiej prezerwatywy podczas każdej penetracji penisowo-pochwowej; ▪ Także w przypadku kobiet stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno być zgodne z miejscowymi	▪ Inwazyjna choroba pneumokokowa w wywiadzie (dodatni wynik posiewu krwi, dodatni wynik posiewu płynu mózgowo-rdzeniowego lub dodatni wyniku posiewu w innym jałowym miejscu) bądź inna choroba pneumokokowa w wywiadzie z dodatnim wynikiem posiewu w ciągu 3 lat od 1 wizyty ▪ Nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom, PCV lub jakiejkolwiek szczepionki zawierającej toksoid błoniczy ▪ Znane lub podejrzewane upośledzenie funkcji immunologicznej, w tym, ale nie wyłącznie, wrodzony lub nabyty niedobór odporności, udokumentowane zakażenie wirusem HIV, czynnościowy lub anatomiczny brak śledziony bądź historia choroby autoimmunologicznej ▪ Zaburzenia krzepnięcia, które są przeciwwskazaniem do szczepienia domięśniowego ▪ Gorączka (zdefiniowaną jako temperatura w jamie ustnej lub bębenku ≥38,0°C) lub temperatura skroniowa bądź pachowa ≥37,4°C lub otrzymanie antybiotykoterapii z powodu jakiejkolwiek ostrej choroby występującej w ciągu 72 godzin przed otrzymaniem	▪ Otrzymanie jakiejkolwiek szczepionki przeciw pneumokokom lub planowanie jej otrzymania podczas badania, poza protokołem ▪ Otrzymywanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów (odpowiednik prednizonu w dawce ≥20 mg/dzień) przez ≥14 dni i nie ukończenie takiej terapii ≤ 30 dni przed szczepieniem wykonanym w ramach badania (wizyta w 1. dniu może zostać przełożona tak, aby to kryterium wykluczenia nie zostało spełnione) ▪ Otrzymywanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów przekraczających fizjologiczne dawki zastępcze (około 5 mg/dzień ekwiwalentu prednizonu) począwszy od 14 dni przed szczepieniem w ramach badania (dozwolone były sterydy miejscowe, okulistyczne, dostawowe lub podawane do tkanek miękkich [np. kaletki maziowej czy ścięgna], jak i wziewne/podawane w nebulizacji) (wizyta w 1. dniu może zostać przełożona tak, aby to kryterium wykluczenia nie zostało spełnione) ▪ Aktualne otrzymywanie terapii immunosupresyjnej, w tym chemioterapii w leczeniu nowotworów lub innych schorzeń oraz interwencje związane z przeszczepem narządów lub szpiku	▪ Dodatni wynik testu ciążowego z moczu lub krwi u kobiet w wieku rozrodczym przed szczepieniem w dniu 1. ▪ Aktualne uczestnictwo lub uczestniczenie w interwencyjnym badaniu klinicznym w ciągu 2 miesięcy przed analizowaną próbą ▪ Istotne uzależnienie od narkotyków lub alkoholu w wywiadzie, które w ocenie badacza mogłoby przeszkadzać realizację protokołu badania ▪ Aktualny lub występujący w wywiadzie stan, terapia, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych bądź inne okoliczności, które mogłyby zakłócić wyniki próby lub udział w niej ▪ Posiadanie członka rodziny (np.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
		Kryteria związane z chorobami współtowarzyszącymi	Kryteria związane z wcześniejszym leczeniem	Pozostałe
	przepisami dotyczącymi metod antykoncepcji dla osób uczestniczących w badaniach klinicznych ○ uczestniczka badania nie może być w ciąży ani karmić piersią oraz musi spełniać ≥1 z poniższych warunków: ✓ nie ma potencjału rozrodczego ✓ jest w wieku rozrodczym i stosuje skuteczną metodę antykoncepcji (ze wskaźnikiem niepowodzenia < 1%) bądź powstrzymuje się od stosunków heteroseksualnych jako preferowanego i zwykłego stylu życia (abstynencja długoterminowa i trwała) w trakcie okresu zastosowania szczepionki i przez ≥6 miesięcy po ostatniej dawce; badacz powinien ocenić potencjalne ryzyko niepowodzenia metod antykoncepcji w związku z pierwszą dawką interwencji stosowanej w badaniu ✓ kobiety w wieku rozrodczym musiały mieć ujemny wynik wysoce czułego testu ciążowego (moczu lub surowicy) w ciągu 24 godzin przed pierwszą dawką szczepionki; jeśli nie można potwierdzić ujemnego wyniku testu ciążowego z moczu, wymagany jest test z surowicy – w przypadku wyniku dodatniego następuje wykluczenie z badania	badanej szczepionki (wizyta w 1. dniu może zostać przełożona tak, aby to kryterium wykluczenia nie zostało spełnione) ▪ Choroba nowotworowa, w której następuje progresja lub wymaga ona aktywnego leczenia w ciągu 3 lat przed wyrażeniem świadomej zgody na udział w badaniu (chorzy z rakiem podstawnokomórkowym skóry, płaskonabłonkowym skóry lub rakiem *in* situ [np. rak piersi czy rak szyjki macicy], którzy przeszli potencjalnie leczniczą terapię, nie byli wykluczani)	kostnego bądź chorobą autoimmunologiczną ▪ Otrzymanie jakiekolwiek inaktywowanej (*non-live*) szczepionki w ciągu 14 dni przed badanym szczepieniem lub planowanie otrzymania takiego szczepienia w ciągu 30 dni od podania badanej szczepionki; wyjątek stanowi inaktywowana szczepionka przeciw grypie, która musi zostać podana na ≥7 dni przed lub ≥15 dni po otrzymaniu badanej szczepionki (wizyta w 1. dniu może zostać przełożona tak, aby to kryterium wykluczenia nie zostało spełnione) ▪ Otrzymanie jakiejkolwiek żywej szczepionki na 30 dni przed i 30 dni po analizowanym w badaniu szczepieniu (wizyta w 1. dniu może zostać przełożona tak, aby to kryterium wykluczenia nie zostało spełnione) ▪ Otrzymanie przetoczenia krwi lub produktów krwiopochodnych, w tym immunoglobuliny, począwszy od 6 miesięcy przed analizowanym szczepieniem lub w ciągu 30 dni od jego wykonania – autologiczne przetoczenia krwi nie są uznawane za czynnik wykluczający	małżonka, rodzica/opiekuna prawnego, rodzeństwa lub dziecka), który jest pracownikiem ośrodka badawczego bądź sponsora bezpośrednio zaangażowanego w badanie
STRIDE-3	▪ Wiek ≥18 lat ▪ Wszelkie przewlekłe schorzenia podstawowe musiały być stabilne w ocenie badacza ▪ Świadoma zgoda na udział w badaniu	▪ Inwazyjna choroba pneumokokowa w wywiadzie (dodatni wynik posiewu krwi, dodatni wynik posiewu płynu mózgowo-rdzeniowego lub dodatni	▪ Otrzymanie jakiejkolwiek szczepionki przeciw pneumokokom lub planowanie jej otrzymania podczas badania, poza protokołem; wyjątkiem były	▪ Aktualne uczestnictwo lub uczestniczenie w interwencyjnym badaniu

Capvaxive®
(21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom)

w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65 r.ż. w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
		Kryteria związane z chorobami współtowarzyszącymi	Kryteria związane z wcześniejszym leczeniem	Pozostałe
	▪ Uczestniczka badania nie może być w ciąży ani karmić piersią oraz musi spełniać ≥1 z poniższych warunków: o nie ma potencjału rozrodczego o jest w wieku rozrodczym i stosuje akceptowalną metodę antykoncepcji bądź powstrzymuje się od stosunków heteroseksualnych jako preferowanego i zwykłego stylu życia (abstynencja długoterminowa i trwała); badacz powinien ocenić potencjalne ryzyko niepowodzenia metod antykoncepcji w związku z pierwszą dawką interwencji stosowanej w badaniu; stosowanie środków antykoncepcyjnych przez kobiety powinno być zgodne z miejscowymi przepisami dotyczącymi metod antykoncepcji dla osób uczestniczących w badaniach klinicznych o ujemny wynik wysoce czułego testu ciążowego (moczu lub surowicy) w ciągu 24 godzin przed pierwszą dawką szczepionki; jeśli nie można potwierdzić ujemnego wyniku testu ciążowego z moczu, wymagany jest test z surowicy – w przypadku wyniku dodatniego następuje wykluczenie z badania o posiadanie historii medycznej, menstruacyjnej i niedawnej aktywności seksualnej, która została oceniona przez badacza w celu zmniejszenia szansy na włączenie do badania kobiety we wczesnej niewykrytej ciąży	wyniku posiewu w innym jałowym miejscu) bądź inna choroba pneumokokowa w wywiadzie z dodatnim wynikiem posiewu w ciągu 3 lat od 1 wizyty ▪ Nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki V116 lub PCV20, w tym taksoid błoniczy ▪ Znane lub podejrzewane upośledzenie funkcji immunologicznej, w tym, ale nie wyłącznie, wrodzony lub nabyty niedobór odporności, udokumentowane zakażenie wirusem HIV, czynnościowy lub anatomiczny brak śledziony bądź historia choroby autoimmunologicznej ▪ Zaburzenia krzepnięcia, które są przeciwwskazaniem do szczepienia domięśniowego ▪ Gorączka (zdefiniowaną jako temperatura w jamie ustnej lub bębenku ≥38,0°C) lub temperatura skroniowa bądź pachowa ≥37,4°C lub otrzymanie antybiotykoterapii z powodu jakiejkolwiek ostrej choroby występującej w ciągu 72 godzin przed otrzymaniem badanej szczepionki (wizyta w 1. dniu może zostać przełożona tak, aby to kryterium wykluczenia nie zostało spełnione) ▪ Choroba nowotworowa, w której następuje progresja lub wymaga ona aktywnego leczenia w ciągu 3 lat przed wyrażeniem świadomej zgody na	szczepienia w dzieciństwie, przed 5. rokiem życia ▪ Otrzymywanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów (odpowiednik prednizonu w dawce ≥20 mg/dzień) przez ≥14 dni i nie ukończenie takiej terapii ≤ 14 dni przed szczepieniem wykonanym w ramach badania (otrzymywanie fizjologicznych dawek (około 5 mg/dzień ekwiwalentu prednizonu) sterydów miejscowych, okulistycznych, dostawowych lub podawanych do tkanek miękkich [np. kaletki maziowej czy ścięgna], jak i wziewnych/podawanych w nebulizacji było dozwolone ▪ Aktualne otrzymywanie terapii immunosupresyjnej, w tym chemioterapii w leczeniu nowotworów lub innych schorzeń oraz interwencje związane z przeszczepem narządów lub szpiku kostnego bądź chorobą autoimmunologiczną ▪ Otrzymanie jakiekolwiek inaktywowanej (*non-live*) szczepionki w ciągu 14 dni przed badanym szczepieniem lub planowanie otrzymania takiego szczepienia w ciągu 30 dni od podania badanej szczepionki (dopuszczone były inaktywowane szczepionki przeciw grypie i SARS-CoV2, które mogły być podane na ≥7 dni przed lub ≥15 dni po otrzymaniu badanej szczepionki)	klinicznym w ciągu 2 miesięcy przed analizowaną próbą ▪ Istotne uzależnienie od narkotyków lub alkoholu w wywiadzie, które w ocenie badacza mogłoby przeszkadzać realizację protokołu badania ▪ Aktualny lub występujący w wywiadzie stan, terapia, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych bądź inne okoliczności, które mogłyby zakłócić wyniki próby lub udział w niej ▪ Posiadanie członka rodziny (np. małżonka, rodzica/opiekuna prawnego, rodzeństwa lub dziecka), który jest pracownikiem ośrodka badawczego bądź sponsora bezpośrednio zaangażowanego w badanie

Capvaxive® (21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom)	w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65 r.ż. w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
		Kryteria związane z chorobami współtowarzyszącymi	Kryteria związane z wcześniejszym leczeniem	Pozostałe
		udział w badaniu (chorzy z rakiem podstawnokomórkowym skóry, płaskonabłonkowym skóry lub rakiem *in* situ [np. rak piersi czy rak szyjki macicy], którzy przeszli potencjalnie leczniczą terapię, nie byli wykluczani)	▪ Otrzymanie jakiejkolwiek żywej szczepionki na 30 dni przed i 30 dni po analizowanym w badaniu szczepieniu ▪ Otrzymanie przetoczenia krwi lub produktów krwiopochodnych, w tym immunoglobuliny, począwszy od 6 miesięcy przed analizowanym szczepieniem lub w ciągu 30 dni od jego wykonania – autologiczne przetoczenia krwi nie są uznawane za czynnik wykluczający	
STRIDE-5	▪ Wiek ≥50 lat ▪ Wszelkie przewlekłe schorzenia podstawowe musiały być stabilne w ocenie badacza ▪ Kobiety: brak ciąży i karmienia piersią bądź niebędące w wieku rozrodczym albo w wieku rozrodczym, przy jednoczesnej deklaracji o stosowaniu antykoncepcji lub zachowania abstynencji	▪ Inwazyjna choroba pneumokokowa w wywiadzie bądź inna choroba pneumokokowa w wywiadzie z dodatnim wynikiem posiewu ▪ Znane lub podejrzewane upośledzenie funkcji immunologicznej	▪ Wcześniejsze przyjmowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów lub terapii immunosupresyjnej ▪ Otrzymanie jakiejkolwiek szczepionki przeciw pneumokokom w ciągu < 12 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ Wcześniejsze podanie szczepionki PCV15 lub PCV20 ▪ Otrzymanie jakiejkolwiek szczepionki przeciw grypie w ciągu < 6 miesięcy przed włączeniem do badania	▪ nd.
STRIDE-6	▪ Wiek ≥50 lat ▪ Świadoma zgoda na udział w badaniu ▪ Mężczyźni musieli stosować środki antykoncepcyjne, zgodnie z miejscowymi przepisami dotyczącymi metod antykoncepcji dla osób uczestniczących w badaniach klinicznych ▪ Mężczyźni musieli zaakceptować następujące warunki w trakcie okresu zastosowania szczepionki i przez ≥3 miesiące po ostatniej dawce: o powstrzymanie się od oddawania nasienia	▪ Inwazyjna choroba pneumokokowa w wywiadzie bądź inna choroba pneumokokowa w wywiadzie z dodatnim wynikiem posiewu w ciągu 3 lat od 1 wizyty ▪ Nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki PCV15, PCV20 i PPSV23 ▪ Znane lub podejrzewane upośledzenie funkcji immunologicznej, w tym, ale nie wyłącznie, wrodzony lub nabyty niedobór odporności,	▪ Brak wcześniejszego szczepienia przeciw pneumokokom (pacjenci musieli otrzymać szczepienie przeciw pneumokokom na ≥1 rok przed włączeniem do badania – historia szczepień została zweryfikowana przez badacza za pomocą dokumentów źródłowych, w tym kart szczepień i notatek klinicznych) ▪ Szczepienie przeciw pneumokokom szczepionką V116 u osób dorosłych	▪ Ciąża i karmienie piersią

Capvaxive®
(21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom)

w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65 r.ż. w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
		Kryteria związane z chorobami współtowarzyszącymi	Kryteria związane z wcześniejszym leczeniem	Pozostałe
	○ powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych jako preferowanego i zwykłego stylu życia (abstynencja długoterminowa i trwała) i zgodzą się pozostać abstynentami lub zgoda na stosowanie środków antykoncepcyjnych, chyba, że potwierdzono u nich azoospermię (wazektomia lub wtórna przyczyna medyczna); zgoda ta obejmowała stosowanie męskiej prezerwatywy, a w przypadku partnerki z potencjałem rozrodczym, która nie jest w ciąży, musiała ona stosować dodatkową metodę antykoncepcji; co więcej mężczyźni, których partnerka jest w ciąży lub karmi piersią, musieli zgodzić się na zachowanie abstynencji od stosunku penisowo-waginalnego lub stosowanie męskiej prezerwatywy podczas każdej penetracji penisowo-pochwowej; ▪ Także w przypadku kobiet stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno być zgodne z miejscowymi przepisami dotyczącymi metod antykoncepcji dla osób uczestniczących w badaniach klinicznych ○ uczestniczka badania nie może być w ciąży ani karmić piersią oraz musi spełniać ≥1 z poniższych warunków: ✓ nie ma potencjału rozrodczego ✓ jest w wieku rozrodczym i stosuje skuteczną metodę antykoncepcji (ze wskaźnikiem niepowodzenia < 1%) bądź powstrzymuje się od stosunków heteroseksualnych jako preferowanego i zwykłego stylu życia (abstynencja długoterminowa i trwała) w trakcie okresu zastosowania szczepionki i przez ≥6 miesięcy po ostatniej dawce; badacz powinien ocenić potencjalne ryzyko niepowodzenia metod antykoncepcji w związku z	udokumentowane zakażenie wirusem HIV, czynnościowy lub anatomiczny asplenia ▪ Choroba autoimmunologiczna w wywiadzie ▪ Choroba gorączkowa lub otrzymanie antybiotykoterapii w ciągu 72 godzin od otrzymania jakiejkolwiek analizowanej szczepionki	▪ Aktualne otrzymywanie terapii immunosupresyjnej ▪ Otrzymanie PPSV23, a następnie PCV15 lub PCV20 przed przystąpieniem do badania	

Capvaxive® (21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom)	w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65 r.ż. w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
		Kryteria związane z chorobami współtowarzyszącymi	Kryteria związane z wcześniejszym leczeniem	Pozostałe
	pierwszą dawką interwencji stosowanej w badaniu ✓kobiety w wieku rozrodczym musiały mieć ujemny wynik wysoce czułego testu ciążowego (moczu lub surowicy) w ciągu 24 godzin przed pierwszą dawką szczepionki; jeśli nie można potwierdzić ujemnego wyniku testu ciążowego z moczu, wymagany jest test z surowicy – w przypadku wyniku dodatniego następuje wykluczenie z badania			
STRIDE-7	▪ Wiek ≥18 lat ▪ Zakażenie wirusem HIV ▪ Otrzymywanie skojarzonej terapii antywirusowej przez ≥6 tygodni przed włączeniem do badania bez planowanych zmian w jej schemacie przez co najmniej 3 miesiące po randomizacji ▪ Brak wcześniejszego szczepienia lub wcześniejsze szczepienie PCV13 i/lub PPSV23^	▪ Historia zakażeń oportunistycznych ≤ 12 miesięcy przed pierwszym szczepieniem ▪ Historia choroby niezakażeni związanej z zespołem nabytego niedoboru odporności ▪ Aktywne zapalenie wątroby w wywiadzie ▪ Inwazyjna choroba pneumokokowa w wywiadzie bądź inna choroba pneumokokowa w wywiadzie z dodatnim wynikiem posiewu w ciągu 3 lat przed wizytą 2. (dzień 1.) ▪ Nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki V116, PCV15 lub PPSV23, w tym taksoid błoniczy ▪ Znane lub podejrzewany wrodzony niedobór odporności lub anatomiczny brak śledziony bądź historia choroby autoimmunologicznej ▪ Zaburzenia krzepnięcia, które są przeciwwskazaniem do szczepienia domięśniowego	▪ Wcześniejsze szczepienie PCV15 lub PCV20 ▪ Planowane otrzymanie szczepionki przeciw pneumokokom w trakcie badania, poza protokołem ▪ Otrzymywanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez ≥14 kolejnych dni i nie ukończenie takiej terapii ≤ 14 dni przed szczepieniem wykonanym w ramach badania ▪ Aktualne otrzymywanie terapii immunosupresyjnej, w tym chemioterapii lub innych środków immunomodulujących w leczeniu nowotworów lub innych schorzeń oraz interwencje związane z przeszczepem narządów lub szpiku kostnego bądź chorobą autoimmunologiczną ▪ Otrzymanie jakiekolwiek inaktywowanej (*non-live*) szczepionki w ciągu 14 dni przed badanym szczepieniem lub planowanie otrzymania takiego	▪ Aktualne uczestnictwo lub uczestniczenie w interwencyjnym badaniu klinicznym z analizowanym związkiem lub urządzeniem w ciągu 2 miesięcy przed analizowaną próbą

Capvaxive® (21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom)	w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65 r.ż. w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
		Kryteria związane z chorobami współtowarzyszącymi	Kryteria związane z wcześniejszym leczeniem	Pozostałe
		▪ Niedawna choroba przebiegająca z gorączką ▪ Choroba nowotworowa, w której następuje progresja lub wymaga ona aktywnego leczenia w ciągu 3 lat przed włączeniem do badania	szczepienia w ciągu 30 dni od podania badanej szczepionki ▪ Otrzymanie jakiejkolwiek żywej szczepionki na 30 dni przed i 30 dni po analizowanym w badaniu szczepieniu ▪ Otrzymanie przetoczenia krwi lub produktów krwiopochodnych, w tym immunoglobuliny, począwszy od 6 miesięcy przed analizowanym szczepieniem lub w ciągu 30 dni od jego wykonania	
STRIDE-9	▪ Wiek ≥65 lat ▪ Japończycy ▪ Kobiety: brak ciąży i karmienia piersią bądź niebędące w wieku rozrodczym albo w wieku rozrodczym, przy jednoczesnej deklaracji o stosowaniu antykoncepcji lub zachowania abstynencji oraz ujemny wynik wysoce czułego testu ciążowego (moczu lub surowicy) w ciągu odpowiednio 24 lub 72 godzin przed pierwszą dawką szczepionki, a także ma historię medyczną, menstruacyjną i niedawnej aktywności seksualnej, która została oceniona przez badacza w celu zmniejszenia szansy na włączenie do badania kobiety we wczesnej niewykrytej ciąży	▪ Inwazyjna choroba pneumokokowa w wywiadzie (dodatni wynik posiewu krwi, dodatni wynik posiewu płynu mózgowo-rdzeniowego lub dodatni wyniku posiewu w innym jałowym miejscu) bądź inna choroba pneumokokowa w wywiadzie z dodatnim wynikiem posiewu w ciągu 3 lat od 1 wizyty ▪ Nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki V116 lub PPSV23, w tym taksoid błoniczy ▪ Znane lub podejrzewane upośledzenie funkcji immunologicznej, w tym, ale nie wyłącznie, wrodzony lub nabyty niedobór odporności, udokumentowane zakażenie wirusem HIV, czynnościowy lub anatomiczny brak śledziony bądź historia choroby autoimmunologicznej ▪ Zaburzenia krzepnięcia, które są przeciwwskazaniem do szczepienia domięśniowego	▪ Otrzymanie jakiejkolwiek szczepionki przeciw pneumokokom lub planowanie jej otrzymania podczas badania, poza protokołem ▪ Otrzymywanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów (odpowiednik prednizonu w dawce ≥20 mg/dzień) przez ≥14 dni i nie ukończenie takiej terapii ≤ 14 dni przed szczepieniem wykonanym w ramach badania ▪ Aktualne otrzymywanie terapii immunosupresyjnej, w tym chemioterapii w leczeniu nowotworów lub innych schorzeń oraz interwencje związane z przeszczepem narządów lub szpiku kostnego bądź chorobą autoimmunologiczną ▪ Otrzymanie jakiekolwiek inaktywowanej (*non-live*) szczepionki w ciągu 14 dni przed badanym szczepieniem lub planowanie otrzymania takiego szczepienia w ciągu 30 dni od podania	▪ nd.

Capvaxive®
(21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom)

w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65 r.ż. w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
		Kryteria związane z chorobami współtowarzyszącymi	Kryteria związane z wcześniejszym leczeniem	Pozostałe
		▪ Gorączka (zdefiniowaną jako temperatura w jamie ustnej lub bębenku ≥38,0°C) lub temperatura skroniowa bądź pachowa ≥37,4°C lub otrzymanie antybiotykoterapii z powodu jakiejkolwiek ostrej choroby występującej w ciągu 72 godzin przed otrzymaniem badanej szczepionki ▪ Choroba nowotworowa, w której następuje progresja lub wymaga ona aktywnego leczenia w ciągu 3 lat przed włączeniem do badania	badanej szczepionki (dopuszczone były inaktywowane szczepionki przeciw grypie i SARS-CoV2) ▪ Otrzymanie jakiejkolwiek żywej szczepionki na 30 dni przed i 30 dni po analizowanym w badaniu szczepieniu ▪ Otrzymanie przetoczenia krwi lub produktów krwiopochodnych, w tym immunoglobuliny, począwszy od 6 miesięcy przed analizowanym szczepieniem lub w ciągu 30 dni od jego wykonania	
STRIDE-10	▪ Wiek ≥50 lat ▪ Kobiety: brak ciąży i karmienia piersią bądź niebędące w wieku rozrodczym albo w wieku rozrodczym, przy jednoczesnej deklaracji o stosowaniu antykoncepcji lub zachowania abstynencji, a także ma historię medyczną, menstruacyjną i niedawnej aktywności seksualnej, która została oceniona przez badacza w celu zmniejszenia szansy na włączenie do badania kobiety we wczesnej niewykrytej ciąży	▪ Inwazyjna choroba pneumokokowa w wywiadzie (dodatni wynik posiewu krwi, dodatni wynik posiewu płynu mózgowo-rdzeniowego lub dodatni wyniku posiewu w innym jałowym miejscu) bądź inna choroba pneumokokowa w wywiadzie z dodatnim wynikiem posiewu w ciągu 3 lat od 1 wizyty ▪ Nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki V116 lub PPSV23, w tym taksoid błoniczy ▪ Znane lub podejrzewane upośledzenie funkcji immunologicznej, w tym, ale nie wyłącznie, wrodzony lub nabyty niedobór odporności, udokumentowane zakażenie wirusem HIV, czynnościowy lub anatomiczny brak śledziony bądź historia choroby autoimmunologicznej	▪ Otrzymanie jakiejkolwiek szczepionki przeciw pneumokokom lub planowanie jej otrzymania podczas badania, poza protokołem ▪ Otrzymywanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów (odpowiednik prednizonu w dawce ≥20 mg/dzień) przez ≥14 dni i nie ukończenie takiej terapii ≤ 14 dni przed szczepieniem wykonanym w ramach badania ▪ Aktualne otrzymywanie terapii immunosupresyjnej, w tym chemioterapii w leczeniu nowotworów lub innych schorzeń oraz interwencje związane z przeszczepem narządów lub szpiku kostnego bądź chorobą autoimmunologiczną ▪ Otrzymanie jakiekolwiek inaktywowanej (*non-live*) szczepionki w ciągu 14 dni przed badanym szczepieniem lub planowanie otrzymania takiego	▪ nd.

Capvaxive® (21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom)	w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65 r.ż. w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
		Kryteria związane z chorobami współtowarzyszącymi	Kryteria związane z wcześniejszym leczeniem	Pozostałe
		▪ Zaburzenia krzepnięcia, które są przeciwwskazaniem do szczepienia domięśniowego ▪ Gorączka (zdefiniowaną jako temperatura w jamie ustnej lub bębenku ≥38,0°C) lub temperatura skroniowa bądź pachowa ≥37,4°C lub otrzymanie antybiotykoterapii z powodu jakiejkolwiek ostrej choroby występującej w ciągu 72 godzin przed otrzymaniem badanej szczepionki ▪ Choroba nowotworowa, w której następuje progresja lub wymaga ona aktywnego leczenia w ciągu 3 lat przed włączeniem do badania	szczepienia w ciągu 30 dni od podania badanej szczepionki (dopuszczone były inaktywowane szczepionki przeciw grypie i SARS-CoV2) ▪ Otrzymanie jakiejkolwiek żywej szczepionki na 30 dni przed i 30 dni po analizowanym w badaniu szczepieniu ▪ Otrzymanie przetoczenia krwi lub produktów krwiopochodnych, w tym immunoglobuliny, począwszy od 6 miesięcy przed analizowanym szczepieniem lub w ciągu 30 dni od jego wykonania	

^ na stronie *www.clinicaltrials.gov* podano, że włączano tylko osoby nieszczepione wcześniej, ale przyjęto, że prawidłowe dane w tym zakresie przedstawia dokument *EPAR 2025*.

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Łącznie w analizowanych próbach uwzględniono 6891 pacjentów – szczepionkę Capvaxive otrzymało 4133 pacjentów, PPSV23 1462 osób (w tym 157 pacjentów z grupy PCV15+PPSV23 z badania *STRIDE-7*), PCV20 1177 pacjentów, a PCV15 276 osób (w tym 157 pacjentów z grupy PCV15+PPSV23 z badania *STRIDE-7*). W badaniach *V116-001*, *STRIDE-3*, *STRIDE-5* i *STRIDE-10* większy odsetek włączonej populacji stanowiły kobiety (około 54-58%), natomiast w pozostałych próbach mężczyźni (około 53-71%). Przeważnie średni wiek (w zależności od wyróżnionej grupy) mieścił się w zakresie 63,7-65,4 lat – mniejszy był w badaniu *V116-001* (61,3 roku) i *STRIDE-7* (w zależności od grupy 44,0 i 46,7 lat; próba uwzględniona w niniejszej analizie jedynie w ramach zbiorczej oceny bezpieczeństwa badań *STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10* w podgrupie pacjentów w wieku ≥50 lat, którą odnaleziono w dokumencie *EPAR 2025* i przedstawiono jej wyniki w rozdziale dotyczącym analizy bezpieczeństwa), a większy w badaniach *STRIDE-6* (kohorta 1 i kohorta 3) i *STRIDE-9* (odpowiednio około 69, 71 i 71 lat). Odsetek chorych w wieku ≥65 lat był różny w poszczególnych próbach, ale w większości przypadków wynosił ≥50% (w badaniach *STRIDE-6* i *STRIDE-9* wynosił odpowiednio 70,6% i 100%), jedynie w próbie *V116-001* i *STRIDE-7* był znacznie niższy (około odpowiednio 29% i 7%). W większości analizowanych badań dominowała rasa biała (około 55-88%) oraz pochodzenie etniczne określone jako osoby niebędące Hiszpanami lub Latynosami (około 58-100%). Tylko w badaniach *STRIDE-3*, *STRIDE-6* i *STRIDE-10* podano informacje na temat czynników zwiększonego ryzyka rozwoju choroby pneumokokowej, do których należały najczęściej: cukrzyca (w zależności od grupy: 11,8-31,1%), aktualne palenie (7,1-11,8%) oraz przewlekła choroba płuc (6,6-20,2%). Najczęściej jednak u pacjentów z tych badań nie występował żaden czynnik ryzyka. W jednym badaniu, gdzie wymagano, aby chorzy otrzymali wcześniej szczepienie przeciw pneumokokom (*STRIDE-6*), przeważnie wykonano go w okresie 1-4 lat przed włączeniem do próby (od 45,4% do 77,6% w zależności od wyróżnionej grupy).

Tabela 11. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań *V116-001*, *STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*.

Para-metr	***V116-001*** (*Platt 2023*) – faza II		***STRIDE-3*** (*Platt 2024*) – kohorta 1		***STRIDE-5***		***STRIDE-6*** (*Scott 2024*) – kohorta 1		***STRIDE-6*** (*Scott 2024*) – kohorta 2		***STRIDE-6*** (*Scott 2024*) – kohorta 3	***STRIDE-7***		***STRIDE-9***		***STRIDE-10***	
	Capvaxive, N=254	PPSV23, N=254	Capvaxive, N=1179	PCV20, N=1177	Capvaxive+ QIV→ PBO, N=536	PBO+QIV→ Capvaxive, N=536	Capvaxive, N=229	PCV15, N=119	Capvaxive, N=174	PPSV23, N=85	Capvaxive, N = 105	Capva-xive+ PBO→ PCV15, N=156	PCV15+ PPSV23, N=157	Capvaxive, N=225	PPSV23, N=225	Capvaxive, N=739	PPSV23, N=741
Płeć																	
Kobiety, n (%)	142 (56%)	139 (55%)	687 (58,3%)	670 (56,9%)	297 (55,4%)	287 (53,5%)	112 (48,9%)	59 (49,6%)	74 (42,5%)	36 (42,4%)	55 (52,4%)	42 (26,9%)	50 (31,8%)	99 (44,0%)	96 (42,7%)	407 (55,1%)	410 (55,3%)
Mężczyźni, n (%)	112 (44%)	115 (45%)	492 (41,7%)	507 (43,1%)	239 (44,6%)	249 (46,5%)	112 (51,1%)	60 (50,4%)	100 (57,5%)	49 (57,6%)	50 (47,6%)	114 (73,1%)	107 (68,2%)	126 (56,0%)	129 (57,3%)	332 (44,9%)	331 (44,7%)
Wiek																	
Średnia (SD; IQR) [lata]	61,3 (7,0; 56-65)	61,3 (7,3; 56-65)	[redacted]	[redacted]	64,2 (8,4)	64,2 (8,4)	68,7 (bd.)	69,0 (bd.)	65,5 (bd.)	65,4 (bd.)	71,0 (bd.)	44,0 (12,6; bd.); [redacted]#†	46,7 (12,3; bd.); [redacted]#†	70,9 (5,7)	70,9 (5,6)	63,9 (8,4; bd.); 65,0 (50-90)#	63,7 (8,3; bd.); 65,0 (50-88)#
50-64	181 (71%)	180 (71%)	589 (50%)	587 (49,9%)	[redacted]	[redacted]	48 (21,0%)	25 (21,0%)	80 (46,0%)	39 (45,9%)	17 (16,2%)	[redacted]	[redacted]	nd.		342 (46,3%)	342 (46,2%)
≥65	73 (28,7%)*	74 (29,1%)*	590 (50%)*	590 (50,1%)*	[redacted]	[redacted]	181 (79,0)	94 (79,0%)	94 (54,0%)	46 (54,1%)	88 (83,8%)	[redacted]	[redacted]	225 (100%)	225 (100%)	397 (53,6%)*	399 (53,7%)*
65-74	59 (23%)	60 (24%)	464 (39,4%)	464 (39,4%)	[redacted]	[redacted]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	bd.	bd.	[redacted]	[redacted]	326 (44,1%)	328 (44,3%)

Para-metr	*V116-001* (*Platt 2023*) – faza II		*STRIDE-3* (*Platt 2024*) – kohorta 1		*STRIDE-5*		*STRIDE-6* (*Scott 2024*) – kohorta 1		*STRIDE-6* (*Scott 2024*) – kohorta 2		*STRIDE-6* (*Scott 2024*) – kohorta 3	*STRIDE-7*		*STRIDE-9*		*STRIDE-10*	
	Capvaxive, N=254	PPSV23, N=254	Capvaxive, N=1179	PCV20, N=1177	Capvaxive+ QIV→ PBO, N=536	PBO+QIV→ Capvaxive, N=536	Capvaxive, N=229	PCV15, N=119	Capvaxive, N=174	PPSV23, N=85	Capvaxive, N = 105	Capva-xive+ PBO→ PCV15, N=156	PCV15+ PPSV23, N=157	Capvaxive, N=225	PPSV23, N=225	Capvaxive, N=739	PPSV23, N=741
≥75	14 (6%)	14 (6%)	126 (10,7)*	126 (10,7)*	[redacted]	[redacted]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	bd.	bd.	[redacted]	[redacted]	71 (9,6%)	71 (9,6%)
75-84	bd.	bd.	112 (9,5%)	113 (9,6%)	[redacted]	[redacted]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	bd.	bd.	[redacted]	[redacted]	bd.	bd.
≥85	bd.	bd.	14 (1,2%)	13 (1,1%)	[redacted]	[redacted]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	bd.	bd.	[redacted]	[redacted]	bd.	bd.
Rasa																	
Biała	224 (88%)	218 (86%)	867 (73,5%)	844 (71,7%)	410 (76,5%)	412 (76,9%)	125 (54,6%)	69 (58,0%)	116 (66,7%)	59 (69,4%)	85 (81,0%)	70 (44,9%)	79 (50,3%)	0 (0%)	0 (0%)	453 (61,3%)	469 (63,1%)
Czarna lub Afroa-meryka-nie	25 (10%)	30 (12%)	116 (9,8%)	115 (9,8%)	107 (20%)	101 (18,8%)	6 (2,6%)	3 (2,5%)	3 (1,7%)	1 (1,2%)	6 (5,7%)	62 (39,7%)	63 (40,1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,3%)	2 (0,3%)
Azja-tycka	2 (1%)	3 (1%)	148 (12,6%)	168 (14,3%)	3 (0,6%)	10 (1,9%)	96 (41,9%)	47 (39,5%)	55 (31,6%)	25 (29,4%)	13 (12,4%)	21 (13,5%)	12 (7,6%)	225 (100%)	225 (100%)	151 (20,4%)	140 (18,8%)
Mie-szana (*multi-ple*)	0 (0%)	2 (1%)	26 (2,2%)	30 (2,6%)	13 (2,4%)	8 (1,5%)	2 (0,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,0%)	1 (0,6%)	2 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	119 (6,1%)	124 (16,7%)

Parametr	*V116-001* (*Platt 2023*) – faza II		*STRIDE-3* (*Platt 2024*) – kohorta 1		*STRIDE-5*		*STRIDE-6* (*Scott 2024*) – kohorta 1		*STRIDE-6* (*Scott 2024*) – kohorta 2		*STRIDE-6* (*Scott 2024*) – kohorta 3	*STRIDE-7*		*STRIDE-9*		*STRIDE-10*	
	Capvaxive, N=254	PPSV23, N=254	Capvaxive, N=1179	PCV20, N=1177	Capvaxive+ QIV→ PBO, N=536	PBO+QIV→ Capvaxive, N=536	Capvaxive, N=229	PCV15, N=119	Capvaxive, N=174	PPSV23, N=85	Capvaxive, N = 105	Capva-xive+ PBO→ PCV15, N=156	PCV15+ PPSV23, N=157	Capvaxive, N=225	PPSV23, N=225	Capvaxive, N=739	PPSV23, N=741
Indianie amery-kańscy lub rdzen-nie miesz-kańcy alaski	2 (1%)	1 (<1%)	4 (0,3%)	4 (0,3%)	1 (0,2%)	4 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (0,5%)	5 (0,7%)
Rdzenni miesz-kańcy Hawa-jów lub innych wysp pacy-ficznych	1 (<1%)	0 (0%)	17 (1,4%)	16 (1,4%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (1,2%)	3 (0,4%)
Brak da-nych	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)	1 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)
Pochodzenie etniczne																	
Hiszpa-nie lub Latynosi	107 (42%)	106 (42%)	259 (22,0%)	242 (20,6%)	127 (23,7%)	125 (23,3%)	21 (9,2%)	17 (14,3%)	34 (19,5%)	16 (18,8%)	14 (13,3%)	32 (20,5%)	44 (28,0%)	0 (0%)	0 (0%)	150 (20,3%)	162 (21,9%)

Parametr	*V116-001* (*Platt 2023*) – faza II		*STRIDE-3* (*Platt 2024*) – kohorta 1		*STRIDE-5*		*STRIDE-6* (*Scott 2024*) – kohorta 1		*STRIDE-6* (*Scott 2024*) – kohorta 2		*STRIDE-6* (*Scott 2024*) – kohorta 3	*STRIDE-7*		*STRIDE-9*		*STRIDE-10*	
	Capvaxive, N=254	PPSV23, N=254	Capvaxive, N=1179	PCV20, N=1177	Capvaxive+ QIV→ PBO, N=536	PBO+QIV→ Capvaxive, N=536	Capvaxive, N=229	PCV15, N=119	Capvaxive, N=174	PPSV23, N=85	Capvaxive, N = 105	Capvaxive+ PBO→ PCV15, N=156	PCV15+ PPSV23, N=157	Capvaxive, N=225	PPSV23, N=225	Capvaxive, N=739	PPSV23, N=741
Osoby niebędący Hiszpanami lub Latynosami	147 (58%)	146 (57%)	909 (77,1%)	922 (78,3%)	403 (75,2%)	409 (76,3%)	206 (90%)	102 (85,7%)	140 (80,5%)	69 (81,2%)	91 (86,7%)	124 (79,5%)	112 (71,3%)	225 (100%)	225 (100%)	579 (78,1%)	571 (76,9%)
Nieznana lub nie raportowano	0 (0%)	2 (1%)	11 (0,9%)	13 (1,1%)	6 (1,1%)	2 (0,4%)	2 (0,9%)*	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (1,5%)	10 (1,3%)
Czynniki ryzyka																	
Zaburzenia związane ze spożywaniem alkoholu	bd.		3 (0,3%)	3 (0,3%)	bd.		1 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	bd.		bd.		3 (0,4%)	0 (0%)
Przewlekła choroba serca	bd.		25 (2,1%)	16 (1,4%)	bd.		7 (3,1%)	4 (3,4%)	4 (2,3%)	1 (1,2%)	2 (1,9%)	bd.		bd.		16 (2,2%)	14 (1,9%)

Parametr	*V116-001* (*Platt 2023*) – faza II		*STRIDE-3* (*Platt 2024*) – kohorta 1		*STRIDE-5*		*STRIDE-6* (*Scott 2024*) – kohorta 1		*STRIDE-6* (*Scott 2024*) – kohorta 2		*STRIDE-6* (*Scott 2024*) – kohorta 3	*STRIDE-7*		*STRIDE-9*		*STRIDE-10*	
	Capvaxive, N=254	PPSV23, N=254	Capvaxive, N=1179	PCV20, N=1177	Capvaxive+ QIV→ PBO, N=536	PBO+QIV→ Capvaxive, N=536	Capvaxive, N=229	PCV15, N=119	Capvaxive, N=174	PPSV23, N=85	Capvaxive, N = 105	Capva-xive+ PBO→ PCV15, N=156	PCV15+ PPSV23, N=157	Capvaxive, N=225	PPSV23, N=225	Capvaxive, N=739	PPSV23, N=741
Prze-wlekła choroba nerek	bd.		26 (2,2%)	22 (1,9%)	bd.		8 (3,5%)	5 (4,2%)	4 (2,3%)	1 (1,2%)	6 (5,7%)	bd.		bd.		10 (1,4%)	12 (1,6%)
Prze-wlekła choroba wątroby	bd.		21 (1,8%)	22 (1,9%)	bd.		12 (5,2%)	6 (5,0%)	15 (8,6%)	6 (7,1%)	3 (2,9%)	bd.		bd.		13 (1,8%)	21 (2,8%)
Prze-wlekła choroba płuc	bd.		135 (11,5%)	131 (11,1%)	bd.		31 (13,5%)	24 (20,2%)	19 (10,9%)	14 (16,5%)	17 (16,2%)	bd.		bd.		51 (6,9%)	49 (6,6%)
Cu-krzyca	bd.		212 (18,0%)	182 (15,5%)	bd.		62 (27,1%)	37 (31,1%)	37 (21,3%)	20 (23,5%)	28 (26,7%)	bd.		bd.		87 (11,8%)	89 (12,0%)
Aktu-alne pa-lenie	bd.		139 (11,8%)	133 (11,3%)	bd.		18 (7,9%)	13 (10,9%)	13 (7,5%)	6 (7,1%)	8 (7,6%)	bd.		bd.		59 (8,0%)	73 (9,9%)
Liczba czynników ryzyka																	
0	bd.		732 (62,1%)	768 (65,3%)	bd.		bd.		bd.		bd.	bd.		bd.		538 (72,8%)	523 (70,6%)
1	bd.		347 (29,4%)	328 (27,9%)	bd.		bd.		bd.		bd.	bd.		bd.		169 (22,9%)	184 (24,8%)

Para-metr	*V116-001* (*Platt 2023*) – faza II		*STRIDE-3* (*Platt 2024*) – kohorta 1		*STRIDE-5*		*STRIDE-6* (*Scott 2024*) – kohorta 1		*STRIDE-6* (*Scott 2024*) – kohorta 2		*STRIDE-6* (*Scott 2024*) – kohorta 3	*STRIDE-7*		*STRIDE-9*		*STRIDE-10*	
	Capvaxive, N=254	PPSV23, N=254	Capvaxive, N=1179	PCV20, N=1177	Capvaxive+ QIV→ PBO, N=536	PBO+QIV→ Capvaxive, N=536	Capvaxive, N=229	PCV15, N=119	Capvaxive, N=174	PPSV23, N=85	Capvaxive, N = 105	Capva-xive+ PBO→ PCV15, N=156	PCV15+ PPSV23, N=157	Capvaxive, N=225	PPSV23, N=225	Capvaxive, N=739	PPSV23, N=741
≥2	bd.		100 (8,5%)	81 (6,9%)	bd.		bd.		bd.		bd.	bd.		bd.		32 (4,3%)	34 (4,6%)
Czas od ostatniego szczepienia przeciw pneumokokom																	
1-4 lat	bd.		bd.		bd.		108 (47,2%)	54 (45,4%)	135 (77,6%)	66 (77,6%)	78 (74,3%)	bd.		bd.		bd.	
5-9 lat	bd.		bd.		bd.		85 (37,1%)	45 (37,8%)	33 (19,0%)	18 (21,2%)	27 (25,7%)	bd.		bd.		bd.	
≥10 lat	bd.		bd.		bd.		36 (15,7%)	20 (16,8%)	6 (3,4%)	1 (1,2%)	0 (0%)	bd.		bd.		bd.	

W tabeli zaprezentowano liczbę i odsetek chorych z poszczególnymi charakterystykami;
* obliczono na podstawie dostępnych danych;
# mediana (zakres);
^ mediana (IQR);
† dane z dokumentu *GVD 2024*.

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Szczegółowe informacje na temat składu szczepionek, których jedną dawkę otrzymali pacjenci w analizowanych badaniach, podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 12. Opis interwencji – szczepienia zastosowanego we włączonych badaniach.

Badanie/Interwencja	*V116-001* (faza II)	*STRIDE-3*	*STRIDE-5*	*STRIDE-6*	*STRIDE-7*	*STRIDE-9*	*STRIDE-10*
Capvaxive	21-walentna szczepionka PCV, której każda dawka zawiera polisacharydy otoczkowe następujących serotypów pneumokoków: 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19A, 20, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F i 35B – wszystkie skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM197; pojedyncza dawka domięśniowego podania zawierała 4 µg każdego serotypu w 1 ml	21-walentna szczepionka PCV, której każda dawka zawiera polisacharydy otoczkowe następujących serotypów pneumokoków: 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19A, 20, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F i 35B –	[redacted]	21-walentna szczepionka PCV, której każda dawka zawiera polisacharydy otoczkowe następujących serotypów pneumokoków: 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19A, 20, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F i 35B – wszystkie połączone z białkiem nośnikowym CRM197; pojedyncza dawka domięśniowego podania zawierała 4 µg każdego serotypu, łącznie 0,5 ml	21-walentna szczepionka PCV, której każda dawka zawiera polisacharydy otoczkowe następujących serotypów pneumokoków: 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19A, 20, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F i 35B; pojedyncza dawka domięśniowego podania zawierała 4 µg każdego serotypu, łącznie 0,5 ml	[redacted]	21-walentna szczepionka PCV, której każda dawka zawiera polisacharydy otoczkowe następujących serotypów pneumokoków: 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19A, 20, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F i 35B; pojedyncza dawka domięśniowego podania zawierała 4 µg każdego serotypu, łącznie 0,5 ml
PPSV23	Pneumovax™23: 23-walentna szczepionka polisacharydowa, której każda dawka zawiera polisacharydy otoczkowe następujących serotypów pneumokoków: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F i 33F (dawka 25	-	-	Pneumovax™23: 23-walentna licencjonowana szczepionka polisacharydowa	Pneumovax™23: 23-walentna szczepionka polisacharydowa, której każda dawka zawiera polisacharydy otoczkowe następujących serotypów pneumokoków: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F,	Pneumovax™23: [redacted]	Pneumovax™23: 23-walentna szczepionka polisacharydowa, której każda dawka zawiera polisacharydy otoczkowe następujących serotypów pneumokoków: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20,

Badanie/Interwencja	*V116-001* (faza II)	*STRIDE-3*	*STRIDE-5*	*STRIDE-6*	*STRIDE-7*	*STRIDE-9*	*STRIDE-10*
	µg każdego serotypu w 0,5 ml)				23F i 33F (dawka 25 µg w 0,5 ml)	[redacted]	22F, 23F i 33F (dawka 25 µg w 0,5 ml)
PCV15	-	-	-	Vaxneuvance™: 15-walentna licencjonowana szczepionka PCV	Vaxneuvance™: 15-walentna szczepionka PCV (*Wyeth Pharmaceutical*), której każda dawka zawiera polisacharydy otoczkowe następujących serotypów pneumokoków: 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F i 33F; w jednej dawce 0,5 ml zawarte było 2,0 µg każdego z serotypów, z wyjątkiem 6B, którego podawano 4,4 µg	-	-
PCV20	-	Prevnar 20™ / APEXXNAR™: 20-walentna szczepionka PCV (*Wyeth Pharmaceutical*), której każda dawka zawiera polisacharydy otoczkowe następujących serotypów pneumokoków: 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F; w jednej dawce 0,5 ml zawarte było 2,2 µg każdego z serotypów, z	-	-	-	-	-

Capvaxive® (21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom)	w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65 r.ż. w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*

Badanie/Interwencja	*V116-001* (faza II)	*STRIDE-3*	*STRIDE-5*	*STRIDE-6*	*STRIDE-7*	*STRIDE-9*	*STRIDE-10*
		wyjątkiem 6B, którego podawano 4,4 µg					
QIV	-	-	Szczepienie QIV o objętości 0,5 ml (nie podano szczegółów)	-	-	-	-
Sposób podania	Pojedyncza iniekcja analizowanych szczepionek	Pojedyncza iniekcja analizowanych szczepionek	W jednej grupie szczepienia Capvaxive i QIV były podawane jednocześnie, a następnie pacjenci otrzymywali PBO (odpowiednio w dniu 1. i 30.), a w drugiej w 1. dniu szczepionkę Capvaxive i PBO, a w dniu 30. szczepienie QIV	Pojedyncza iniekcja analizowanych szczepionek	Pojedyncza iniekcja analizowanych szczepionek	Pojedyncza iniekcja analizowanych szczepionek	Pojedyncza iniekcja analizowanych szczepionek

5.4 Immunogenność

Capvaxive to skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom, ukierunkowana na 21 serotypów pneumokoków, w tym osiem unikatowych (15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B), które nie występują w innych szczepionkach skoniugowanych, a odpowiadają za znaczną część przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej u dorosłych. W szczepionce wykorzystano białko nośnikowe, które ma na celu wzmocnienie immunogenności antygenów w szczepionkach skoniugowanych. Ocena immunogenności stanowi fundamentalny element procesu rozwoju szczepionek. Pozwala ona na określenie zdolności szczepionki do wywołania odpowiedzi immunologicznej, która, jak się oczekuje, koreluje z ochroną przed chorobą. W przypadku szczepionek takich jak Capvaxive, gdzie przeprowadzenie badań skuteczności klinicznej na dużą skalę, oceniających bezpośrednio zapobieganie chorobie, może być skomplikowane lub czasochłonne, dane dotyczące immunogenności często służą jako główny dowód skuteczności klinicznej.

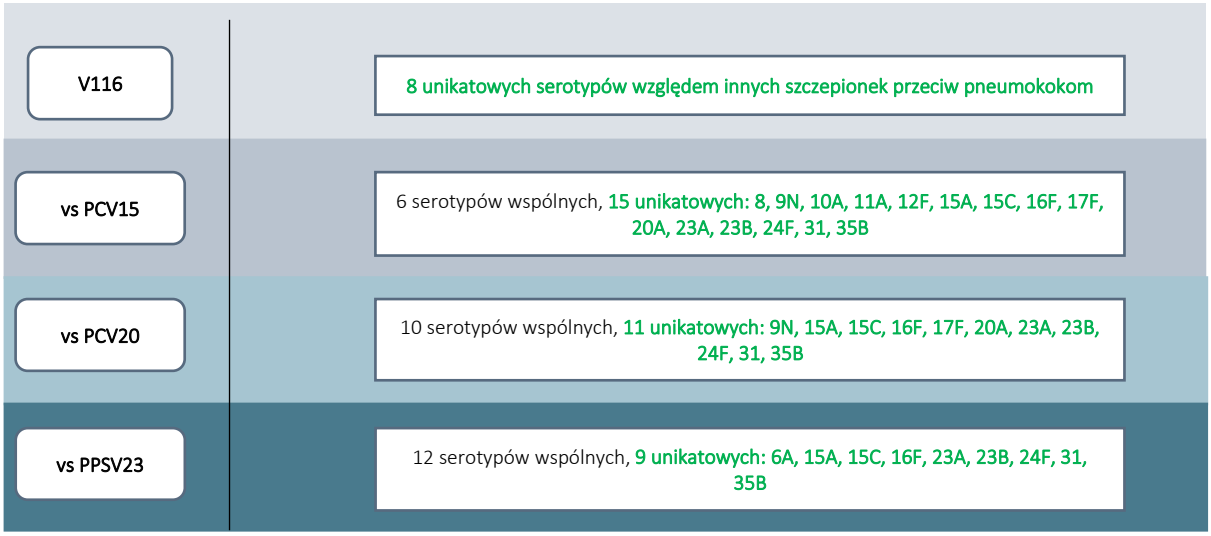
Za jeden z najbardziej obiektywnych punktów końcowych w ocenie immunogenności uważa się odpowiedź wg OPA, która naśladuje naturalne reakcje obronne gospodarza – krytycznie zależne od opsonofagocytozy zależnej od przeciwciał – zwłaszcza w kontekście oceny krzyżowej (serotyp 19A), jak i w ściśle określonych populacjach (np. pacjentów w podeszłym wieku lub z obniżoną odpornością). Jest to zgodne ze wskazaniami WHO, która wykazanie aktywności funkcjonalnej przeciwciał mierzonej metodą OPA uznaje za dopuszczalny drugorzędowy punkt końcowy przy ocenie nowych szczepionej przeciwko pneumokokom w celu uzyskanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wskazuje je jako potencjalny główny punkt końcowy w analizie badań z udziałem osób starszych (*Song 2013*, *Käyhty 2009*, *WHO 2009*, *WHO 2013, FDA 2021*). Obserwacje te potwierdza fakt, że u pacjentów z neutropenią wyższa jest częstość występowania IChP, chorzy niezdolni do wytwarzania przeciwciał przeciwko otoczce PS są wysoce podatni na zakażenia pneumokokowe, a niedobory dopełniacza, nabyte lub dziedziczne, sprawiają, że osoby, u których występują, są bardziej narażone na zakażenia związane z pneumokokami (*Johansson 1992*, *Nahm 1986* i *Ram 2010*). Aktywność OPA (w tym GMT, GMFR, jak i odsetek chorych z ≥4-krotnym wzrostem odpowiedzi OPA) odzwierciedla zatem zdolność przeciwciał do wspomagania fagocytozy zależnej od opsoniny przez komórki układu odpornościowego, co jest istotnym mechanizmem ochrony przed zakażeniami i dlatego może być dobrym korelatem ochrony *in vitro* (*Atkins 2004*, *Jotterand 2025*, *Vakevainen 2001*, *Mt-Isa 2022*). Takie założenia są tożsame z rekomendacjami EMA w tym zakresie, wskazującymi jednocześnie na korelat odpornościowy ochrony (ICP, z ang. *immune correlate of protection*), czyli zdefiniowany rodzaj i wielkość odpowiedzi immunologicznej, która koreluje z ochroną przed

chorobą zakaźną wywołaną przez szczepionkę i która jest uważana za predykcyjną względem skuteczności klinicznej (*EMEA 2023*).

Porównawcza ocena immunogenności powinna obejmować wykazanie spełnienia kryterium co najmniej równoważności aktywności opsonofagocytarnej (*non-inferiority*) w zakresie serotypów wspólnych i wyższości (*superiority*) w zakresie serotypów unikatowych oraz wyższości (*superiority*) w istotnej odpowiedzi immunologicznej (co najmniej 4-krotne zwiększenie aktywności opsonofagocytarnej) w zakresie serotypów unikatowych.

Na poniższym wykresie zaprezentowano porównanie Capvaxive pod względem szczepów unikatowych i wspólnych w odniesieniu do innych szczepionek przeciw pneumokokom, które analizowano w niniejszym raporcie.

Wykres 3. Porównanie Capvaxive pod względem szczepów unikatowych i wspólnych w odniesieniu do innych szczepionek przeciw pneumokokom, które analizowano w niniejszym raporcie.



Ocena immunogenności dla każdego z serotypów wspólnych dla ocenianych szczepionek i unikatowych dla Capvaxive obejmowała:

- aktywność opsonofagocytarną (OPA, ang. *opsonophagocytic activity*), a w tym:
  - średnią geometryczną miana przeciwciał opsonizujących w 1 i 30 dniu po szczepieniu (GMT, ang. *geometric mean titres*),
  - stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał opsonizujących 30 dni po szczepieniu między szczepionkami (GMTR, ang. *geometric mean titres ratio*)

  - krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał opsonizujących 30 dni od szczepienia (GMFR, z ang. *geometric mean fold rise*)
  - odsetek pacjentów z co najmniej 4-krotnym wzrostem miana przeciwciał opsonizujących 30 dni po szczepieniu
- oraz stężenia swoistych dla serotypu immunoglobulin G (IgG), a w tym:
  - średnią geometryczną stężenia immunoglobulin G w 1 i 30 dniu po szczepieniu (GMC, ang. *geometric mean concentration*),
  - stosunek średnich geometrycznych stężenia immunoglobulin G 30 dni po szczepieniu między szczepionkami (GMCR, ang. *geometric mean concentrations ratio*)
  - krotność wzrostu średniej geometrycznej stężenia immunoglobulin G 30 dni od szczepienia (GMFR, z ang. *geometric mean fold rise*)
  - odsetek pacjentów z co najmniej 4-krotnym wzrostem stężenia immunoglobulin G 30 dni po szczepieniu.

Szczegółowy opis punktów końcowych analizowanych w ramach oceny immunogenności w poszczególnych próbach zawiera poniższa tabela. Nie zamieszczono w niej badania *STRIDE-7*, gdyż opisano go tylko w ramach zbiorczej analizy bezpieczeństwa badań *STRIDE-3*, *STRIDE-5* (zaprezentowano punkty końcowe dotyczące oceny szczepionki przeciw pneumokokom), *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10* w podgrupie pacjentów w wieku ≥50 lat, odnalezionej w dokumencie *EPAR 2025*.

Tabela 13. Opis punktów końcowych analizowanych we włączonych badaniach.

Badanie/Punkt końcowy	*V116-001* (faza II)	*STRIDE-3*	*STRIDE-5*	*STRIDE-6*	*STRIDE-9*	*STRIDE-10*
Główny	Wykazanie, że szczepionka Capvaxive ma niegorszą immunogenność (kryterium *non-inferiority*) niż PPSV23 pod względem oceny GMT w tekście OPA dla serotypów podobnych w analizowanych szczepionkach i lepszą immunogenność (kryterium *superiority*) pod względem oceny GMT w teście OPA dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive	Wykazanie, że szczepionka Capvaxive ma niegorszą immunogenność (kryterium *non-inferiority*) niż PCV20 pod względem oceny GMT w tekście OPA dla serotypów podobnych w analizowanych szczepionkach i lepszą immunogenność (kryterium *superiority*) pod względem oceny GMT w teście OPA dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive, jak i pod względem odsetka chorych z ≥4-krotnym wzrostem odpowiedzi OPA dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive	Ocena GMT dla wszystkich serotypów występujących w szczepionce Capvaxive	Ocena GMT dla wszystkich serotypów występujących w szczepionce Capvaxive w porównaniu do PCV15 i PPSV23	Wykazanie, że szczepionka Capvaxive ma niegorszą immunogenność (kryterium *non-inferiority*) niż PPSV23 pod względem oceny GMT w tekście OPA dla serotypów podobnych w analizowanych szczepionkach i lepszą immunogenność (kryterium *superiority*) pod względem odsetka chorych z ≥4-krotnym wzrostem odpowiedzi OPA dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive	Wykazanie, że szczepionka Capvaxive ma niegorszą immunogenność (kryterium *non-inferiority*) niż PPSV23 pod względem oceny GMT w tekście OPA dla serotypów podobnych w analizowanych szczepionkach i lepszą immunogenność (kryterium *superiority*) pod względem oceny GMT w teście OPA dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive, jak i pod względem odsetka chorych z ≥4-krotnym wzrostem odpowiedzi OPA dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive
Drugorzędowe	• Wykazanie, że szczepionka Capvaxive ma niegorszą immunogenność (kryterium *non-inferiority*) niż PPSV23 pod względem oceny GMC dla serotypów podobnych w analizowanych szczepionkach	• Oceny GMC dla serotypów podobnych w analizowanych szczepionkach i dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive Analiza średniej geometrycznej	• Ocena GMC • Analiza średniej geometrycznej zakresu wzrostu (GMFR) dla GMT i GMC	• Oceny GMC dla serotypów podobnych w analizowanych szczepionkach i dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive • Analiza średniej geometrycznej zakresu	• Ocena GMT dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive • Oceny GMC dla serotypów podobnych w analizowanych szczepionkach i dla serotypów	• Oceny GMC dla serotypów podobnych w analizowanych szczepionkach i dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive • Analiza średniej geometrycznej zakresu

Badanie/Punkt końcowy	*V116-001* (faza II)	*STRIDE-3*	*STRIDE-5*	*STRIDE-6*	*STRIDE-9*	*STRIDE-10*
	i lepszą immunogenność (kryterium *superiority*) pod względem oceny GMC dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive • Analiza średniej geometrycznej zakresu wzrostu (GMFR) dla GMT i GMC • Odsetek chorych z ≥4-krotnym wzrostem odpowiedzi OPA i IgG	zakresu wzrostu (GMFR) dla GMT i GMC • Odsetek chorych z ≥4-krotnym wzrostem odpowiedzi OPA (serotypy podobne dla obu szczepionek) i IgG (oba rodzaje serotypów) • Ocena odpowiedzi immunologicznej dla serotypu 6C i 15B na podstawie oczekiwania krzyżowej odpowiedzi w serotypie 6A i 15C		wzrostu (GMFR) dla GMT i GMC	występujących tylko w szczepionce Capvaxive • Analiza średniej geometrycznej zakresu wzrostu (GMFR) dla GMT i GMC • Odsetek chorych z ≥4-krotnym wzrostem odpowiedzi OPA (serotypy podobne dla obu szczepionek) i IgG (oba rodzaje serotypów)	wzrostu (GMFR) dla GMT i GMC • Odsetek chorych z ≥4-krotnym wzrostem odpowiedzi OPA (serotypy podobne dla obu szczepionek) i IgG (oba rodzaje serotypów) • Ocena odpowiedzi immunologicznej dla serotypu 6C i 15B na podstawie oczekiwania krzyżowej odpowiedzi w serotypie 6A i 15C
Eksploracyjny	• Ocena odpowiedzi immunologicznej dla serotypu 6C i 15B na podstawie oczekiwania krzyżowej odpowiedzi w serotypie 6A i 15C	-		-		-

W przypadku danych powtarzających się z różnych źródeł w opisie immunogenności prezentowano przede wszystkim informacje z publikacji pełnotekstowych, a następnie ze źródeł dostępnych publicznie (strona *www.clinicaltrials.gov* i dokument *EPAR 2025*) i na końcu dane z dokumentu *GVD 2024*, który został dostarczony przez Wnioskodawcę (co odpowiednio zaznaczono).

5.4.1 Aktywność opsonofagocytarna (OPA)

Główny mechanizm ochronny indukowany przez skoniugowane szczepionki przeciw pneumokokom polega na wytworzeniu przeciwciał, które ułatwiają pochłanianie i zabijanie bakterii *Streptococcus pneumoniae* przez komórki fagocytarne układu odpornościowego w procesie zwanym opsonofagocytozą. Opsonizacja pneumokoków w celu fagocytozy jest ważnym mechanizmem, dzięki któremu przeciwciała przeciwko polisacharydom chronią przed chorobą. Test OPA (ang. *opsonophagocytic activity*) jest użytecznym narzędziem do oceny funkcji ochronnej przeciwciał swoistych dla serotypu, a tym samym immunogenności preparatów szczepionek przeciw pneumokokom. Test OPA, mierząc bezpośrednio pożądaną funkcję biologiczną (opsonizację prowadzącą do fagocytozy), jest uważany za bardziej biologicznie wiarygodny surogat ochrony przed chorobą pneumokokową w porównaniu do samego pomiaru stężenia przeciwciał IgG. Agencje regulacyjne często preferują testy funkcjonalne, takie jak OPA, jako odpowiedni dowód odporności poszczepiennej, szczególnie przy ocenie nowych szczepionek lub szczepionek przeznaczonych dla specyficznych populacji, jak dorośli. Wynikiem testu jest indeks opsonizacji, który odzwierciedla najwyższe rozcieńczenie powodujące zabicie ≥50% bakterii. Swoiste dla serotypu odpowiedzi immunologiczne (OPA i IgG) dla 21 serotypów zawartych w szczepionce Capvaxive oraz wykazującego reaktywność krzyżową serotypu 15B zmierzono przy użyciu zwalidowanego multipleksowego testu aktywności opsonofagocytarnej (ang. MOPA, *multiplexed opsonophagocytic assay*) oraz testu elektrochemiluminescencji pneumokoków (ang. Pn ECL, *pneumococcal electrochemiluminescence*). Serotyp 15C reprezentuje odpowiedź immunologiczną na polisacharyd deOAc15B, ponieważ budowy cząsteczek deOAc15B i 15C są podobne.

5.4.1.1 Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych miana po szczepieniu między szczepionkami (GMTR)

5.4.1.1.1 Capvaxive vs PPSV23

Dane dotyczące średniej geometrycznej miana przeciwciał mierzonego po 30 dniach po szczepieniu (GMT 30) oraz stosunku średniego miana po 30 dniach od szczepienia (GMTR 30) między szczepionkami

Capvaxive i PPSV223 w badaniach *V116-001*, *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* zebrano w tabeli poniżej. Pomiary wykonywano testem OPA.

W badaniach *V116-001*, *STRIDE-9* oraz *STRIDE-10* założono określone kryteria, których spełnienie umożliwiało stwierdzenie niegorszej (*non-inferiority*) immunogenności szczepionki Capvaxive vs PPSV23 pod względem oceny serotypów podobnych lub lepszej (*superiority*) immunogenności pod względem serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive. W próbie *V116-001* przyjęto, że szczepionka Capvaxive charakteryzuje się niegorszą immunogennością, jeśli dolna granica 95% CI GMTR jest >0,33 (jednostronne $p < 0,025$), natomiast jest bardziej immunogenna w przypadku, gdy dolna granica 95% CI GMTR jest >1,0 (jednostronne $p < 0,025$). W badaniach *STRIDE-9* i *STRIDE-10* w przypadku oceny niegorszej immunogenności dla serotypów podobnych między analizowanymi szczepionkami przyjęto kryterium GMTR >0,5. Z kolei w próbie *STRIDE-9* i *STRIDE-10* dla oceny *superiority* dla serotypów unikatowych w szczepionce Capvaxive przyjęto, że założenie *superiority* zostaje spełnione, gdy dolna granica 95% CI GMTR jest >2,0.

Wartości GMTR zaprezentowane w tabeli wskazują, że aktywność opsonofagocytarna pod względem GMT była we wszystkich badaniach ogólnie porównywalna dla wszystkich serotypów wspólnych między szczepionką Capvaxive i PPSV23 oraz wyższa dla serotypów unikatowych szczepionki Capvaxive – podobnie było także w analizach wykonanych w poszczególnych podgrupach wiekowych w badaniu *V116-001* i *STRIDE-10*, jak i w badaniu *STRIDE-6* dla pacjentów w wieku ≥65 lat. W próbie *V116-001* hipotezę *non-inferiority* spełniono dla wszystkich serotypów wspólnych między analizowanymi szczepionkami, podobnie jak hipotezę *superiority* dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive. Tożsame wnioskowanie wynika z oceny wykonanej w badaniach *STRIDE-9* i *STRIDE-10*, z pojedynczymi wyjątkami w przypadku analizy serotypów unikatowych dla Capvaxive (wszystkie te przypadki dotyczą jednak uproszczonych obliczeń własnych).

Spełnienie kryteriów *non-inferiority* i *superiority* z poszczególnych prób oznaczono w tabeli kolorem zielonym. Choć w próbie *STRIDE-6* nie sprecyzowano takich kryteriów, a w próbie *STRIDE-9* nie określono ich dla serotypów unikatowych szczepionki Capvaxive, autorzy raportu jaśniejszym odcieniem zielonego zaznaczyli w tabeli poniżej spełnienie w tych badaniach najbardziej restrykcyjnego kryterium z pozostałych prób, tzn. dolnej granicy 95% CI GMTR jest >0,5 dla serotypów podobnych i dolnej granicy 95% CI GMTR jest >2,0 dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive.

Tabela 14. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych miana po szczepieniu między szczepionkami (GMTR); Capvaxive vs PPSV23; badanie *V116-001*, *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*.

Serotyp	Badanie	GMT 30 Capvaxive (95% CI)	GMT 30 PPSV23 (95% CI)	GMTR 30 Capvaxive/PPSV23 (95% CI)
Populacja ogółem (N=252 vs N=254 w badaniu *V116-001*)				
Serotypy wspólne Capvaxive i PPSV23				
3	*V116-001*	226,3 (bd.)	226,2 (bd.)	1,00 (0,82; 1,22)
	STRIDE-9	155,1 (133,6; 180,1) (N=206)	170,8 (143,9; 202,9) (N=205)	0,94 (0,75; 1,17), p < 0,001
	STRIDE-10	230,4 (bd.) (N=725)	211,5 (bd.) (N=729)	1,09 (0,96; 1,23), p < 0,001
	*STRIDE-6^*	391,1 (332,8; 459,6) (N=149)	583,1 (453,5; 749,6) (N=75)	0,67 (0,50; 0,90)*
7F	*V116-001*	3535,4 (bd.)	2906,8 (bd.)	1,22 (0,95; 1,56)
	STRIDE-9	2675,1 (2312,9; 3094,0) (N=225)	2411,4 (2054,4; 2830,2) (N=224)	1,08 (0,88; 1,33), p < 0,001
	STRIDE-10	4876,7 (bd.) (N=729)	3314,6 (bd.) (N=732)	1,47 (1,29; 1,68), p < 0,001
	*STRIDE-6^*	3129,8 (2609,9; 3753,3) (N=150)	4057,0 (3211,2; 5125,6) (N=70)	0,77 (0,57; 1,04)*
8	*V116-001*	1504,7 (bd.)	1526,8 (bd.)	0,99 (0,80; 1,21)
	STRIDE-9	1293,3 (1133,8; 1475,2) (N=223)	1142,4 (988,3; 1320,4) (N=219)	1,12 (0,93; 1,36), p < 0,001
	STRIDE-10	3379,6 (bd.) (N=730)	2882,1 (bd.) (N=733)	1,17 (1,04; 1,32), p < 0,001
	*STRIDE-6^*	2320,1 (1987,3; 2708,7) (N=161)	2723,2 (2197,4; 3374,8) (N=75)	0,85 (0,65; 1,11)*
9N	*V116-001*	10327,2 (bd.)	9106,3 (bd.)	1,13 (0,87; 1,47)
	STRIDE-9	2844,8 (2492,7; 3246,6) (N=190)	2710,5 (2297,6; 3197,6) (N=198)	1,05 (0,86; 1,29), p < 0,001
	STRIDE-10	7346,6 (bd.) (N=728)	6545,9 (bd.) (N=729)	1,12 (1,00; 1,26), p < 0,001
	*STRIDE-6^*	7214,4 (6062,9; 8584,6) (N=143)	6482,5 (4908,9; 8560,7) (N=58)	1,11 (0,80; 1,54)*
10A	*V116-001*	6062,2 (bd.)	5092,1 (bd.)	1,19 (0,93; 1,52)
	STRIDE-9	1591,2 (1367,4; 1851,7) (N = 218)	880,2 (690,1; 1122,6) (N = 216)	1,65 (1,28; 2,14), p < 0,001
	STRIDE-10	4382,9 (bd.) (N=725)	2818,7 (bd.) (N=726)	1,55 (1,37; 1,77), p < 0,001
	*STRIDE-6^*	3976,8 (3360,7; 4705,8) (N=155)	1797,6 (1136,2; 2843,9) (N=73)	2,21 (1,36; 3,61)*
11A	*V116-001*	2840,4 (bd.)	1252,3 (bd.)	2,27 (1,78; 2,90)
	STRIDE-9	1269,6 (1057,6; 1524,1) (N = 218)	887,9 (748,3; 1053,4) (N = 214)	1,52 (1,20; 1,92), p < 0,001
	STRIDE-10	3711,1 (bd.) (N=728)	1809,7 (bd.) (N=729)	2,05 (1,82; 2,31), p < 0,001
	*STRIDE-6^*	2846,6 (2411,0; 3360,8) (N=142)	1736,6 (1367,1; 2206,0) (N=71)	1,64 (1,23; 2,19)*

Serotyp	Badanie	GMT 30 Capvaxive (95% CI)	GMT 30 PPSV23 (95% CI)	GMTR 30 Capvaxive/PPSV23 (95% CI)
12F	*V116-001*	2549,5 (bd.)	991,1 (bd.)	2,57 (1,86; 3,55)
	STRIDE-9	968,5 (792,5; 1183,6) (N = 222)	503,7 (383,8; 661,0) (N = 216)	1,97 (1,43; 2,72), p < 0,001
	STRIDE-10	3031,8 (bd.) (N=728)	1854,9 (bd.) (N=732)	1,63 (1,40; 1,90), p < 0,001
	*STRIDE-6^*	2552,6 (2120,5; 3072,9) (N=160)	1402,5 (912,2; 2156,4) (N=73)	1,82 (1,14; 2,91)*
17F	*V116-001*	18394,1 (bd.)	11249,9 (bd.)	1,64 (1,24; 2,16)
	STRIDE-9	3138,1 (2673,0; 3684,2) (N = 203)	1860,3 (1551,8; 2230,1) (N = 203)	1,60 (1,28; 2,00), p < 0,001
	STRIDE-10	8215,7 (bd.) (N=722)	4060,5 (bd.) (N=730)	2,02 (1,77; 2,31), p < 0,001
	*STRIDE-6^*	5963,8 (5036,6; 7061,7) (N=125)	4367,3 (3372,5; 5655,7) (N=67)	1,366 (1,003; 1,860)*
19A	*V116-001*	2388,1 (bd.)	2116,1 (bd.)	1,13 (0,90; 1,41)
	STRIDE-9	1338,4 (1144,3; 1565,4) (N = 225)	1140,7 (925,1; 1406,5) (N = 223)	1,16 (0,93; 1,45), p < 0,001
	STRIDE-10	2670,0 (bd.) (N=731)	1879,9 (bd.) (N=732)	1,42 (1,26; 1,60), p < 0,001
	*STRIDE-6^*	2528,9 (2201,7; 2904,9) (N=158)	3241,5 (2646,0; 3971,0) (N=74)	0,780 (0,610; 0,998)*
20A	*V116-001* (20)	9305,3 (bd.)	5068,0 (bd.)	1,84 (1,43; 2,36)
	STRIDE-9	2617,2 (2212,9; 3095,5) (N = 217)	1731,5 (1474,1; 2033,7) (N = 205)	1,44 (1,18; 1,77), p < 0,001
	STRIDE-10	6966,1 (bd.) (N=730)	4208,4 (bd.) (N=733)	1,66 (1,46; 1,88), p < 0,001
	*STRIDE-6^*	6005,5 (4919,8; 7330,8) (N=138)	3393,9 (2536,9; 4540,5) (N=72)	1,77 (1,24; 2,52)*
22F	*V116-001*	8213,6 (bd.)	5192,2 (bd.)	1,58 (1,16; 2,16)
	STRIDE-9	1830,9 (1562,4; 2145,6) (N = 222)	1295,5 (1072,6; 1564,8) (N = 220)	1,39 (1,10; 1,76), p < 0,001
	STRIDE-10	4724,1 (bd.) (N=725)	3084,9 (bd.) (N=728)	1,53 (1,34; 1,75), p < 0,001
	*STRIDE-6^*	4389,2 (3541,1; 5440,3) (N=143)	2524,0 (1834,5; 3472,5) (N=71)	1,74 (1,18; 2,55)*
33F	*V116-001*	28129,2 (bd.)	29974,6 (bd.)	0,94 (0,71; 1,24)
	STRIDE-9	7692,4 (6349,4; 9319,4) (N = 221)	8610,8 (7029,9; 10547,1) (N = 217)	0,87 (0,68; 1,12), p < 0,001
	STRIDE-10	15497,3 (bd.) (N=727)	17483,0 (bd.) (N=731)	0,89 (0,76; 1,04), p < 0,001
	*STRIDE-6^*	8162,9 (6407,2; 10399,7) (N=131)	8761,9 (6157,4; 12468,1) (N=59)	0,93 (0,61; 1,43)*

Serotyp	Badanie	GMT 30 Capvaxive (95% CI)	GMT 30 PPSV23 (95% CI)	GMTR 30 Capvaxive/PPSV23 (95% CI)
Serotypy unikatowe dla Capvaxive				
6A	*V116-001*	2757,6 (bd.)	457,0 (bd.)	6,03 (4,23; 8,62)
	STRIDE-9	1263,8 (1036,6; 1540,7) (N = 215)	641,8 (507,0; 812,4) (N = 209)	1,97 (1,45; 2,68)*
	STRIDE-10	3193,9 (bd.) (N=729)	964,0 (bd.) (N=730)	3,31 (2,84; 3,87), p < 0,001
	*STRIDE-6^*	3624,0 (3099,2; 4237,7) (N=152)	1812,3 (1226,6; 2677,6) (N=74)	2,00 (1,31; 3,04)*
15A	*V116-001*	11640,0 (bd.)	1711,0 (bd.)	6,80 (5,37; 8,62)
	STRIDE-9	2752,3 (2319,8; 3265,5) (N = 211)	832,2 (687,4; 1007,6) (N = 197)	3,31 (2,56; 4,27)*
	STRIDE-10	6746,5 (bd.) (N=715)	1462,1 (bd.) (N=703)	4,61 (3,99; 5,33), p < 0,001
	*STRIDE-6^*	6185,2 (5179,3; 7386,6) (N=134)	1668,2 (1234,4; 2254,5) (N=63)	3,71 (2,61; 5,26)*
15C	*V116-001*	12611,8 (bd.)	4200,7 (bd.)	3,00 (2,31; 3,90)
	STRIDE-9	2752,3 (2319,8; 3265,5) (N = 211)	832,2 (687,4; 1007,6) (N = 197)	3,31 (2,56; 4,27)*
	STRIDE-10	7604,8 (bd.) (N=729)	2605,0 (bd.) (N=730)	2,92 (2,50; 3,42), p < 0,001
	*STRIDE-6^*	4334,4 (3563,8; 5271,5) (N=152)	1470,4 (978,6; 2209,3) (N=72)	2,95 (1,88; 4,63)*
16F	*V116-001*	9820,7 (bd.)	539,2 (bd.)	18,21 (12,98; 25,57)
	STRIDE-9	4094,8 (3574,8; 4690,4) (N = 217)	1183,9 (987,2; 1419,7) (N = 211)	3,46 (2,76; 4,34)*
	STRIDE-10	6675,4 (bd.) (N=726)	1482,2 (bd.) (N=723)	4,50 (3,99, 5,09), p < 0,001
	*STRIDE-6^*	4626,5 (3861,8; 5542,6) (N=146)	832,8 (604,3; 1147,6) (N=74)	5,56 (3,84; 8,03)*
23A	*V116-001*	11554,5 (bd.)	593,9 (bd.)	19,45 (12,87; 29,40)
	STRIDE-9	2107,5 (1702,3; 2609,1) (N = 200)	729,2 (556,8; 955,0) (N = 153)	2,89 (2,05; 4,08)*
	STRIDE-10	4804,2 (bd.) (N=711)	837,2 (bd.) (N=690)	5,74 (4,81; 6,85), p < 0,001
	*STRIDE-6^*	4253,4 (3417,6; 5293,5) (N=156)	433,6 (247,5; 759,5) (N=60)	9,81 (5,37; 17,91)*
23B	*V116-001*	3137,2 (bd.)	105,0 (bd.)	29,88 (20,72; 43,09)
	STRIDE-9	1359,0 (1086,7; 1699,5) (N = 217)	202,2 (146,5; 279,2) (N = 206)	6,72 (4,54; 9,95)*
	STRIDE-10	2252,6 (bd.) (N=730)	137,2 (bd.) (N=726)	16,42 (13,46; 20,03), p < 0,001
	*STRIDE-6^*	1530,7 (1196,5; 1958,3) (N=160)	203,9 (127,6; 325,6) (N=75)	7,51 (4,42; 12,74)*
24F	*V116-001*	7640,8 (bd.)	238,7 (bd.)	32,02 (22,83; 44,89)

Serotyp	Badanie	GMT 30 Capvaxive (95% CI)	GMT 30 PPSV23 (95% CI)	GMTR 30 Capvaxive/PPSV23 (95% CI)
	STRIDE-9	2521,9 (2246,2; 2831,4) (N = 221)	1043,8 (878,1; 1240,7) (N = 194)	2,42 (1,96; 2,97)*
	STRIDE-10	4568,0 (bd.) (N=723)	1346,7 (bd.) (N=705)	3,39 (2,97; 3,87), p < 0,001
	*STRIDE-6^*	2746,1 (2257,9; 3339,9) (N=151)	48,5 (28,6; 82,1) (N=63)	56,62 (32,26; 99,37)*
31	*V116-001*	4462,0 (bd.)	127,8 (bd.)	34,90 (24,25; 50,23)
	STRIDE-9	2095,4 (1746,3; 2514,2) (N = 225)	260,7 (200,9; 338,2) (N = 218)	8,04 (5,85; 11,04)*
	STRIDE-10	5040,7 (bd.) (N=730)	423,9 (bd.) (N=731)	11,89 (10,16; 13,91), p < 0,001
	*STRIDE-6^*	4413,5 (3530,2; 5517,7) (N=146)	171,8 (99,9; 295,6) (N=68)	25,69 (14,29; 46,19)*
35B	*V116-001*	15704,7 (bd.)	1745,2 (bd.)	9,00 (7,19; 11,26)
	STRIDE-9	4758,1 (4146,5; 5459,9) (N = 224)	1051,4 (886,6; 1246,9) (N = 222)	4,53 (3,64; 5,63)*
	STRIDE-10	10707,5 (bd.) (N=728)	1735,0 (bd.) (N=732)	6,17 (5,54; 6,87), p < 0,001
	*STRIDE-6^*	8143,5 (6761,4; 9808,1) (N=148)	1527,7 (1169,5; 1995,5) (N=76)	5,33 (3,85; 7,38)*
Pacjenci w wieku 50-64 lat (N=181 vs N=180 w badaniu *V116-001* i N=334-342 vs N=328-341 w badaniu *STRIDE-10*)				
Serotypy wspólne Capvaxive i PPSV23				
3	*V116-001*	206,8	228,8	0,90 (0,71; 1,14)
7F		3485,9	2984,6	1,17 (0,87; 1,57)
8		1574,2	1726,0	0,91 (0,72; 1,15)
9N		12674,3	10295,6	1,23 (0,90; 1,69)
10A		6847,2	5908,0	1,16 (0,86; 1,56)
11A		3259,0	1544,8	2,11 (1,60; 2,79)
12F		2780,4	1202,3	2,31 (1,61; 3,32)
17F		24894,1	15220,0	1,64 (1,18; 2,28)
19A		2450,2	2306,5	1,06 (0,82; 1,38)
20		10573,4	5771,4	1,83 (1,35; 2,48)
22F		9588,3	5596,2	1,71 (1,19; 2,46)
33F		33274,2	35091,9	0,95 (0,67; 1,33)
Serotypy unikatowe dla Capvaxive				
6A	*V116-001*	3069,2	363,4	8,44 (5,55; 12,84)
	STRIDE-10	bd.	bd.	2,88 (2,34; 3,54)
15A	*V116-001*	13929,3	2132,1	6,53 (4,98; 8,56)
	STRIDE-10	bd.	bd.	3,75 (3,05; 4,61)

Serotyp	Badanie	GMT 30 Capvaxive (95% CI)	GMT 30 PPSV23 (95% CI)	GMTR 30 Capvaxive/PPSV23 (95% CI)
15C	*V116-001*	14577,9	4997,3	2,92 (2,14; 3,98)
	STRIDE-10	bd.	bd.	2,66 (2,14; 3,30)
16F	*V116-001*	11354,0	737,9	15,39 (10,46; 22,63)
	STRIDE-10	bd.	bd.	3,79 (3,20; 4,49)
23A	*V116-001*	14363,2	754,4	19,04 (11,68; 31,05)
	STRIDE-10	bd.	bd.	4,55 (3,59; 5,77)
23B	*V116-001*	3665,4	120,7	30,36 (19,84; 46,45)
	STRIDE-10	bd.	bd.	12,24 (9,27; 16,15)
24F	*V116-001*	8142,4	272,2	29,91 (19,80; 45,18)
	STRIDE-10	bd.	bd.	2,99 (2,53; 3,53)
31	*V116-001*	5038,4	142,8	35,29 (23,01; 54,14)
	STRIDE-10	bd.	bd.	9,17 (7,42; 11,34)
35B	*V116-001*	17162,5	2036,1	8,43 (6,57; 10,82)
	STRIDE-10	bd.	bd.	5,27 (4,53; 6,13)
Pacjenci w wieku 65-74 lat (N=59 vs N=60 w badaniu *V116-001* i N=309-320 vs N=294-321 w badaniu *STRIDE-10*)				
Serotypy wspólne Capvaxive i PPSV23				
3	*V116-001*	305,6	196,3	1,56 (1,04; 2,32)
7F		3885,0	2591,8	1.50 (0,91; 2,46)
8		1314,7	1176,9	1,12 (0,73; 1,70)
9N		6365,2	6267,9	1,02 (0,61; 1,70)
10A		4429,5	4349,6	1,02 (0,66; 1,58)
11A		2322,9	749,2	3,10 (1,84; 5,23)
12F		2313,7	735,3	3,15 (1,48; 6,71)
17F		10010,9	5902,0	1,70 (0,94; 3,05)
19A		2324,2	1580,1	1,47 (0,93; 2,32)
20		7643,2	4324,6	1,77 (1,08; 2,88)
22F		5449,2	4758,8	1,15 (0,57; 2,31)
33F		19485,7	21851,4	0,89 (0,51; 1,55)
Serotypy unikatowe dla Capvaxive				
6A	*V116-001*	2171,3	911,2	2,38 (1,14; 4,99)
	STRIDE-10	bd.	bd.	3,44 (2,68; 4,42)
15A	*V116-001*	7226,0	958,6	7,54 (4,48; 12,69)
	STRIDE-10	bd.	bd.	5,66 (4,54; 7,06)
15C	*V116-001*	9058,4	2940,6	3,08 (1,84; 5,15)

Serotyp	Badanie	GMT 30 Capvaxive (95% CI)	GMT 30 PPSV23 (95% CI)	GMTR 30 Capvaxive/PPSV23 (95% CI)
	STRIDE-10	bd.	bd.	3,30 (2,59; 4,21)
16F	*V116-001*	7339,4	356,6	20,58 (9,65; 43,91)
	STRIDE-10	bd.	bd.	5,18 (4,27; 6,29)
23A	*V116-001*	7214,8	432,8	16,67 (7,44; 37,37)
	STRIDE-10	bd.	bd.	7,54 (5,65; 10,05)
23B	*V116-001*	2272,1	87,2	26,05 (11,71; 57,97)
	STRIDE-10	bd.	bd.	22,27 (16,36; 30,30)
24F	*V116-001*	6805,2	231,8	29,36 (15,58; 55,33)
	STRIDE-10	bd.	bd.	4,04 (3,24; 5,04)
31	*V116-001*	4844,3	133,2	36,38 (17,11; 77,37)
	STRIDE-10	bd.	bd.	15,94 (12,34; 20,59)
35B	*V116-001*	12981,3	1111,1	11,68 (6,58; 20,73)
	STRIDE-10	bd.	bd.	6,67 (5,66; 7,86)
Pacjenci w wieku ≥65 lat				
Serotypy wspólne Capvaxive i PPSV23				
3	*STRIDE-6^*	367 (291,6; 462,0) (N=83)	602,2 (404,4; 896,6) (N=36)	0,61 (0,38; 0,97)*
7F		3227,7 (2519,6; 4134,7) (N=81)	4643 (3241,9; 6649,7) (N=39)	0,70 (0,45; 1,08)*
8		2269,2 (1881,8; 2736,4) (N=88)	2480 (1802,6; 3411,8) (N=39)	0,92 (0,63; 1,32)*
9N		8157,9 (6402,9; 10394,0) (N=79)	7075,4 (4545,1; 11014,4) (N=29)	1,15 (0,70; 1,91)*
10A		3667,8 (2925,7; 4598,2) (N=83)	1546,3 (683,1; 3500,2) (N=36)	2,37 (1,02; 5,54)*
11A		2801,3 (2287,6; 3430,3) (N=83)	1828,9 (1242,4; 2692,3) (N=37)	1,53 (0,99; 2,37)*
12F		2373,4 (1861,9; 3025,3) (N=85)	1280,7 (659,4; 2487,4) (N=36)	1,85 (0,91; 3,76)*
17F		5489,9 (4368,3; 6899,6) (N=72)	4211,3 (2847,5; 6228,5) (N=38)	1,30 (0,83; 2,05)*
19A		2535,1 (2107,0; 3050,1) (N=85)	3001,9 (2194,8; 4105,6) (N=39)	0,84 (0,59; 1,21)*
20		6302,1 (4814,2; 8249,9) (N=79)	2696,2 (1715,9; 4236,7) (N=36)	2,34 (1,38; 3,96)*
22F		3935,9 (2927,3; 5292,1) (N=80)	2608,2 (1586,5; 4287,7) (N=37)	1,51 (0,85; 2,69)*
33F		7067,4 (5006,1; 9977,4) (N=69)	11307,6 (6491,8; 19695,9) (N=31)	0,63 (0,33; 1,20)*

Serotyp	Badanie	GMT 30 Capvaxive (95% CI)	GMT 30 PPSV23 (95% CI)	GMTR 30 Capvaxive/PPSV23 (95% CI)
Serotypy unikatowe dla Capvaxive				
6A	*STRIDE-6^*	3648,9 (2954,7; 4506,2) (N=84)	1141,9 (592,4; 2201,1) (N=38)	3,20 (1,60; 6,37)*
15A		6520 (5162,2; 8235,0) (N=71)	1740 (1097,9; 2757,5) (N=32)	3,75 (2,24; 6,38)*
15C		4337,6 (3297,9; 5705,0) (N=81)	1265,4 (717,0; 2233,3) (N=38)	3,43 (1,82; 6,44)*
16F		4183,4 (3222,0; 5431,8) (N=80)	993,6 (669,2; 1475,4) (N=38)	4,21 (2,62; 6,76)*
23A		4349 (3212,1; 5888,3) (N=85)	318,9 (139,8; 727,2) (N=32)	13,64 (5,67; 32,83)*
23B		1809,7 (1299,1; 2521,1) (N=87)	130,9 (64,7; 265,1) (N=38)	13,83 (6,34; 30,14)*
24F		3099,1 (2436,8; 3941,4) (N=82)	38 (19,3; 75,0) (N=36)	81,56 (39,70; 167,55)*
31		4317 (3169,5; 5879,9) (N=80)	135,4 (62,3; 294,4) (N=35)	31,88 (13,82; 73,54)*
35B		7531,2 (5836,2; 9718,4) (N=81)	1764,3 (1232,0; 2526,5) (N=40)	4,27 (2,75; 6,63)*
Pacjenci w wieku ≥75 lat				
Serotypy wspólne Capvaxive i PPSV23 (N=14 vs N=14)				
3	*V116-001*	207,5	404,5	0,51 (0,19; 1,41)
7F		2715,4	4006,7	0,68 (0,23; 2,01)
8		1449,2	846,4	1,71 (0,53; 5,56)
9N		5567,6	8636,8	0,64 (0,23; 1,82)
10A		4637,2	1325,2	3,50 (0,99; 12,36)
11A		1077,2	784,7	1,37 (0,25; 7,61)
12F		1435,5	228,8	6,27 (1,28; 30,80)
17F		4534,1	3282,3	1,38 (0,39; 4,86)
19A		1872,0	2566,1	0,73 (0,24; 2,24)
20		4002,4	1802,0	2,22 (0,73; 6,72)
22F		6577,4	2482,3	2,65 (0,60; 11,71)
33F		14158,1	15239,2	0,93 (0,30; 2,90)
Serotypy unikatowe dla Capvaxive (N=13 vs N=14 w badaniu *V116-001* i N=64-69 vs N=68-71 w badaniu *STRIDE-10*)				
6A	*V116-001*	1812,8	409,1	4,43 (0,88; 22,40)
	STRIDE-10	bd.	bd.	5,46 (3,13; 9,55)
15A	*V116-001*	9591,3	919,1	10,44 (2,41; 45,21)
	STRIDE-10	bd.	bd.	5,66 (3,48; 9,22)
15C	*V116-001*	9437,6	2052,6	4,60 (0,97; 21,70)

Serotyp	Badanie	GMT 30 Capvaxive (95% CI)	GMT 30 PPSV23 (95% CI)	GMTR 30 Capvaxive/PPSV23 (95% CI)
	STRIDE-10	bd.	bd.	2,58 (1,43; 4,67)
16F	*V116-001*	12842,5	15,3	837,77 (164,25; 4273,10)
	STRIDE-10	bd.	bd.	5,90 (3,83; 9,08)
23A	*V116-001*	6480,7	56,3	115,05 (6,53; 2027,28)
	STRIDE-10	bd.	bd.	5,78 (3,05; 10,95)
23B	*V116-001*	1537,8	30,3	50,82 (8,86; 291,43)
	STRIDE-10	bd.	bd.	17,35 (8,54; 35,27)
24F	*V116-001*	9827,8	22,5	437,54 (130,39; 1468,21)
	STRIDE-10	bd.	bd.	2,80 (1,74; 4,52)
31	*V116-001*	650,9	25,5	25,50 (2,72; 239,23)
	STRIDE-10	bd.	bd.	11,49 (6,86; 19,24)
35B	*V116-001*	11649,1	1769,5	6,58 (3,22; 13,44)
	STRIDE-10	bd.	bd.	9,54 (6,53; 13,94)

W próbie *V116-001* przyjęto, że szczepionka Capvaxive charakteryzuje się niegorszą immunogennością, jeśli dolna granica 95% CI GMTR jest >0,33 (jednostronne p < 0,025), natomiast jest bardziej immunogenna w przypadku, gdy dolna granica 95% CI GMTR jest >1,0 (jednostronne p < 0,025).
W badaniach *STRIDE-9* i *STRIDE-10* w przypadku oceny niegorszej immunogenności dla serotypów podobnych między analizowanymi szczepionkami przyjęto kryterium GMTR >0,5.
w próbach *STRIDE-9* i *STRIDE-10* dla oceny *superiority* dla serotypów unikatowych w szczepionce Capvaxive przyjęto, że założenie *superiority* zostaje spełnione, gdy dolna granica 95% CI GMTR jest >2,0.
* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ osoby wcześniej szczepione.

5.4.1.1.2 Capvaxive vs PCV20

Dane dotyczące średniej geometrycznej miana przeciwciał mierzonego po 30 dniach po szczepieniu (GMT 30) oraz stosunku średniego miana po 30 dniach od szczepienia (GMTR 30) między szczepionkami z badania *STRIDE-3* zebrano w tabeli poniżej. Przyjęto, że szczepionka Capvaxive charakteryzuje się niegorszą immunogennością, jeśli dolna granica 95% CI GMTR jest >0,5, natomiast jest bardziej immunogenna (kryterium *superiority*) w przypadku, gdy dolna granica 95% CI GMTR jest >2,0.

W próbie *STRIDE-3* hipotezę *non-inferiority* spełniono dla wszystkich serotypów wspólnych między szczepionkami Capvaxive i PCV20, a hipotezę *superiority* dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive dla 10 z 11 serotypów (kryteriów nie spełniono w przypadku serotypu 15C). Podobnie było także w podgrupach pacjentów bez czynników ryzyka, z jednym czynnikiem ryzyka i z ≥2 czynnikami ryzyka, a także pacjentów w wieku ≥60 lat. Spełnienie kryterium *non-inferiority* lub *superiority* oznaczono w tabeli kolorem zielonym.

Tabela 15. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych mian po szczepieniu między szczepionkami (GMTR); Capvaxive vs PCV20; badanie *STRIDE-3*.

Serotyp	GMT 30 Capvaxive	GMT 30 PCV20	GMTR 30 Capvaxive/PCV20 (95% CI), p jednostronne
Populacja ogółem			
Serotypy wspólne Capvaxive i PCV20			
3	274,0 (N=1154)	176,7 (N=1161)	1,55 (1,40; 1,72), p < 0,001
6A	2302,0 (N=1148)	2972,5 (N=1153)	0,77 (0,68; 0,88), p < 0,001
7F	3637,4 (N=1152)	3429,9 (N=1158)	1,06 (0,95; 1,18), p < 0,001
8	2501,3 (N=1155)	1811,1 (N=1158)	1,38 (1,25; 1,53), p < 0,001
10A	3893,4 (N=1161)	4678,0 (N=1159)	0,83 (0,75; 0,93), p < 0,001
11A	3232,6 (N=1145)	2092,8 (N=1150)	1,54 (1,39; 1,72), p < 0,001
12F	2641,2 (N=1160)	2499,6 (N=1161)	1,06 (0,92; 1,21), p < 0,001
19A	2136,1 (N=1159)	2817,8 (N=1162)	0,76 (0,69; 0,84), p < 0,001
22F	3874,5 (N=1147)	4770,1 (N=1154)	0,81 (0,72; 0,92), p < 0,001
33F	13558,9 (N=1154)	11742,1 (N=1157)	1,15 (1,01; 1,32), p < 0,001
Serotypy unikatowe dla Capvaxive			
9N	7470,7 (N=1147)	1640,4 (N=1150)	4,55 (4,12; 5,04), p < 0,001
15A	5237,2 (N=1107)	1589,0 (N=1102)	3,30 (2,91; 3,74), p < 0,001
15C	4261,2 (N=1153)	2072,3 (N=1158)	2,03 (1,77; 2,34), p = 0,406
16F	4868,2 (N=1151)	846,3 (N=1153)	5,75 (5,16; 6,41), p < 0,001

Serotyp	GMT 30 Capvaxive	GMT 30 PCV20	GMTR 30 Capvaxive/PCV20 (95% CI), p jednostronne
17F	7764,9 (N=1148)	460,4 (N=1156)	16,86 (14,90; 19,09), p < 0,001
20A	6099,2 (N=1161)	631,1 (N=1155)	9,66 (8,66; 10,79), p < 0,001
23A	3737,2 (N=1132)	461,5 (N=1104)	8,10 (6,86; 9,55), p < 0,001
23B	1082,5 (N=1160)	107,3 (N=1160)	10,09 (8,48; 12,00), p < 0,001
24F	2728,6 (N=1158)	70,5 (N=1130)	38,71 (33,87; 44,25), p < 0,001
31	3132,5 (N=1153)	144,4 (N=1154)	21,69 (18,68; 25,18), p < 0,001
35B	8527,8 (N=1153)	1383,0 (N=1159)	6,17 (5,59; 6,80), p < 0,001
Brak czynników ryzyka			
Serotypy wspólne Capvaxive i PCV20 (N=708-721 vs N=751-759)			
3	bd.	bd.	1,65 (1,45; 1,87)
6A	bd.	bd.	0,80 (0,68; 0,93)
7F	bd.	bd.	1,08 (0,94; 1,24)
8	bd.	bd.	1,43 (1,27; 1,62)
10A	bd.	bd.	0,89 (0,78; 1,01)
11A	bd.	bd.	1,59 (1,39; 1,81)
12F	bd.	bd.	1,04 (0,88; 1,23)
19A	bd.	bd.	0,77 (0,68; 0,87)
22F	bd.	bd.	0,83 (0,72; 0,97)
33F	bd.	bd.	1,14 (0,97; 1,34)
Serotypy unikatowe dla Capvaxive (N=696-720 vs N=716-758)			
9N	bd.	bd.	4,54 (4,02, 5,13)
15A	bd.	bd.	3,06 (2,62; 3,57)
15C	bd.	bd.	2,06 (1,73; 2,44)
16F	bd.	bd.	5,42 (4,74; 6,19)
17F	bd.	bd.	16,90 (14,46; 19,74)
20A	bd.	bd.	10,05 (8,75; 11,55)
23A	bd.	bd.	7,73 (6,30; 9,49)
23B	bd.	bd.	11,28 (9,07; 14,01)
24F	bd.	bd.	35,70 (30,35; 41,99)
31	bd.	bd.	20,83 (17,30; 25,08)
35B	bd.	bd.	5,93 (5,28; 6,66)
1 czynnik ryzyka			
Serotypy wspólne Capvaxive i PCV20 (N=339-343 vs N=318-323)			
3	bd.	bd.	1,35 (1,11; 1,65)

Serotyp	GMT 30 Capvaxive	GMT 30 PCV20	GMTR 30 Capvaxive/PCV20 (95% CI), p jednostronne
6A	bd.	bd.	0,74 (0,58; 0,93)
7F	bd.	bd.	1,06 (0,86; 1,29)
8	bd.	bd.	1,34 (1,11; 1,62)
10A	bd.	bd.	0,76 (0,63; 0,93)
11A	bd.	bd.	1,43 (1,15; 1,78)
12F	bd.	bd.	1,13 (0,89; 1,42)
19A	bd.	bd.	0,74 (0,61; 0,89)
22F	bd.	bd.	0,73 (0,58; 0,92)
33F	bd.	bd.	1,06 (0,82; 1,37)
Serotypy unikatowe dla Capvaxive (N=319-344 vs N=308-323)			
9N	bd.	bd.	4,89 (3,99; 5,99)
15A	bd.	bd.	3,80 (2,97; 4,87)
15C	bd.	bd.	2,04 (1,53; 2,71)
16F	bd.	bd.	7,03 (5,71; 8,66)
17F	bd.	bd.	16,49 (13,06; 20,82)
20A	bd.	bd.	8,99 (7,32; 11,03)
23A	bd.	bd.	9,88 (7,21; 13,53)
23B	bd.	bd.	8,42 (6,13; 11,57)
24F	bd.	bd.	46,10 (35,61; 59,69)
31	bd.	bd.	25,27 (18,99; 33,63)
35B	bd.	bd.	6,94 (5,65; 8,53)
≥2 czynnika ryzyka			
Serotypy wspólne Capvaxive i PCV20 (N=96-97 vs N=79-81)			
3	bd.	bd.	1,59 (1,04; 2,43)
6A	bd.	bd.	0,69 (0,41; 1,14)
7F	bd.	bd.	1,06 (0,68; 1,65)
8	bd.	bd.	1,26 (0,80; 2,00)
10A	bd.	bd.	0,70 (0,45; 1,09)
11A	bd.	bd.	1,70 (1,16; 2,47)
12F	bd.	bd.	1,11 (0,61; 2,02)
19A	bd.	bd.	0,80 (0,57; 1,12)
22F	bd.	bd.	1,03 (0,65; 1,62)
33F	bd.	bd.	1,82 (1,13; 2,93)
Serotypy unikatowe dla Capvaxive (N=92-97 vs N=77-81)			

Serotyp	GMT 30 Capvaxive	GMT 30 PCV20	GMTR 30 Capvaxive/PCV20 (95% CI), p jednostronne
9N	bd.	bd.	3,87 (2,63; 5,70)
15A	bd.	bd.	3,45 (2,16; 5,50)
15C	bd.	bd.	1,99 (1,18; 3,37)
16F	bd.	bd.	5,08 (3,33; 7,75)
17F	bd.	bd.	16,25 (10,36; 25,49)
20A	bd.	bd.	9,98 (6,72; 14,82)
23A	bd.	bd.	6,11 (3,23; 11,54)
23B	bd.	bd.	8,03 (4,00; 16,13)
24F	bd.	bd.	42,45 (24,11; 74,75)
31	bd.	bd.	20,01 (11,49; 34,83)
35B	bd.	bd.	5,57 (3,91; 7,91)
Wiek ≥60 lat^			
Serotypy wspólne Capvaxive i PCV20 (N=766-776 vs N=776)			
3	bd.	bd.	1,73 (1,58; 1,90)
6A	bd.	bd.	0,96 (0,81; 1,18)
7F	bd.	bd.	1,28 (1,15; 1,51)
8	bd.	bd.	1,59 (1,47; 1,73)
10A	bd.	bd.	1,10 (0,97; 1,24)
11A	bd.	bd.	1,75 (1,57; 1,87)
12F	bd.	bd.	1,30 (1,11; 1,50)
19A	bd.	bd.	0,99 (0,84; 1,12)
22F	bd.	bd.	1,01 (0,87; 1,16)
33F	bd.	bd.	1,34 (1,20; 1,58)
Serotypy unikatowe dla Capvaxive (N=739-776 vs N=734-776)			
9N	bd.	bd.	4,43 (3,94; 5,12)
15A	bd.	bd.	3,23 (2,71; 3,74)
15C	bd.	bd.	1,82 (1,57; 2,29)
16F	bd.	bd.	5,51 (4,91; 6,56)
17F	bd.	bd.	17,22 (14,05; 21,10)
20A	bd.	bd.	8,49 (7,55; 10,73)
23A	bd.	bd.	7,37 (5,83; 10,53)
23B	bd.	bd.	8,09 (6,40; 10,53)
24F	bd.	bd.	36,20 (30,37; 49,96)
31	bd.	bd.	22,77 (19,10; 29,64)

Serotyp	GMT 30 Capvaxive	GMT 30 PCV20	GMTR 30 Capvaxive/PCV20 (95% CI), p jednostronne
35B	bd.	bd.	6,13 (5,45; 7,74)

Przyjęto, że szczepionka Capvaxive charakteryzuje się niegorszą immunogennością, jeśli dolna granica 95% CI GMTR jest >0,5, natomiast jest bardziej immunogenna (kryterium *superiority*) w przypadku, gdy dolna granica 95% CI GMTR jest >2,0.

^ dane odczytano z wykresu – przedstawiono informacje dla podgrupy osób w wieku ≥60 lat z uwagi na to, że była najbardziej zbliżona do populacji docelowej niniejszego raportu.

5.4.1.1.3 Capvaxive vs PCV15

Dane dotyczące średniej geometrycznej miana przeciwciał mierzonego po 30 dniach po szczepieniu (GMT 30) oraz stosunku średniego miana po 30 dniach od szczepienia (GMTR 30) między szczepionkami z badania *STRIDE-6* przedstawiono w tabeli poniżej.

Wartości GMTR zaprezentowane w tabeli wskazują, że aktywność opsonofagocytarna pod względem GMT była ogólnie porównywalna dla wszystkich serotypów wspólnych między szczepionką Capvaxive i PCV15 oraz wyższa dla serotypów unikatowych szczepionki Capvaxive. Wyniki w populacji ≥65 lat były zgodne z rezultatami w populacji ogólnej. Kryterium *non-inferiority* spełniono dla wszystkich 6 wspólnych serotypów, a kryterium *superiority* dla 14 z 15 serotypów unikatowych dla Capvaxive (z wyjątkiem 9N). Spełnienie kryterium *non-inferiority* lub *superiority* oznaczono w tabeli kolorem zielonym (przyjęto najbardziej restrykcyjne kryteria z innych prób dotyczące oceny GMTR).

Tabela 16. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych mian po szczepieniu między szczepionkami (GMTR); Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6*.

Serotyp	GMT 30 Capvaxive (95% CI)	GMT 30 PCV15 (95% CI)	GMTR 30 Capvaxive/PCV15 (95% CI)*
Populacja ogólna			
Serotypy wspólne Capvaxive i PCV15			
3	262,1 (224,0; 306,8) (N=197)	226,3 (182,0; 281,4) (N=103)	1,16 (0,89; 1,52)
6A	1653,5 (1347,2; 2029,4) (N=191)	2076,1 (1571,4; 2742,8) (N=94)	0,80 (0,56; 1,13)
7F	2184,4 (1891,4; 2522,8) (N=209)	1750,3 (1404,7; 2181,0) (N=110)	1,25 (0,96; 1,62)
19A	1513,8 (1318,4; 1738,1) (N=204)	2022,9 (1634,1; 2504,3) (N=109)	0,75 (0,58; 0,97)
22F	1983,8 (1698,3; 2317,4) (N=206)	1595,6 (1227,1; 2074,6) (N=108)	1,24 (0,92; 1,69)
33F	4311,9 (3625,1; 5128,9) (N=188)	3397,2 (2665,3; 4330,0) (N=99)	1,27 (0,94; 1,71)
Serotypy unikatowe dla Capvaxive			
8	1273,0 (1115,1; 1453,3) (N=208)	345,8 (250,5; 477,5) (N=113)	3,68 (2,60; 5,22)
9N	3805,1 (3324,0; 4356,0) (N=191)	2176,5 (1809,6; 2617,9) (N=111)	1,75 (1,39; 2,20)
10A	1986,2 (1637,7; 2408,9) (N=209)	467,5 (337,0; 648,5) (N=112)	4,25 (2,91; 6,21)
11A	1998,5 (1696,9; 2353,8) (N=197)	335,6 (228,9; 491,8) (N=100)	5,96 (3,93; 9,03)
12F	981,8 (782,4; 1232,1) (N=212)	80,5 (54,0; 120,1) (N=114)	12,20 (7,70; 19,31)
15A	4184,9 (3548,3; 4935,6) (N=175)	877,2 (616,2; 1248,7) (N=93)	4,77 (3,23; 7,04)
15C	2307,8 (1878,4; 2835,4) (N=206)	539,6 (371,1; 784,6) (N=110)	4,28 (2,79; 6,56)
16F	3060,5 (2633,8; 3556,3) (N=187)	392,3 (301,3; 510,8) (N=107)	7,80 (5,76; 10,57)
17F	3599,8 (3134,5; 4134,3) (N=194)	939,6 (693,7; 1272,6) (N=108)	3,83 (2,74; 5,35)

Serotyp	GMT 30 Capvaxive (95% CI)	GMT 30 PCV15 (95% CI)	GMTR 30 Capvaxive/PCV15 (95% CI)*
20A	2847,4 (2433,3; 3331,8) (N=195)	1058,9 (829,9; 1351,1) (N=110)	2,69 (2,01; 3,59)
23A	2363,9 (1857,4; 3008,5) (N=202)	310,2 (202,1; 476,0) (N=91)	7,62 (4,66; 12,46)
23B	673,2 (517,1; 876,4) (N=197)	153,0 (98,7; 237,1) (N=110)	4,40 (2,64; 7,34)
24F	1822,6 (1411,6; 2353,3) (N=201)	106,6 (69,7; 162,9) (N=97)	17,10 (10,42; 28,06)
31	3018,4 (2473,6; 3683,3) (N=194)	113,2 (74,5; 172,1) (N=108)	26,66 (16,77; 42,39)
35B	6703,1 (5732,7; 7837,8) (N=194)	1019,1 (739,9; 1403,7) (N=107)	6,58 (4,61; 9,39)
Pacjenci w wieku ≥65 lat			
Serotypy wspólne Capvaxive i PCV15			
3	240,3 (201,4; 286,6) (N=159)	214,7 (167,9; 274,5) (N=82)	1,12 (0,83; 1,51)
6A	1515,8 (1203,1; 1909,8) (n=152)	1851,5 (1356,9; 2526,5) (N=74)	0,82 (0,56; 1,21)
7F	2046,7 (1735,2; 2414,1) (N=167)	1747,2 (1375,7; 2219,0) (N=87)	1,17 (0,88; 1,57)
19A	1468,6 (1253,7; 1720,4) (N=164)	1856,7 (1471,0; 2343,5) (N=86)	0,79 (0,60; 1,05)
22F	1735,2 (1466,2; 2053,6) (N=164)	1526,3 (1129,3; 2062,9) (N=88)	1,14 (0,81; 1,61)
33F	3806,0 (3150,4; 4598,0) (N=149)	3149,9 (2432,9; 4078,2) (N=79)	1,21 (0,88; 1,66)
Serotypy unikatowe dla Capvaxive			
8	1205,8 (1037,6; 1401,2) (N=164)	334,9 (237,7; 471,8) (N=90)	3,60 (2,48; 5,23)
9N	3617,9 (3101,7; 4220,1) (N=154)	2088,6 (1696,3; 2571,7) (N=87)	1,73 (1,34; 2,24)
10A	1809,0 (1457,9; 2244,7) (N=165)	412,5 (286,1; 594,7) (N=88)	4,39 (2,87; 6,71)
11A	1871,3 (1549,6; 2259,7) (N=161)	240,9 (154,9; 374,7) (N=78)	7,77 (4,81; 12,56)
12F	769,3 (593,1; 997,7) (N=168)	89,7 (57,5; 139,9) (N=90)	8,58 (5,12; 14,35)
15A	3907,4 (3237,1; 4716,6) (N=142)	934,8 (618,7; 1412,5) (N=74)	4,18 (2,66; 6,58)
15C	1987,4 (1559,3; 2533,2) (N=164)	578,3 (379,9; 880,2) (N=87)	3,44 (2,12; 5,58)
16F	2815,8 (2388,6; 3319,3) (N=149)	320,7 (241,9; 425,2) (N=85)	8,78 (6,33; 12,17)
17F	3255,7 (2771,9; 3823,9) (N=156)	858,6 (592,8; 1243,7) (N=86)	3,79 (2,53; 5,68)
20A	2681,1 (2258,5; 3182,7) (N=157)	919,1 (694,6; 1216,2) (N=86)	2,92 (2,10; 4,05)
23A	2215,7 (1676,1; 2929,1) (N=161)	258,1 (161,0; 413,7) (N=73)	8,58 (4,96; 14,85)
23B	632,6 (467,5; 856,0) (N=159)	148,2 (90,4; 243,0) (N=88)	4,27 (2,39; 7,62)
24F	1671,5 (1257,4; 2221,8) (N=159)	87,4 (55,8; 136,8) (N=77)	19,12 (11,24; 32,53)
31	2728,9 (2202,7; 3380,9) (N=158)	115,0 (72,5; 182,4) (N=86)	23,73 (14,27; 39,46)
35B	6113,9 (5131,1; 7284,8) (N=158)	905,6 (624,1; 1314,2) (N=85)	6,75 (4,47; 10,19)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.4.1.1.4 Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→Capvaxive

Dane dotyczące średniej geometrycznej miana przeciwciał mierzonego po 30 dniach po szczepieniu (GMT 30) oraz stosunku średniego miana po 30 dniach od szczepienia (GMTR 30) między schematami Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→Capvaxive w badaniu *STRIDE-5* zebrano w następnej tabeli. W próbie przyjęto, że schematy nie będą różniły się immunogennością, jeśli dolna granica 95% CI GMTR jest >0,5.

Wartości GMTR zaprezentowane w tabeli wskazują, że aktywność opsonofagocytarna pod względem GMT była ogólnie porównywalna między wyróżnionymi schematami szczepienia dla wszystkich serotypów występujących w szczepionce Capvaxive i dla prawie wszystkich z nich spełniono przyjęte kryteria *non-inferiority*. Spełnienie kryterium *non-inferiority* oznaczono w tabeli kolorem zielonym.

Tabela 17. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych mian po szczepieniu (GMTR) między analizowanymi schematami szczepienia; Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive; badanie *STRIDE-5*.

Serotyp	GMT 30 Capvaxive+QIV→PBO	GMT 30 PBO+QIV→ Capvaxive	GMTR 30 Capvaxive+QIV→PBO/ PBO+QIV→Capvaxive (95% CI)
3	209,2 (N=519)	250,1 (N=497)	0,84 (0,72; 0,97), p < 0,001
6A	2056,4 (N=521)	2608,2 (N=496)	0,79 (0,66; 0,94), p < 0,001
7F	2399,2 (N=521)	3275,4 (N=496)	0,73 (0,63; 0,85), p < 0,001
8	1508,9 (N=519)	2135,7 (N=497)	0,71 (0,61; 0,82), p < 0,001
9N	5075,6 (N=522)	7566,6 (N=499)	0,67 (0,57; 0,79), p < 0,001
10A	3033,6 (N=524)	3966,2 (N=499)	0,76 (0,65; 0,91), p < 0,001
11A	2576,3 (N=519)	4051,1 (N=499)	0,64 (0,54; 0,75), p = 0,002
12F	1869,9 (N=525)	2449,5 (N=499)	0,76 (0,62; 0,94), p < 0,001
15A	4670,6 (N=511)	6559,7 (N=458)	0,71 (0,60; 0,85), p < 0,001
15C	3426,0 (N=522)	4832,6 (N=493)	0,71 (0,58; 0,87), p < 0,001
16F	5371,5 (N=522)	7757,2 (N=498)	0,69 (0,59; 0,81), p < 0,001
17F	5783,8 (N=520)	7924,3 (N=497)	0,73 (0,62; 0,86), p < 0,001
19A	1830,1 (N=524)	2453,3 (N=498)	0,75 (0,65; 0,85), p < 0,001
20A	5172,8 (N=522)	6986,9 (N=498)	0,74 (0,63; 0,87), p < 0,001
22F	3194,9 (N=517)	4158,2 (N=490)	0,77 (0,65; 0,91), p < 0,001
23A	3358,2 (N=511)	4319,9 (N=486)	0,78 (0,63; 0,96), p < 0,001
23B	934,3 (N=522)	1664,5 (N=498)	0,56 (0,44; 0,72), p = 0,177
24F	2996,5 (N=517)	4143,1 (N=494)	0,72 (0,61; 0,86), p < 0,001

Serotyp	GMT 30 Capvaxive+QIV→PBO	GMT 30 PBO+QIV→ Capvaxive	GMTR 30 Capvaxive+QIV→PBO/ PBO+QIV→Capvaxive (95% CI)
31	2997,4 (N=522)	4390,6 (N=499)	0,68 (0,56; 0,83), p < 0,001
33F	9032,5 (N=520)	10765,1 (N=492)	0,84 (0,70; 1,01), p < 0,001
35B	7701,4 (N=522)	9940,2 (N=495)	0,77 (0,67; 0,89), p < 0,001

W próbie przyjęto, że schematy nie będą różniły się immunogennością, jeśli dolna granica 95% CI GMTR jest >0,5.

5.4.1.2 Krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMFR)

5.4.1.2.1 Capvaxive vs PPSV23

Informacje na temat średniej geometrycznej zakresu wzrostu (GMFR, z ang. *geometric mean fold rise*) dla odpowiedzi OPA odnalezione w badaniach *V116-001*, *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* podsumowano w tabeli poniżej. Ogółem wykazano, że wartości GMFR były porównywalne lub większe dla serotypów podobnych między szczepionkami Capvaxive i PPSV23, a wyraźnie wyższe dla serotypów występujących tylko w składzie szczepionki Capvaxive. Podobnie było dla serotypów związanych z reakcją krzyżową, czyli 6C i 15B w badaniach *V116-001* i *STRIDE-9*.

Tabela 18. Krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMFR) dla odpowiedzi OPA; Capvaxive vs PPSV23; badania *V116-001*, *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*.

Sero-typ	Badanie	Capvaxive			PPSV23		
		GMT w dniu 1. (95% CI)	GMT w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)	GMT w dniu 1. (95% CI)	GMT w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)
Serotypy wspólne Capvaxive i PPSV23							
3	*V116-001*	12,94 (10,91; 15,34), N=251	222,41 (194,31; 254,58), N = 239	12,03 (10,04; 14,41), N=238	16,05 (13,43; 19,17), N=254	231,12 (197,93; 269,89), N=235	10,96 (9,25; 13,00), N=235
	STRIDE-9	bd.	bd.	7,2 (6,1; 8,5), N=187	bd.	bd.	7,2 (6,1; 8,5), N=195
	STRIDE-10	bd.	bd.	7,5 (6,8; 8,3), N=595	bd.	bd.	6,8 (6,2; 7,5), N=586
	*STRIDE-6^*	56,5 (45,1; 70,8), N =149	391,1 (332,8; 459,6), N=149	6,2 (5,0; 7,6), N=131	68,1 (48,8; 95,1), N=77	583,1 (453,5; 749,6), N=75	7,5 (5,3; 10,5), N=68
7F	*V116-001*	89,35 (64,44; 123,89), N=250	3455,00 (2936,82; 4064,60), N=238	31,07 (22,87; 42,22), N=236	109,34 (79,75; 149,90), N=254	2955,13 (2397,21; 3642,90), N=235	22,52 (17,23; 29,45), N=235
	STRIDE-9	bd.	bd.	10,0 (8,0; 12,6), N=216	bd.	bd.	9,8 (8,0; 12,1), N=217
	STRIDE-10	bd.	bd.	18,3 (15,8; 21,1), N=641	bd.	bd.	14,0 (12,2; 16,1), N=648
	*STRIDE-6^*	675,0 (524,2; 869,3), N=164	3129,8 (2609,9; 3753,3), n=150	4,6 (3,6; 5,9), n=146	992,1 (731,7; 1345,1), N=82	4057,0 (3211,2; 5125,6), N=70	4,2 (3,1; 5,8), N=69
8	*V116-001*	30,81 (24,52; 38,70), N=248	1509,62 (1305,45; 1745,73), N=239	39,06 (30,34; 50,28), N=235	28,88 (22,76; 36,64), N=253	1523,72 (1317,06; 1762,81), N=235	40,06 (31,59; 50,80), N=234

Sero-typ	Badanie	Capvaxive			PPSV23		
		GMT w dniu 1. (95% CI)	GMT w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)	GMT w dniu 1. (95% CI)	GMT w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)
	STRIDE-9	bd.	bd.	20,6 (16,4; 25,8), N=213	bd.	bd.	19,1 (15,5; 23,7), N=211
	STRIDE-10	bd.	bd.	34,3 (29,6; 39,8), N=663	bd.	bd.	28,8 (25,1; 33,0), N=671
	*STRIDE-6^*	116,8 (84,7; 161,0), N=161	2320,1 (1987,3; 2708,7), N=161	16,6 (12,2; 22,7), N=151	118,3 (74,0; 189,2), N=79	2723,2 (2197,4; 3374,8), N=75	18,6 (11,9; 29,1), N=71
9N	*V116-001*	272,34 (198,70; 373,27), N=246	10326,96 (8645,39; 12335,60), N=238	33,51 (24,38; 46,04), N=233	272,49 (203,81; 364,31), N=249	9068,39 (7461,05; 11088,88), N=234	29,38 (21,67; 39,82), N=229
	STRIDE-9	bd.	bd.	6,9 (5,6; 8,5), N=177	bd.	bd.	6,6 (5,3; 8,1), N=177
	STRIDE-10	bd.	bd.	11,3 (10,0; 12,8), N=611	bd.	bd.	11,4 (10,1; 12,8), N=602
	*STRIDE-6^*	1121,9 (918,8; 1369,8),N=163	7214,4 (6062,9; 8584,6), N=143	5,9 (4,7; 7,4), N=136	1106,0 (798,4; 1532,3), N=77	6482,5 (4908,9; 8560,7), N=58	6,8 (4,7; 9,8), N=53
10A	*V116-001*	484,05 (333,28; 703,01), N=200	5918,21 (5018,68; 6978,97), N=230	12,34 (8,79; 17,31), N=182	544,94 (385,98; 769,37), N=206	5255,46 (4268,78; 6470,21), N=26	8,12 (6,03; 10,94), N=174
	STRIDE-9	bd.	bd.	10,1 (8,2; 12,4), N=202	bd.	bd.	77,6 (5,9; 9,9), N=191
	STRIDE-10	bd.	bd.	16,6 (14,3; 19,1), N=621	bd.	bd.	10,9 (9,5; 12,4), N=618
	*STRIDE-6^*	206,3 (149,5; 291,7), N=163	3976,8 (3360,7; 4705,8), N=155	17,1 (12,7; 23,0), N=148	151,7 (89,8; 256,3), N=81	1797,6 (1136,2; 2843,9), N=73	11,8 (7,5; 18,6), N=71
11A	*V116-001*	65,32 (49,09, 86,91), N=251	2811,48 (2361,75; 3346,84), N=239	33,21 (25,13; 43,88), N=238	85,13 (64,30; 112,69), N=250	1281,23 (1060,39; 1548,07), N=233	12,29 (9,41; 16,05), N=229
	STRIDE-9	bd.	bd.	13,6 (10,5; 17,7), N=202	bd.	bd.	7,3 (5,7; 9,4), N=197
	STRIDE-10	bd.	bd.	18,5 (15,7; 21,7), N=630	bd.	bd.	9,2 (7,9; 10,8), N=643
	*STRIDE-6^*	132,0 (91,3; 190,8), N=159	2846,6 (2411,0; 3360,8), N=142	21,0 (14,6; 30,4), N=131	178 (105,1; 301,6), N=76	1736,6 (1367,1; 2206,0), N=71	9,2 (5,9; 14,4), N=65
12F	*V116-001*	11,46 (9,10; 14,45), N=229	2571,93 (2122,87; 3115,97), N=235	150,08 (112,83; 199,61), N=214	10,18 (8,14; 12,74), N=245	994,44 (759,32; 1302,37), N=231	57,03 (42,59; 76,32), N=222
	STRIDE-9	bd.	bd.	32,3 (25,7; 40,3), N=216	bd.	bd.	17,1 (13,2; 22,1), N=206

Sero-typ	Badanie	Capvaxive			PPSV23		
		GMT w dniu 1. (95% CI)	GMT w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)	GMT w dniu 1. (95% CI)	GMT w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)
	STRIDE-10	bd.	bd.	89,2 (78,1; 101,8), N=667	bd.	bd.	58,1 (50,5; 66,8), N=669
	*STRIDE-6^*	18,9 (14,8; 24,3), N=168	2552,6 (2120,5; 3072,9), N=160	82,2 (62,9; 107,4), N=157	21,8 (14,7; 32,4), N=82	1402,5 (912,2; 2156,4), N=73	41,9 (26,1; 67,2), N=72
17F	*V116-001*	434,44 (330,83; 570,49), N=249	18606,93 (15191,14; 22790,77), N=239	40,71 (30,35; 54,60), N=237	384,79 (289,61; 511,26), N=248	11128,61 (8907,08; 13904,21), N=235	25,68 (19,56; 33,73), N=230
	STRIDE-9	bd.	bd.	9,8 (7,8; 12,4), N=186	bd.	bd.	7,1 (5,9; 8,6), N=190
	STRIDE-10	bd.	bd.	25,2 (21,7; 29,3), N=592	bd.	bd.	12,9 (11,3; 14,8), N=609
	*STRIDE-6^*	410,6 (306,3; 550,6); N=160	5963,8 (5036,6; 7061,7), N=125	13,5 (9,5; 19,2), N=116	481,9 (320,6; 724,4), N=81	4367,3 (3372,5; 5655,7), N=67	8,1 (5,6; 11,7), N=64
19A	*V116-001*	168,24 (130,71; 216,56), N=249	2333,59 (2005,98; 2714,70), N=239	13,05 (10,22; 16,66), N=236	190,30 (147,75; 245,11), N=254	2159,73 (1781,11; 2618,82), N=234	10,26 (8,31; 12,67), N=234
	STRIDE-9	bd.	bd.	6,7 (5,5; 8,1), N=217	bd.	bd.	5,8 (4,8; 6,9), N=213
	STRIDE-10	bd.	bd.	10,2 (9,1; 11,4), N=674	bd.	bd.	7,2 (6,5; 8,0), N=682
	*STRIDE-6^*	826,1 (701,3; 1061,2), N=161	2528,9 (2201,7; 2904,9), N=158	2,8 (2,3; 3,3), N=149	952,7 (707,6; 1282,7), N=82	3241,5 (2646,0; 3971,0), N=74	3,6 (2,7; 4,7), N=72
20A	*V116-001* (20)	450,51 (353,53; 574,08), N=251	9367,77 (7859,99; 11164,78), N=239	20,48 (16,11; 26,02), N=238	395,35 (306,53; 509,91), N=254	4935,63 (3992,19; 6102,04), N=235	12,16 (9,58; 15,43), N=235
	STRIDE-9	bd.	bd.	5,6 (4,7; 6,6), N=205	bd.	bd.	4,1 (3,4; 4,8), N=196
	STRIDE-10	bd.	bd.	10,9 (9,7; 12,2), N=680	bd.	bd.	6,6 (5,9; 7,3), N=680
	*STRIDE-6^*	552,8 (431,8; 707,6), N=157	6005,5 (4919,8; 7330,8), N=138	12,2 (9,3; 16,0), N=129	535,8 (368,7; 778,6), N=78	3393,9 (2536,9; 4540,5), N=72	6,0 (4,4; 8,3), N=69
22F	*V116-001*	124,73 (87,31; 178,18), N=248	8700,11 (7056,20; 10727,00), N=238	52,66 (37,40; 74,14), N=235	80,94 (56,16; 116,67), N=252	4972,64 (3841,69; 6436,53), N=234	46,34 (33,34; 64,41), N=232
	STRIDE-9	bd.	bd.	8,9 (6,9; 11,5), N=208	bd.	bd.	6,9 (5,4; 8,8), N=199
	STRIDE-10	bd.	bd.	20,5 (17,4; 24,1), N=603	bd.	bd.	12,3 (10,5; 14,3), N=616

Sero-typ	Badanie	Capvaxive			PPSV23		
		GMT w dniu 1. (95% CI)	GMT w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)	GMT w dniu 1. (95% CI)	GMT w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)
	*STRIDE-6^*	137,8 (94,6; 200,7), N=148	4389,2 (3541,1; 5440,3), N=143	26,3 (17,7; 39,2), N=124	116,1 (67,1; 200,8), N=76	2524,0 (1834,5; 3472,5), N=71	14,8 (8,7; 25,1), N=64
33F	*V116-001*	1987,49 (1609,98; 2453,52), N=248	27876,30 (22347,85; 34772,38), N=238	13,47 (10,47; 17,32), N=234	2213,42 (1805,28; 2713,84), N=249	30062,40 (24363,69; 37094,04), N=231	14,04 (11,23; 17,53), N=226
	STRIDE-9	bd.	bd.	6,4 (5,2; 7,8), N=212	bd.	bd.	7,3 (6,0; 8,8), n=215
	STRIDE-10	bd.	bd.	8,8 (7,8; 10,0), N=597	bd.	bd.	10,2 (9,0; 11,6), N=604
	*STRIDE-6^*	1383,6 (1124,4; 1702,6), N=158	8162,9 (6407,2; 1702,6), N=131	6,3 (4,8; 8,4), N=125	1210,8 (814,8; 1799,4), N=74	8761,9 (6157,4; 12468,1), N=59	9,2 (5,6; 15,3), N=50
	Serotypy unikatowe dla Capvaxive						
6A	*V116-001*	21,31 (15,97; 28,43), N=251	2620,01 (2121,48; 3235,69), N=239	79,16 (58,28; 107,51), N=238	31,94 (23,41; 43,57), N=253	492,53 (357,91; 677,79), N =234	11,30 (8,42; 15,16), N=233
	STRIDE-9	bd.	bd.	9,4 (7,5; 11,6), N=184	bd.	bd.	3,7 (3,0; 4,5), N=190
	STRIDE-10	bd.	bd.	19,5 (16,9; 22,4), N=626	bd.	bd.	5,5 (4,8; 6,3), N=626
	*STRIDE-6^*	798,5 (610,3; 1044,7), N=150	3624,0 (3099,2; 4237,7), N=152	4,2 (3,3; 5,3), N=136	978,3 (656,6; 1457,6), N=76	1812,3 (1226,6; 2677,6), N=74	1,8 (1,4; 2,4), N=66)
15A	*V116-001*	404,20 (297,06; 549,97), N=230	11803,90 (9971,48; 13973,07), N=236	26,66 (20,16; 35,25), N=216	397,31 (304,93; 517,69), N=238	1758,37 (1431,94; 2159,20), N=226	3,93 (3,18; 4,87), N=211
	STRIDE-9	bd.	bd.	6,7 (5,3; 8,5), N=181	bd.	bd.	2,0 (1,6; 2,4), N=169
	STRIDE-10	bd.	bd.	10,4 (9,0; 12,1), N=522	bd.	bd.	2,4 (2,1; 2,7), N=524
	*STRIDE-6^*	590,4 (453,3; 768,9), N=134	6185,2 (5179,3; 7386,6), N=134	9,0 (6,8; 11,8), N=110	465,9 (300,1; 723,4), N=56	1668,2 (1234,4; 2254,5), N=63	3,0 (2,0; 4,5), N=40
15C	*V116-001*	156,84 (110,50; 222,60), N=239	12728,05 (10639,22; 15226;99), N=239	65,18 (46,91; 90,58), N=226	142,76 (99,96; 203,87), N=241	4153,18 (3375,07; 5110,68), N=230	23,73 (16,98; 33,15), N=217
	STRIDE-9	bd.	bd.	19,1 (15,2; 24,1), N=200	bd.	bd.	9,3 (7,4; 11,7), N=191
	STRIDE-10	bd.	bd.	49,4 (42,4; 57,6), N=627	bd.	bd.	17,3 (15,1; 19,8), N=634

Sero-typ	Badanie	Capvaxive			PPSV23		
		GMT w dniu 1. (95% CI)	GMT w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)	GMT w dniu 1. (95% CI)	GMT w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)
	*STRIDE-6^*	120,8 (86,9; 168,0), N=157	4334,4 (3563,8; 5271,5), N=152	30,6 (22,5; 41,5), N=141	84,5 (55,9; 127,7), N=79	1470,4 (978,6; 2209,3), N=72	12,7 (8,5; 18,8), N=68
16F	*V116-001*	144,23 (102,15; 203,64), N=242	9874,44 (8240,83; 11831,90), N=235	56,50 (41,53; 76,85), N=226	134,26 (93,84; 192,10), N=243	534,16 (376,60; 757,65), N=224	3,54 (2,61; 4,81), N=215
	STRIDE-9	bd.	bd.	4,7 (4,0; 5,6), N=197	bd.	bd.	1,5 (1,4; 1,7), N=201
	STRIDE-10	bd.	bd.	7,0 (6,3; 7,8), N=604	bd.	bd.	1,8 (1,6; 1,9), N=616
	*STRIDE-6^*	419,5 (336,1; 523,6), N=156	4626,5 (3861,8; 5542,6), N=146	9,8 (7,8; 12,4), N=132	397,2 (283,4; 556,6), N=75	832,8 (604,3; 1147,6), N=68	2,0 (1,5; 2,7), N=68
23A	*V116-001*	29,56 (20,32; 43,01), N=230	10771,04 (8363,69; 13871,32), N=230	237,14 (166,28; 338,22), N=210	41,32 (28,53; 59,84), N=234	651,01 (441,52; 959,89), N=215	10,65 (7,42; 15,29), N=197
	STRIDE-9	bd.	bd.	5,9 (4,2; 8,2), N=144	bd.	bd.	1,8 (1,4; 2,4), N=111
	STRIDE-10	bd.	bd.	13,9 (11,7; 16,5), N=476	bd.	bd.	2,7 (2,2; 3,2), N=426
	*STRIDE-6^*	182,8 (125,5; 266,3), N=128	4253,4 (3417,6; 5293,5), N=156	19,0 (13,5; 26,9), N=118	171,5 (93,7; 314,0), N=56	433,6 (247,5; 759,5), N=60	2,5 (1,3; 4,9), N=38
23B	*V116-001*	22,35 (16,81; 29,71), N=244	3340,78 (2651,33; 4209,51), N=238	97,79 (71,94; 132,92), N=230	19,01 (14,49; 24,95), N=251	96,63 (68,72; 135,88), N=231	4,62 (3,58; 5,96), N=228
	STRIDE-9	bd.	bd.	26,2 (20,5; 33,6), N=201	bd.	bd.	4,2 (3,3; 5,4), N=199
	STRIDE-10	bd.	bd.	53,9 (45,9; 63,3), N=649	bd.	bd.	4,5 (3,9; 5,2), N=632
	*STRIDE-6^*	34,6 (25,3; 47,2), N=165	1530,7 (1196,5; 1958,3), N=160	35,5 (25,9; 48,6), N=155	31,7 (20,1; 49,8), N=80	203,9 (127,6; 325,6), N=75	5,2 (3,5; 7,6), N=71
24F	*V116-001*	111,42 (76,50; 162,28), N=234	7257,43 (6159,00; 8551,77), N=239	48,78 (35,07; 67,84), N=221	166,90 (113,83; 244,71), N=239	271,93 (184,28; 401,27), N=215	1,52 (1,18; 1,97), N=203
	STRIDE-9	bd.	bd.	3,8 (3,1; 4,6), N=198	bd.	bd.	1,5 (1,2; 1,8), N=175
	STRIDE-10	bd.	bd.	5,5 (4,8; 6,3), N=551	bd.	bd.	1,6 (1,4; 1,8), N=507
	*STRIDE-6^*	67,4 (47,1; 96,4), N=144	2746,1 (2257,9; 3330,9), N=151	31,3 (22,8; 42,6), N=127	51,2 (31,8; 82,4), N=80	48,5 (28,6; 82,1), N=63	0,9 (0,7; 1,3), N=61

Sero-typ	Badanie	Capvaxive			PPSV23		
		GMT w dniu 1. (95% CI)	GMT w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)	GMT w dniu 1. (95% CI)	GMT w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)
31	*V116-001*	33,11 (24,18; 45,33), N=237	4560,59 (3679,34; 5652,90), N=228	92,00 (66,09; 128,07), N=216	34,10 (25,46; 45,68), N=246	136,61 (95,97; 194,46), N=215	3,25 (2,51; 4,21), N=209
	STRIDE-9	bd.	bd.	13,6 (10,6; 17,3), N=219	bd.	bd.	1,4 (1,2; 1,6), N=214
	STRIDE-10	bd.	bd.	19,5 (16,7; 22,8), N=655	bd.	bd.	1,7 (1,5; 1,9), N=652
	*STRIDE-6^*	96,7 (66,9; 139,6), N=152	4413,5 (3530,2; 5517,7), N=146	35,6 (24,8; 51,2), N=134	82,5 (50,2; 135,6), N=77	171,8 (99,9; 295,6), N=68	1,7 (1,1; 2,6), N=61
35B	*V116-001*	1329,04 (1092,19; 1617,25), N=245	16646,5 (14180,74; 19541,02), N=235	12,41 (10,08; 15,27), N=228	1076,99 (857,32; 1352,96), N=245	1680,13 (1329,64; 2123,00), N=230	1,53 (1,33; 1,75), N=221
	STRIDE-9	bd.	bd.	5,5 (4,6; 6,5), N=221	bd.	bd.	1,2 (1,0; 1,3), N=218
	STRIDE-10	bd.	bd.	7,0 (6,3; 7,8); N=660	bd.	bd.	1,1 (1,1; 1,2), N=678
	*STRIDE-6^*	1151,4 (927,4; 1429,5), N=165	8143,5 (6761,4; 9808,1), N=148	7,2 (5,6; 9,2), N=144	1108,7 (788,4; 1559,1), N=77	1527,7 (1169,5; 1995,5), N=76	1,4 (1,1; 1,8), N=71
Serotypy związane z reakcją krzyżową (*cross-reactive*)							
6C	*V116-001*	22,24 (16,24; 30,47); N=248	624,96 (442,35; 882,96), N=235	19,41 (13,65; 27,61), N=231	35,79 (25,94; 49,38), N=252	174,12 (119,49; 253,73), N=233	4,24 (3,09; 5,84), N=231
	STRIDE-9	bd.	bd.	2,9 (2,4; 3,7), N=202	bd.	bd.	2,0 (1,7; 2,3), N=197
15B	*V116-001*	72,49 (52,77; 99,58), N=238	2064,11 (1663,14; 2561,74), N=235	24,32 (17,88; 33,08), N=224	78,37 (57,12; 107,52), N=245	2357,44 (1856,96; 2992,80), N=231	25,73 (19,14; 34,58), N=223
	STRIDE-9	bd.	bd.	7,4 (5,7; 9,5), N=186	bd.	bd.	4,8 (3,7; 6,2), N=185

5.4.1.2.2 Capvaxive vs PCV20

Informacje na temat średniej geometrycznej zakresu wzrostu (GMFR, z ang. *geometric mean fold rise*) dla odpowiedzi OPA odnalezione w badaniu *STRIDE-3* zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej. Ogółem wykazano, że wartości GMFR były porównywalne lub większe dla serotypów podobnych między szczepionkami Capvaxive i PCV20, a widocznie wyższe dla serotypów występujących tylko w składzie szczepionki Capvaxive. W przypadku serotypów związanych z reakcją krzyżową odnotowano podobne wartości GMFR między analizowanymi szczepionkami.

Tabela 19. Krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMFR) dla odpowiedzi OPA; Capvaxive vs PCV20; badanie *STRIDE-3*.

Sero-typ	Capvaxive			PCV20		
	GMT w dniu 1. (95% CI)	GMT w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)	GMT w dniu 1. (95% CI)	GMT w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)
Serotypy wspólne Capvaxive i PPSV23						
3	22,4 (20,8; 24,2), N=1095	273,4 (254,3; 293,9), N=1025	8,4 (7,7; 9,1), N=966	22,9 (21,3; 24,7), N=1086	177,0 (164,0; 191,1), N=1012	5,4 (5,0; 5,8), N=937
6A	89,7 (80,5; 99,9), N=1067	2284,8 (2084,2; 2504,6), N=1035	18,1 (16,2; 20,2), N=954	94,5 (84,6; 105,5), N=1062	2977,7 (2717,4; 3262,9), N=1022	22,6 (20,1; 25,5), N=931
7F	176,4 (155,9; 199,6), N=1088	3629,0 (3355,5; 3924,8), N=1031	16,5 (14,4; 18,8), N=967	190,7 (168,7; 215,7), N=1089	3433,1 (3167,8; 3720,6), N=1030	14,7 (12,9; 16,8), N=961
8	93,6 (82,3; 106,5), N=1098	2482,5 (2318,8; 2657,8), N=1056	22,0 (19,3; 25,0), N=999	105,1 (92,7; 119,2), N=1092	1826,3 (1692,1; 1971,1), N=1037	14,2 (12,5; 16,2), N=971
10A	196,1 (170,9; 225,1), N=1110	3894,2 (3600,3; 4212,1), N=1072	16,7 (14,8; 18,9), N=1021	185,8 (162,0; 213,0), N=1117	4640,2 (4282,5; 5027,8), N=1020	20,8 (18,3; 23,8), N=978
11A	160,1 (139,5; 183,7), N=1056	3214,3 (2976,3; 3471,4), N=979	17,4 (15,1; 20,0), N=890	156,5 (136,5; 178,8), N=1060	2084,7 (1928,3; 2253,8), N=979	11,6 (10,1; 13,3), N=889
12F	21,4 (19,2; 23,7), N=1122	2637,7 (2402,0; 2896,6), N=1069	77,4 (68,5; 87,4), N=1031	20,6 (18,6; 22,8), N=1136	2506,3 (2270,3; 2766,7), N=1047	73,5 (64,8; 83,4), N=1022
19A	225,8 (204,0; 249,9), N=1124	2121,4 (1979,0; 2274,2), N=1059	8,6 (7,7; 9,5), N=1024	231,8 (209,7; 256,2), N=1122	2819,2 (2610,9; 3044,2), N=1030	11,0 (9,9; 12,0), N=990
22F	165,1 (143,7; 189,7), N=1037	3880,5 (3570,5; 4217,5), N=1046	19,1 (16,6; 22,1),N=936	150,9 (131,5; 173,3), N=1063	4768,9 (4368,9; 5205,6), N=1026	25,5 (21,9; 29,8), N=935
33F	1330,7 (1220,0; 1451,6), N=1092	13506,5 (12235,8; 14909,1), N=999	9,9 (8,9; 11,0), N=937	1296,7 (1188,7; 1414,5), N=1100	11668,9 (10626,3; 12813,8), N=995	8,5 (7,6; 9,5), N=938
Serotypy unikatowe dla Capvaxive						
9N	783,3 (711,0; 862,9), N=1102	7451,1 (6915,9; 8027,7), N=965	8,9 (8,0; 9,9), N=920	776,2 (705,7; 853,8), N=1107	1632,0 (1504,6; 1770,2), N=1021	2,0 (1,9; 2,2), N=978
15A	535,8 (476,5; 602,4); N=875	5243,1 (4847,7; 5670,8), N=925	9,4 (8,2; 10,8), N=693	495,3 (439,8; 557,9), N=918	1584,5 (1427,0; 1759,3), N=890	3,1 (2,7; 3,5), N=706

Sero-typ	Capvaxive			PCV20		
	GMT w dniu 1. (95% CI)	GMT w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)	GMT w dniu 1. (95% CI)	GMT w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)
15C	80,9 (71,9; 91,0), N=1118	4224,8 (3822,4; 4669,6), N=987	38,0 (33,3; 43,3), N=952	76,1 (67,6; 85,7), N=1112	2038,8 (1829,2; 2272,4), N=983	20,3 (17,8; 23,1), N=937
16F	423,4 (388,4; 461,5), N=1080	4821,6 (4466,0; 5205,5), N=981	9,5 (8,7; 10,4), N=910	401,2 (368,2; 437,2), N=1096	843,6 (768,9; 925,5), N=1018	1,9 (1,7; 2,0), N=961
17F	400,7 (357,1; 449,5), N=1078	7820,2 (7280,2; 8484,3), N=932	17,3 (15,3; 19,7), N=862	374,7 (334,2; 420,1), N=1094	453,9 (403,1; 511,1), N=1014	1,2 (1,1; 1,3), N=952
20A	563,4 (510,5; 621,8), N=1129	6128,5 (5647,7; 6650,1), N=1035	10,3 (9,2; 11,4), N=1003	540,2 (489,3; 596,5), N=1120	623,7 (565,6; 687,7), N=1046	1,2 (1,1; 1,2), N=1011
23A	130,1 (113,5; 149,1), N=917	3728,4 (3364,6; 4131,6), N=973	21,8 (19,0; 25,0), N=758	126,3 (110,3; 144,8), N=935	470,7 (405,1; 546,9), N=903	3,1 (2,7; 3,6), N=734
23B	13,8 (12,5; 15,3), N=1125	1077,7 (960,0; 1209,8), N=1056	51,4 (45,3; 58,2), N=1021	13,3 (12,1; 14,7), N=1131	106,3 (92,1; 122,8), N=1050	6,1 (5,4; 6,9), N=1021
24F	66,3 (58,2; 75,6), N=1046	2750,3 (2521,4; 2999,9), N=1032	29,0 (25,6; 32,8), N=925	66,9 (58,7; 76,4), N=1041	72,9 (63,2; 84,0), N=961	1,1 (1,0; 1,1), N=872
31	88,3 (77,5; 100,6), N=1085	3041,1 (2762,1; 3348,2), N=980	28,7 (24,9; 33,1), N=912	90,5 (79,4; 103,0), N=1091	146,8 (127,9; 168,4), N=1017	1,5 (1,4; 1,7), N=954
35B	1155,2 (1057,7; 1261,7), N=1096	8351,9 (7780,3; 8965,5), N=974	7,2 (6,5; 7,9), N=917	1226,2 (1130,2; 1330,4), N=1118	1400,3 (1286,5; 1524,2), N=1029	1,2 (1,1; 1,2), N=988
Serotypy związane z reakcją krzyżową (*cross-reactive*)						
6C	170,3 (150,7; 192,5), N=1067	1103,6 (988,9; 1231,5), N=1021	5,5 (4,8; 6,2), N=912	172,5 (152,8; 194,8), N=1049	1249,0 (1116,8; 1396,9), N=1011	5,5 (4,8; 6,2), N=907
15B	427,5 (384,6; 474,4), N=1016	4417,2 (4027,1; 4845,2), N=1007	9,0 (8,0; 10,1), N=883	418,1 (375,7; 465,2), N=1021	4605,4 (4244,5; 4996,9), N=974	9,8 (8,7; 11,1), N=854

5.4.1.2.3 Capvaxive vs PCV15

Dane na temat średniej geometrycznej zakresu wzrostu (GMFR, z ang. *geometric mean fold rise*) dla odpowiedzi OPA odnalezione w badaniu *STRIDE-6* dla zestawienia Capvaxive i PCV15 zamieszczono w tabeli poniżej. Ogółem wykazano, że wartości GMFR były porównywalne lub większe dla serotypów podobnych między analizowanymi szczepionkami i wyraźnie wyższe dla serotypów występujących tylko w składzie szczepionki Capvaxive.

Tabela 20. Krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMFR) dla odpowiedzi OPA; Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6*.

Serotyp	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)	
	Capvaxive	PCV15
Serotypy wspólne Capvaxive i PCV15		
3	4,4 (3,7; 5,3), N=164	4,0 (3,1; 5,3), N=91
6A	6,2 (5,0; 7,7), N=171	7,1 (4,9; 10,3), N=87
7F	4,1 (3,3; 5,1), N=200	3,9 (2,8; 5,4), N=102
19A	2,4 (2,0; 2,8), N=194	3,3 (2,5; 4,4), N=104
22F	7,0 (5,5; 9,0), N=193	7,1 (4,8; 10,6), N=102
33F	2,2 (1,8; 2,6), N=177	1,7 (1,3; 2,4), N=93
Serotypy unikatowe dla Capvaxive		
8	2,8 (2,4; 3,4), N=198	0,9 (0,7; 1,0), N=108
9N	2,3 (2,0; 2,7), N=186	1,4 (1,1; 1,7), N=108
10A	4,3 (3,5; 5,4), N=200	1,0 (0,9; 1,2), N=111
11A	6,5 (5,2; 8,2), N=186	1,2 (0,9; 1,7), N=91
12F	11,8 (9,0; 15,4), N=207	1,1 (1,0; 1,3), N=112
15A	5,6 (4,3; 7,4), N=142	1,2 (0,9; 1,5), N=78
15C	8,5 (6,7; 10,9), N=197	1,3 (1,0; 1,7), N=108
16F	7,1 (5,9; 8,5), N=172	1,1 (0,9; 1,3), N=100
17F	3,7 (3,0; 4,5), N=183	0,9 (0,8; 1,1), N=101
20A	3,7 (3,0; 4,5), N=184	0,9 (0,8; 1,0), N=105
23A	8,4 (6,2; 11,6), N=157	1,4 (1,0; 1,9), N=76
23B	21,4 (16,2; 28,1), N=191	4,2 (2,9; 6,0), N=109
24F	25,8 (19,5; 34,0), N=187	1,0 (0,8; 1,3), N=91
31	16,7 (12,5; 22,3), N=179	0,9 (0,7; 1,2), N=97
35B	6,0 (4,8; 7,4), N=183	1,0 (0,8; 1,2), N=106

5.4.1.2.4 Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive

Informacje o średniej geometrycznej zakresu wzrostu (GMFR, z ang. *geometric mean fold rise*) dla odpowiedzi OPA z badania *STRIDE-5* dla zestawienia dwóch analizowanych w nim schematów szczepienia zamieszczono w tabeli poniżej. Ogółem wykazano, że wartości GMFR były porównywalne między nimi.

Tabela 21. Krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMFR) dla odpowiedzi OPA; Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive; badanie *STRIDE-5*.

Serotyp	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)	
	Capvaxive+QIV→PBO	PBO+QIV→ Capvaxive
3	5,2 (4,6; 5,2), N=427	6,7 (5,9; 7,6), N=403
6A	9,4 (8,0; 11,1), N=430	13,2 (11,0; 15,8), N=400
7F	8,1 (6,8; 9,6), N=451	9,8 (8,1; 11,9), N=395
8	9,6 (8,0; 11,6), N=457	10,9 (9,0; 13,3), N=420
9N	6,2 (5,3; 7,4), N=452	8,2 (6,9; 9,6), N=408
10A	10,4 (8,7; 12,6), N=459	11,1 (9,2; 13,4), N=429
11A	13,0 (10,7; 15,9), N=435	15,2 (12,4; 18,7), N=395
12F	37,4 (30,8; 45,5), N=463	46,8 (37,7; 58,0), N=429
15A	7,6 (6,4; 9,1), N=344	8,9 (7,3; 11,0), N=269
15C	25,0 (20,5; 30,4), N=447	30,2 (24,5; 37,3), N=411
16F	9,9 (8,6; 11,4), N=436	11,9 (10,3; 13,7), N=397
17F	10,4 (8,8; 12,4), N=455	15,1 (12,8; 18,0), N=405
19A	3,6 (3,2; 4,2), N=463	5,2 (4,5; 6,1), N=422
20A	6,7 (5,7; 7,7), N=444	8,5 (7,3; 9,9), N=397
22F	13,7 (11,2; 16,8), N=443	16,9 (13,6; 20,9), N=390
23A	17,0 (14,0; 20,8), N=367	25,5 (20,4; 31,8), N=339
23B	42,9 (35,4; 52,0), N=460	60,9 (48,9; 75,9), N=417
24F	31,6 (26,1; 38,3), N=403	33,2 (27,3; 40,5), N=376
31	29,8 (24,5; 36,2), N=432	40,3 (32,5; 49,9), N=392
33F	5,5 (4,7; 6,4), N=409	6,3 (5,3; 7,4), N=377
35B	5,5 (4,7; 6,4), N=409	6,3 (5,3; 7,4), N=377

5.4.1 Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał

5.4.1.1.1 Capvaxive vs PPSV23

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na temat odsetka chorych, u których stwierdzono ≥4-krotny wzrost odpowiedzi OPA w badaniach *V116-001*, *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*. We wszystkich przypadkach serotypów powtarzających się w obu analizowanych szczepionkach nie stwierdzono istotnych różnic w częstości uzyskiwania takiej odpowiedzi bądź prawdopodobieństwo jest uzyskania było istotnie większe. Natomiast dla serotypów unikatowych dla szczepionki Capvaxive prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi było dla prawie wszystkich z nich znamiennie, około 1-16 razy większe w odniesieniu do PPSV23, bez względu na to czy pacjenci otrzymali wcześniej szczepionkę przeciw pneumokokom (badania *STRIDE-6*) czy też nie (próby *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*).

W badaniach *STRIDE-9* i *STRIDE-10* przyjęto także założenie, że szczepionka Capvaxive spełni kryterium *superiority* w odniesieniu do szczepionki PPSV23, jeśli różnica punktów procentowych w odsetku chorych uzyskujących ≥4-krotny wzrost odpowiedzi OPA będzie większa niż 10. W próbach kryterium to spełniono dla prawie wszystkich serotypów unikatowych dla Capvaxive, z wyjątkiem serotypu 15C w badaniu *STRIDE-10*. Spełnienie tego kryterium oznaczono w tabeli kolorem zielonym. Choć w dwóch pozostałych próbach nie sprecyzowano takiego kryterium, autorzy raportu jaśniejszym odcieniem zielonego zaznaczyli w tabeli poniżej spełnienie w nich kryterium z prób *STRIDE-9* i *STRIDE-10*.

Dodatkowo ocenie poddano oczekiwaną odpowiedź krzyżową na serotyp 6C, a którą wywołuje zawarty w składzie Capvaxive serotyp 6A oraz na 15B, którą wywołuje serotyp 15C (a dokładniej zawarty w Capvaxive polisacharyd deOAc15B o podobnej budowie do 15C). Kryteria akceptowalnej odpowiedzi krzyżowej wymagały, by dolna granica 95% CI dla odsetka pacjentów z co najmniej 4-krotnym wzrostem w OPA przekraczała 50% (badanie *STRIDE-10*). W przypadku serotypu 6C akceptowalną odpowiedź krzyżową odnotowano tylko w badaniu *V116-001*, natomiast dla serotypu 15B we wszystkich 3 badaniach (dla wszystkich prób autorzy raportu ocenili kryterium przyjęte w próbie *STRIDE-10*). Spełnienie tego kryterium oznaczono w tabeli najjaśniejszym odcieniem zielonego.

Tabela 22. Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał w OPA; Capvaxive vs PPSV23; badania *V116-001*, *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*.

Sero-typ	Badanie	Capvaxive n/N, % (95% CI)	PPSV23 n/N, % (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica punk-tów procento-wych (Capva-xive-PPSV23 (95% CI), p jed-nostronne
Serotypy wspólne Capvaxive i PPSV23						
3	*V116-001*	178/238, 74,8% (68,8; 80,2)	178/235, 75,7% (69,7%; 81,1%)	0,99 (0,89; 1,09) p = 0,8098	-0,01 (-0,09; 0,07) p = 0,8098	nd.
	STRIDE-9	138*/187, 73,8% (66,9%; 79,9%)	139*/195, 71,3% (64,4%; 77,5%)	1,04 (0,92; 1,17) p = 0,5819	0,03 (-0,06; 0,11) p = 0,5817	
	STRIDE-10	572*/595, 69,2% (65,4%; 72,9%)	392*/586, 66,9% (62,9%; 70,7%)	**1,44 (1,35; 1,52) p < 0,0001**	**0,29 (0,25; 0,33) NNT = 4 (3; 4) p < 0,0001**	
	*STRIDE-6^*	84*/131, 64,1% (55,3%; 72,3%)	45*/68, 66,2% (53,7%; 77,2%)	0,97 (0,78; 1,20) p = 0,7715	-0,02 (-0,16; 0,12) p = 0,7725	
7F	*V116-001*	175/236, 74,2% (68,1%; 79,6%)	181/235, 77,0% (71,1%; 82,2%)	0,96 (0,87; 1,07) p = 0,4689	-0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,4684	nd.
	STRIDE-9	148*/216, 68,5% (61,9%; 74,7%)	48*/69, 69,6% (63,0%; 75,6%)	0,98 (0,82; 1,18) p = 0,8691	-0,01 (-0,14; 0,11) p = 0,8696	
	STRIDE-10	482*/641, 75,2% (71,7%; 78,5%)	453*/648, 69,9% (66,2%; 73,4%)	**1,08 (1,01; 1,15) p = 0,0337**	**0,05 (0,00; 0,10) NNT = 19 (10; 236) p = 0,0331**	
	*STRIDE-6^*	65*/146, 44,5% (36,3%; 53,0%)	34*/69, 49,3% (37,0%; 61,6%)	0,90 (0,67; 1,22) p = 0,5076	-0,05 (-0,19; 0,10) p = 0,5142	
8	*V116-001*	190/235, 80,9% (75,2%; 85,7%)	200/234, 85,5% (80,3%; 89,7%)	0,95 (0,87; 1,03) p = 0,1822	-0,05 (-0,11; 0,02) p = 0,1805	nd.
	STRIDE-9	170*/213, 79,8% (73,8%; 85,0%)	171*/211, 81,0% (75,1%; 86,1%)	0,98 (0,90; 1,08) p = 0,7495	-0,01 (-0,09; 0,06) p = 0,7495	
	STRIDE-10	554*/663, 83,6% (80,5%; 86,3%)	573*/671, 85,4% (82,5%; 88,0%)	0,98 (0,93; 1,02) p = 0,3549	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3546	
	*STRIDE-6^*	122*/151, 70,2% (62,2%; 77,4%)	162*/217, 74,6% (62,9%; 84,2%)	1,08 (0,97; 1,21) p = 0,1583	0,06 (-0,02; 0,15) p = 0,1589	
9N	*V116-001*	180/233, 77,3% (71,3%; 82,5%)	182/229, 79,5% (73,7%; 84,5%)	0,97 (0,88; 1,07) p = 0,5619	-0,02 (-0,10; 0,05) p = 0,5616	nd.
	STRIDE-9	102*/177, 57,6% (50,0%; 65,0%)	104*/177, 58,8% (51,1%; 66,1%)	0,98 (0,82; 1,17) p = 0,8294	-0,01 (-0,11; 0,09) p = 0,8294	
	STRIDE-10	442*/611, 72,3% (68,6%; 75,9%)	441*/602, 73,3% (69,5%; 76,8%)	0,99 (0,92; 1,06) p = 0,7202	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,7202	
	*STRIDE-6^*	78*/136, 57,4% (48,6%; 65,8%)	36*/53, 67,9% (53,7%; 80,1%)	0,84 (0,67; 1,07) p = 0,1583	-0,11 (-0,26; 0,04) p = 0,1691	
10A	*V116-001*	109/182, 59,9% (52,4%; 67,1%)	96/174, 55,2% (47,5%; 62,7%)	1,09 (0,91; 1,30) p = 0,3692	0,05 (-0,06; 0,15) p = 0,3676	nd.

Sero-typ	Badanie	Capvaxive n/N, % (95% CI)	PPSV23 n/N, % (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica punk-tów procento-wych (Capva-xive-PPSV23 (95% CI), p jed-nostronne
	STRIDE-9	140*/202, 69,3% (62,4%; 75,6%)	114*/191, 59,7% (52,4%; 66,7%)	**1,16 (1,00; 1,35) p = 0,0483**	**0,10 (0,00; 0,19) NNT = 11 (6; 513) p = 0,0454**	
	STRIDE-10	464*/621, 74,7% (71,1%; 78,1%)	411*/618, 66,5% (62,6%; 70,2%)	**1,12 (1,05; 1,21) p = 0,0016**	**0,08 (0,03; 0,13) NNT = 13 (8; 32) p = 0,0014**	
	*STRIDE-6^*	110*/148, 74,3% (66,5%; 81,1%)	48*/71, 67,6% (55,5%; 78,2%)	1,10 (0,91; 1,33) p = 0,3202	0,07 (-0,06; 0,20) p = 0,3097	
11A	*V116-001*	191/238, 80,3% (74,6%; 85,1%)	144/229, 62,9% (56,3%; 69,2%)	**1,28 (1,13; 1,44) p < 0,0001**	**0,17 (0,09; 0,25) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001**	nd.
	STRIDE-9	140*/202, 69,3% (62,4%; 75,6%)	110*/197, 55,8% (48,6%; 62,9%)	**1,24 (1,06; 1,45) p = 0,0061**	**0,13 (0,04; 0,23) NNT = 8 (5; 25) p = 0,0050**	
	STRIDE-10	454*/630, 72,1% (68,4%; 75,5%)	373*/634, 58,8% (54,9%; 62,6%)	**1,22 (1,13; 1,33) p < 0,0001**	**0,13 (0,08; 0,18) NNT = 8 (6; 13) p < 0,0001**	
	*STRIDE-6^*	96*/131, 73,3% (64,8%; 80,6%)	35*/65, 53,8% (41,0%; 66,3%)	**1,36 (1,06; 1,74) p = 0,0147**	**0,19 (0,05; 0,34) NNT = 6 (3; 20) p = 0,0077**	
12F	*V116-001*	193/214, 90,2% (85,4%; 93,8%)	184/222, 82,9% (77,3%; 87,6%)	**1,09 (1,01; 1,17) p = 0,0260**	**0,07 (0,01; 0,14) NNT = 14 (8; 106) p = 0,0244**	nd.
	STRIDE-9	182*/216, 84,3% (78,7%; 88,8%)	153*/206, 74,3% (67,7%; 80,1%)	**1,13 (1,03; 1,25) p = 0,0124**	**0,10 (0,02; 0,18) NNT = 11 (6; 44) p = 0,0110**	
	STRIDE-10	622*/667, 93,3% (91,1%; 95,0%)	607*/669, 90,7% (88,3%; 92,8%)	1,03 (1,00; 1,06) p = 0,0899	0,03 (0,00; 0,05) p = 0,0892	
	*STRIDE-6^*	146*/157, 93,0% (87,8%; 96,5%)	59*/72, 81,9% (71,1%; 90,0%)	**1,13 (1,01; 1,28) p = 0,0335**	**0,11 (0,01; 0,21) NNT = 10 (5; 77) p = 0,0262**	
17F	*V116-001*	202/237, 85,2% (80,1%; 89,5%)	186/230, 80,9% (75,2%; 85,7%)	1,05 (0,97; 1,14) p = 0,2104	0,04 (-0,02; 0,11) p = 0,2086	nd.
	STRIDE-9	123*/186, 66,1% (58,8%; 72,9%)	119*/190, 62,6% (55,3%; 69,5%)	1,06 (0,91; 1,23) p = 0,4791	0,03 (-0,06; 0,13) p = 0,4786	
	STRIDE-10	498*/592, 84,1% (80,9%; 87,0%)	437*/609, 71,8% (68,0%; 75,3%)	**1,17 (1,10; 1,25) p < 0,0001**	**0,12 (0,08; 0,17) NNT = 9 (6; 13) p < 0,0001**	
	*STRIDE-6^*	86*/116, 74,1% (65,2%; 81,8%)	40*/64, 62,5% (49,5%; 74,3%)	1,19 (0,95; 1,48) p = 0,1249	0,12 (-0,03; 0,26) p = 0,1104	
19A	*V116-001*	158/236, 66,9% (60,6%; 72,9%)	157/234, 67,1% (60,7%; 73,1%)	1,00 (0,88; 1,13) p = 0,9734	0,00 (-0,09; 0,08) p = 0,9734	nd.

Sero-typ	Badanie	Capvaxive n/N, % (95% CI)	PPSV23 n/N, % (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica punktów procentowych (Capvaxive-PPSV23 (95% CI), p jednostronne
	STRIDE-9	126*/217, 58,1% (51,2%; 64,7%)	130*/213, 61,0% (54,1%; 67,6%)	0,95 (0,81; 1,11) p = 0,5307	-0,03 (-0,12; 0,06) p = 0,5304	
	STRIDE-10	478*/674, 70,9% (67,3%; 74,3%)	437*/682, 64,1% (60,3%; 67,7%)	**1,11 (1,03; 1,19) p = 0,0073**	**0,07 (0,02; 0,12) NNT = 15 (9; 54) p = 0,0070**	
	*STRIDE-6^*	50*/149, 33,6% (26,0%; 41,7%)	28*/72, 38,9% (27,6%; 51,1%)	0,86 (0,60; 1,25) p = 0,4313	-0,05 (-0,19; 0,08) p = 0,4414	
20A	*V116-001* (20)	199/238, 83,6% (78,3%; 88,1%)	163/235, 69,4% (63,0%; 75,2%)	**1,21 (1,09; 1,33) p = 0,0003**	**0,14 (0,07; 0,22) NNT = 8 (5; 15) p = 0,0002**	nd.
	STRIDE-9	111*/205, 54,1% (47,1%; 61,1%)	83*/196, 42,3% (35,3%; 49,6%)	**1,28 (1,04; 1,57) p = 0,0195**	**0,12 (0,02; 0,22) NNT = 9 (5; 48) p = 0,0173**	
	STRIDE-10	483*/680, 71,0% (67,5%; 74,4%)	395*/680, 58,1% (54,3%; 61,8%)	**1,22 (1,13; 1,32) p < 0,0001**	**0,13 (0,08; 0,18) NNT = 8 (6; 13) p < 0,0001**	
	*STRIDE-6^*	99*/129, 76,7% (68,5%; 83,7%)	42*/69, 60,9% (48,4%; 72,4%)	**1,26 (1,02; 1,56) p = 0,0319**	**0,16 (0,02; 0,30) NNT = 7 (4; 45) p = 0,0224**	
22F	*V116-001*	191/235, 81,3% (75,7%; 86,1%)	184/232, 79,3% (73,5%; 84,3%)	1,02 (0,94; 1,12) p = 0,5935	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5932	nd.
	STRIDE-9	129*/208, 62,0% (55,0%; 68,6%)	104*/199, 52,3% (45,1%; 59,4%)	**1,19 (1,00; 1,41) p = 0,0486**	**0,10 (0,00; 0,19) NNT = 11 (6; 545) p = 0,0458**	
	STRIDE-10	461*/603, 76,5% (72,9%; 79,8%)	414*/616, 67,2% (63,3%; 70,9%)	**1,14 (1,06; 1,22) p = 0,0004**	**0,09 (0,04; 0,14) NNT = 11 (8; 24) p = 0,0003**	
	*STRIDE-6^*	96*/124, 77,4% (69,0%; 84,4%)	42*/64, 65,6% (52,7%; 77,1%)	1,18 (0,96; 1,44) p = 0,1074	0,12 (-0,02; 0,26) p = 0,0932	
33F	*V116-001*	160/234, 68,4% (62,0%, 74,3%)	171/226, 75,7% (69,5%, 81,1%)	0,90 (0,81; 1,01) p = 0,0824	-0,07 (-0,15; 0,01) p = 0,0805	nd.
	STRIDE-9	123*/212, 58,0% (51,1%; 64,7%)	137*/215, 63,7% (56,9%; 70,2%)	0,91 (0,78; 1,06) p = 0,2285	-0,06 (-0,15; 0,04) p = 0,2266	
	STRIDE-10	395*/597, 66,2% (62,2%; 70,0%)	428*/604, 70,9% (67,1%; 74,5%)	0,93 (0,86; 1,01) p = 0,0803	-0,05 (-0,10; 0,01) p = 0,0794	
	*STRIDE-6^*	65*/125, 52,0% (42,9%, 61,0%)	28*/50, 56,0% (41,3%, 70,0%)	0,93 (0,69; 1,25) p = 0,6258	-0,04 (-0,20; 0,12) p = 0,6307	

Sero-typ	Badanie	Capvaxive n/N, % (95% CI)	PPSV23 n/N, % (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica punk-tów procento-wych (Capva-xive-PPSV23 (95% CI), p jed-nostronne
Serotypy unikatowe dla Capvaxive						
6A	*V116-001*	198/238, 83,2% (77,8%; 87,7%)	137/233, 58,8% (52,2%; 65,2%)	**1,41 (1,25; 1,60) p < 0,0001**	**0,24 (0,16; 0,32) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001**	24,4*
	STRIDE-9	134*/184, 72,8% (65,8%; 79,1%)	86*/190, 45,3% (38,0%; 52,6%)	**1,61 (1,34; 1,93) p < 0,0001**	**0,28 (0,18; 0,37) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001**	**27,6 (17,8; 36,9), p < 0,001**
	STRIDE-10	495*/626, 79,1% (75,7%; 82,2%)	332*/626, 53,0% (49,0%; 57,0%)	**1,49 (1,37; 1,62) p < 0,0001**	**0,26 (0,21; 0,31) NNT = 4 (4; 5) p < 0,0001**	**26,0 (20,9; 31,0), p < 0,001**
	*STRIDE-6^*	63*/136, 46,3% (37,7%; 55,1%)	12*/66, 18,2% (9,8%; 29,6%)	**2,55 (1,48; 4,38) p = 0,0007**	**0,28 (0,16; 0,41) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001**	28,1*
15A	*V116-001*	187/216, 86,6% (81,3%; 90,8%)	83/211, 39,3% (32,7%; 46,3%)	**2,20 (1,85; 2,62) p < 0,0001**	**0,47 (0,39; 0,55) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001**	47,3*
	STRIDE-9	108*/181, 59,7% (52,1%; 66,9%)	44*/169, 26,0% (19,6%; 33,3%)	**2,29 (1,73; 3,04) p < 0,0001**	**0,34 (0,24; 0,43) NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001**	**33,7 (23,6; 43,0), p < 0,001**
	STRIDE-10	364*/522, 69,7% (65,6%;73,6%)	159*/524, 30,3% (26,4%; 34,5%)	**2,30 (1,99; 2,65) p < 0,0001**	**0,39 (0,34; 0,45) NNT = 3 (3; 3) p < 0,0001**	**39,4 (33,6; 44,8), p < 0,001**
	*STRIDE-6^*	78*/110, 70,9% (61,5%; 79,2%)	14*/40, 35,0% (20,6%; 51,7%)	**2,03 (1,31; 3,14) p = 0,0016**	**0,36 (0,19; 0,53) NNT = 3 (2; 6) p < 0,0001**	35,9*
15C	*V116-001*	200/226, 88,5% (83,6%; 92,3%)	154/217, 71,0% (64,4%; 76,9%)	**1,25 (1,13; 1,37) p < 0,0001**	**0,18 (0,10; 0,25) NNT = 6 (5; 10) p < 0,0001**	17,5*
	STRIDE-9	162*/200, 81,0% (74,9%; 86,2%)	125*/191, 65,4% (58,2%; 72,2%)	**1,24 (1,09; 1,40) p = 0,0007**	**0,16 (0,07; 0,24) NNT = 7 (5; 15) p = 0,0004**	15,6*
	STRIDE-10	551*/627, 87,9% (85,1%; 90,3%)	483*/634, 76,2% (72,7%; 79,4%)	**1,15 (1,09; 1,22) p < 0,0001**	**0,12 (0,08; 0,16) NNT = 9 (7; 14) p < 0,0001**	11,7 (7,5; 15,9), p = 0,214
	*STRIDE-6^*	119*/141, 84,4% (77,3%; 90,0%)	49*/68, 72,1% (59,9%; 82,3%)	1,17 (0,99; 1,38) p = 0,0591	**0,12 (0,00; 0,25) p = 0,0480**	12,3*
16F	*V116-001*	193/226, 85,4% (80,1%; 89,7%)	65/215, 30,2% (24,2%; 36,8%)	**2,82 (2,29; 3,49) p < 0,0001**	**0,55 (0,47; 0,63) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001**	55,2*
	STRIDE-9	99*/197, 50,3% (43,1%; 57,4%)	24*/201, 11,9% (7,8%; 17,2%)	**4,21 (2,82; 6,28) p < 0,0001**	**0,38 (0,30; 0,47) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001**	**38,3 (29,8; 46,4), p < 0,001**

Sero-typ	Badanie	Capvaxive n/N, % (95% CI)	PPSV23 n/N, % (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica punk-tów procento-wych (Capva-xive-PPSV23 (95% CI), p jed-nostronne
	STRIDE-10	382*/604, 63,2% (59,3%; 67,1%)	125*/616, 20,3% (17,2%; 23,7%)	**3,12 (2,63; 3,69) p < 0,0001**	**0,43 (0,38; 0,48) NNT = 3 (3; 3) p < 0,0001**	**42,9 (37,8; 47,8), p < 0,001**
	*STRIDE-6^*	93*/132, 70,5% (61,9%; 78,1%)	21*/68, 30,9% (20,2%; 43,3%)	**2,28 (1,57; 3,31) p < 0,0001**	**0,40 (0,26; 0,53) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001**	42,9*
23A	*V116-001*	196/210, 93,3% (89,1%; 96,3%)	96/197, 48,7% (41,6%, 55,9%)	**1,92 (1,65; 2,22) p < 0,0001**	**0,45 (0,37; 0,52) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001**	44,6*
	STRIDE-9	83*/144, 57,6% (49,1%; 65,8%)	31*/111, 27,9% (19,8%; 37,2%)	**2,06 (1,48; 2,87) p < 0,0001**	**0,30 (0,18; 0,41) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001**	**29,5 (17,4; 40,6), p < 0,001**
	STRIDE-10	336*/476, 70,6% (66,3%; 74,6%)	148*/426, 34,7% (30,2%; 39,5%)	**2,03 (1,76; 2,34) p < 0,0001**	**0,36 (0,30; 0,42) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001**	**35,9 (29,6; 41,8), p < 0,001**
	*STRIDE-6^*	87*/118, 73,7% (64,8%; 81,4%)	13*/38, 34,2% (19,6%; 51,4%)	**2,16 (1,37; 3,39) p = 0,0009**	**0,40 (0,22; 0,57) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001**	39,5*
	V116-001	201/230, 87,4% (82,4%; 91,4%)	92/228, 40,4% (33,9%; 47,0%)	**2,17 (1,84; 2,56) p < 0,0001**	**0,47 (0,39; 0,55) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001**	47,0*
	STRIDE-9	165*/201, 82,1% (76,1%; 87,1%)	87*/199, 43,7% (36,7%; 50,9%)	**1,88 (1,58; 2,23) p < 0,0001**	**0,38 (0,30; 0,47) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001**	**38,3 (29,3; 46,7), p < 0,001**
23B	*STRIDE-10*	562*/649, 86,6% (83,7%; 89,1%)	279*/632, 44,1% (40,2%; 48,1%)	**1,93 (1,76; 2,12) p < 0,0001**	**0,42 (0,37; 0,47) NNT = 3 (3; 3) p < 0,0001**	**42,4 (37,6; 47,0), p < 0,001**
	*STRIDE-6^*	125*/155, 80,6% (73,5%; 86,5%)	31*/71, 43,7% (31,9%; 56,0%)	**1,85 (1,40; 2,43) p < 0,0001**	**0,37 (0,24; 0,50) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001**	36,9*
	V116-001	183/221, 82,8% (77,2%; 87,5%)	31/203, 15,3% (10,6%; 21,0%)	**5,42 (3,90; 7,54) p < 0,0001**	**0,68 (0,61; 0,75) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**	67,5*
	STRIDE-9	85*/198, 42,9% (35,9%; 50,1%)	28*/175, 16,0% (10,9%; 22,3%)	**2,68 (1,84; 3,91) p < 0,0001**	**0,27 (0,18; 0,36) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001**	**27,1 (18,3; 35,6), p < 0,001**
24F	*STRIDE-10*	278*/551, 50,5% (46,2%; 54,7%)	74*/507, 14,6% (11,6%; 18,0%)	**3,46 (2,76; 4,33) p < 0,0001**	**0,36 (0,31; 0,41) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001**	**35,9 (30,6; 41,0), p < 0,001**
	*STRIDE-6^*	104*/127, 81,9% (74,1%; 88,2%)	3*/61, 4,9% (1,0%; 13,7%)	**16,65 (5,51; 50,35) p < 0,0001**	**0,77 (0,68; 0,86) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**	77,0*

Serotyp	Badanie	Capvaxive n/N, % (95% CI)	PPSV23 n/N, % (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica punktów procentowych (Capvaxive-PPSV23 (95% CI), p jednostronne
31	*V116-001*	187/216, 86,6% (81,3%; 90,8%)	63/209, 30,1% (24,0%; 36,9%)	**2,87 (2,32; 3,55) p < 0,0001**	**0,56 (0,49; 0,64) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001**	56,5*
	STRIDE-9	154*/219, 70,3% (63,8%; 76,3%)	28*/214, 13,1% (8,9%; 18,4%)	**5,37 (3,77; 7,67) p < 0,0001**	**0,57 (0,50; 0,65) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001**	**57,3 (49,3; 64,4), p < 0,001**
	STRIDE-10	487*/655, 74,4% (70,8%; 77,7%)	119*/652, 18,3% (15,4%; 21,4%)	**4,07 (3,44; 4,82) p < 0,0001**	**0,56 (0,52; 0,61) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**	**56,2 (51,5; 60,5), p < 0,001**
	*STRIDE-6^*	109*/134, 81,3% (73,7%; 87,5%)	11*/61, 18,0% (9,4%; 30,0%)	**4,51 (2,63; 7,75) p < 0,0001**	**0,63 (0,52; 0,75) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**	63,3*
35B	*V116-001*	167/228, 73,2% (67,0%; 78,9%)	25/221, 11,3% (7,5%; 16,2%)	**6,47 (4,44; 9,44) p < 0,0001**	**0,62 (0,55; 0,69) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**	61,9*
	STRIDE-9	117*/221, 52,9% (46,1%; 59,7%)	13*/218, 6,0% (3,2%; 10,0%)	**8,88 (5,17; 15,26) p < 0,0001**	**0,47 (0,40; 0,54) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001**	**47,0 (39,5; 54,1), p < 0,001**
	STRIDE-10	421*/660, 63,8% (60,0%; 67,5%)	35*/678, 5,2% (3,6%; 7,1%)	**12,36 (8,90; 17,15) p < 0,0001**	**0,59 (0,55; 0,63) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**	**58,7 (54,6; 62,7), p < 0,001**
	*STRIDE-6^*	94*/144, 65,3% (56,9%; 73,0%)	5*/71, 7,0% (2,3%; 15,7%)	**9,27 (3,95; 21,76) p < 0,0001**	**0,58 (0,48; 0,68) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001**	58,3*
Serotypy związane z reakcją krzyżową (*cross-reactive*)						
6C	*V116-001*	135/231, 58,4% (51,8%; 64,9%)	78/231, 33,8% (27,7%; 40,3%)	**1,73 (1,40; 2,14) p < 0,0001**	**0,25 (0,16; 0,33) NNT = 5 (3; 7) p < 0,0001**	nd.
	STRIDE-9	69*/202, 34,2% (27,6%; 41,1%)	50*/197, 25,4% (19,5%; 32,1%)	1,35 (0,99; 1,83) p = 0,0576	0,09 (0,00; 0,18) p = 0,0540	
	STRIDE-10	327/620, 52,7% (48,7%; 56,7%)	bd.	-	-	p = 0,093
15B	*V116-001*	159/224, 71,0% (64,6%; 76,8%)	168/223, 75,3% (69,1%; 80,8%)	0,94 (0,84; 1,05) p = 0,2995	-0,04 (-0,13; 0,04) p = 0,2983	nd.
	STRIDE-9	125*/186, 67,2% (60,0%; 73,9%)	102*/186, 54,6% (47,1%; 61,9%)	**1,23 (1,04; 1,44) p = 0,0155**	**0,12 (0,03; 0,22) NNT = 9 (5; 40) p = 0,0137**	
	STRIDE-10	427/588, 72,6% (68,8%; 76,2%)	bd.	-	-	p < 0,001

W badaniach *STRIDE-9* i *STRIDE-10* przyjęto także założenie, że szczepionka Capvaxive spełni kryterium *superiority* w odniesieniu do szczepionki PPSV23, jeśli różnica punktów procentowych w odsetku chorych uzyskujących ≥4-krotny wzrost odpowiedzi OPA będzie większa niż 10.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ osoby wcześniej szczepione.

Capvaxive® (21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom)	w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65 r.ż. w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*

5.4.1.1.2 Capvaxive vs PCV20

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na temat odsetka chorych, u których stwierdzono ≥4-krotny wzrost odpowiedzi OPA w badaniu *STRIDE-3*. W większości przypadków dla serotypów powtarzających się w obu analizowanych szczepionkach nie stwierdzono istotnych różnic w częstości uzyskiwania takiej odpowiedzi bądź prawdopodobieństwo jest uzyskania było istotnie większe (dla serotypów 3, 7F, 8, 11A i 33F). Tylko dla serotypu 19A ≥4-krotny wzrost odpowiedzi OPA był istotnie większy po szczepieniu PCV20. Natomiast dla serotypów unikatowych dla szczepionki Capvaxive prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi było dla każdego z nich znamiennie, około 1-13 razy większe w odniesieniu do PCV20.

W badaniu przyjęto także założenie, że szczepionka Capvaxive spełni kryterium *superiority*, jeśli różnica punktów procentowych w odsetku chorych uzyskujących ≥4-krotny wzrost odpowiedzi OPA będzie większa niż 10. Kryterium to zostało spełnione dla wszystkich serotypów unikatowych szczepionki Capvaxive, z wyjątkiem 15C. Spełnienie tego kryterium oznaczono w tabeli kolorem zielonym.

Tabela 23. Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał w OPA; Capvaxive vs PCV20; badanie *STRIDE-3*.

Serotyp	Capvaxive n/N, % (95% CI)	PCV20 n/N, % (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica punktów procentowych (Capvaxive-PSV20) (95% CI), p jednostronne
Serotypy wspólne Capvaxive i PCV20					
3	689/966, 71,3% (68,4%, 74,2%)	554/937, 59,1% (55,9%, 62,3%)	**1,21 (1,13; 1,29) p < 0,0001**	**0,12 (0,08; 0,16) NNT = 9 (7; 13) p < 0,0001**	nd.
6A	733/954, 76,8% (74,0%, 79,5%)	744/931, 79,9% (77,2%, 82,4%)	0,96 (0,92; 1,01) p = 0,1045	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1041	
7F	687/967, 71,0% (68,1%, 73,9%)	633/961, 65,9% (62,8%, 68,9%)	**1,08 (1,02; 1,15) p = 0,0147**	**0,05 (0,01; 0,09) NNT = 20 (11; 97) p = 0,0143**	
8	757/999, 75,8% (73,0%, 78,4%)	654/971, 67,4% (64,3%, 70,3%)	**1,13 (1,06; 1,19) p < 0,0001**	**0,08 (0,04; 0,12) NNT = 12 (9; 23) p < 0,0001**	
10A	734/1021, 71,9% (69,0%, 74,6%)	725/978, 74,1% (71,3%, 76,9%)	0,97 (0,92; 1,02) p = 0,2592	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2590	
11A	623/890, 70% (66,9%, 73,0%)	547/889, 61,5% (58,2%, 64,7%)	**1,14 (1,06; 1,22) p = 0,0002**	**0,08 (0,04; 0,13) NNT = 12 (8; 25) p = 0,0002**	

Serotyp	Capvaxive n/N, % (95% CI)	PCV20 n/N, % (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica punktów procentowych (Capvaxive-PSV20) (95% CI), p jedno-stronne
12F	918/1031, 89,0% (87,0%, 90,9%)	890/1022, 87,1% (84,9%, 89,1%)	1,02 (0,99; 1,06) p = 0,1721	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1717	
19A	659/1024, 64,4% (61,3%, 67,3%)	695/990, 70,2% (67,2%, 73,0%)	**0,92 (0,86; 0,97) p = 0,0052**	**-0,06 (-0,10;-0,02) NNT = 18 (11; 57) p = 0,0051**	
22F	660/936, 70,5% (67,5%, 73,4%)	696/935, 74,4% (71,5%, 77,2%)	0,95 (0,90; 1,00) p = 0,0576	-0,04 (-0,08; 0,00) p = 0,0571	
33F	634/937, 67,7% (64,6%, 70,7%)	577/938, 61,5% (58,3%, 64,6%)	**1,10 (1,03; 1,18) p = 0,0055**	**0,06 (0,02; 0,10) NNT = 17 (10; 55) p = 0,0053**	
Serotypy unikatowe dla Capvaxive					
9N	595/920, 64,7% (61,5%, 67,8%)	195/978, 19,9% (17,5%, 22,6%)	**3,24 (2,84; 3,71) p < 0,0001**	**0,45 (0,41; 0,49) NNT = 3 (3; 3) p < 0,0001**	**44,7 (40,7; 48,6), p < 0,001**
15A	462/693, 66,7% (63,0%, 70,2%)	253/706, 35,8% (32,3%, 39,5%)	**2,10 (1,87; 2,35) p < 0,0001**	**0,35 (0,30; 0,40) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001**	**30,9 (25,8; 35,8), p < 0,001**
15C	794/952, 83,4% (80,9%, 85,7%)	695/937, 74,2% (71,2%, 76,9%)	**1,12 (1,07; 1,18) p < 0,0001**	**0,09 (0,06; 0,13) NNT = 11 (8; 18) p < 0,0001**	9,2 (5,6; 12,9), p = 0,665
16F	654/910, 71,9% (68,8%, 74,8%)	200/961, 20,8% (18,3%, 23,5%)	**3,45 (3,03; 3,93) p < 0,0001**	**0,51 (0,47; 0,55) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001**	**51,1 (47,1; 54,9), p < 0,001**
17F	653/862, 75,8% (72,7%, 78,6%)	90/952, 9,5% (7,7%, 11,5%)	**8,01 (6,56; 9,79) p < 0,0001**	**0,66 (0,63; 0,70) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**	**66,3 (62,8; 69,6), p < 0,001**
20A	675/1003, 67,3% (64,3%, 70,2%)	97/1011, 9,6% (7,8%, 11,6%)	**7,01 (5,78; 8,52) p < 0,0001**	**0,58 (0,54; 0,61) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**	**57,7 (54,2; 61,1), p < 0,001**
23A	598/758, 78,9% (75,8%, 81,7%)	270/734, 36,8% (33,3%, 40,4%)	**2,14 (1,94; 2,37) p < 0,0001**	**0,42 (0,38; 0,47) NNT = 3 (3; 3) p < 0,0001**	**42,2 (37,6; 46,6), p < 0,001**
23B	873/1021, 85,5% (83,2%, 87,6%)	506/1021, 49,6% (46,4%, 52,7%)	**1,73 (1,61; 1,84) p < 0,0001**	**0,36 (0,32; 0,40) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001**	**35,9 (32,1; 39,6), p < 0,001**
24F	745/925, 80,5% (77,8%, 83,0%)	55/872, 6,3% (4,8%, 8,1%)	**12,77 (9,87; 16,52) p < 0,0001**	**0,74 (0,71; 0,77) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**	**74,2 (71,1; 77,1), p < 0,001**
31	698/912, 76,5% (73,6%, 79,3%)	171/954, 17,9% (15,5%, 20,5%)	**4,27 (3,71; 4,91) p < 0,0001**	**0,59 (0,55; 0,62) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**	**58,6 (54,8; 62,1), p < 0,001**

Serotyp	Capvaxive n/N, % (95% CI)	PCV20 n/N, % (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica punktów procentowych (Capvaxive-PSV20) (95% CI), p jedno-stronne
35B	550/917, 60% (56,7%, 63,2%)	67/988, 6,8% (5,3%, 8,5%)	**8,84 (6,98; 11,21) p < 0,0001**	**0,53 (0,50; 0,57) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001**	**53,2 (49,6; 56,6), p < 0,001**

W badaniu przyjęto także założenie, że szczepionka Capvaxive spełni kryterium *superiority*, jeśli różnica punktów procentowych w odsetku chorych uzyskujących ≥4-krotny wzrost odpowiedzi OPA będzie większa niż 10.

5.4.1.1.3 Capvaxive vs PCV15

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na temat odsetka chorych, u których stwierdzono ≥4-krotny wzrost odpowiedzi OPA w badaniu *STRIDE-6*. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości uzyskiwania takiej odpowiedzi dla serotypów podobnych między analizowanymi szczepionkami, natomiast dla serotypów unikatowych dla szczepionki Capvaxive prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi było istotnie, około 2-19 razy większe w odniesieniu do PCV15. Kryterium *superiority*, które przyjęto na podstawie innych prób z takimi założeniami (różnica punktów procentowych > 10), spełniono dla wszystkich serotypów unikatowych dla szczepionki Capvaxive.

Tabela 24. Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał w OPA; Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6*.

Serotyp	Capvaxive n/N, % (95% CI)	PCV15 n/N, % (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Serotypy wspólne Capvaxive i PCV15				
3	90*/164, 54,9% (46,9%; 62,6%)	50/91, 54,9% (44,2%; 65,4%)	1,00 (0,79; 1,26) p = 0,9918	0,00 (-0,13; 0,13) p = 0,9918
6A	99*/171, 57,9% (50,1%; 65,4%)	51/87, 58,6% (47,6%; 69,1%)	0,99 (0,79; 1,23) p = 0,9108	-0,01 (-0,13; 0,12) p = 0,9110
7F	77*/200, 38,5% (31,7%; 45,6%)	44/102, 43,1% (33,4%; 53,3%)	0,89 (0,67; 1,18) p = 0,4316	-0,05 (-0,16; 0,07) p = 0,4389
19A	55*/194, 28,4% (22,1%; 35,2%)	36/104, 34,6% (25,6%; 44,6%)	0,82 (0,58; 1,16) p = 0,2583	-0,06 (-0,17; 0,05) p = 0,2698
22F	104*/193, 53,9% (46,6%; 61,1%)	56/102, 54,9% (44,7%; 64,8%)	0,98 (0,79; 1,22) p = 0,8673	-0,01 (-0,13; 0,11) p = 0,8676
33F	34*/177, 19,3% (14,2%; 26,4%)	18/93, 19,4% (11,9%; 28,9%)	0,99 (0,59; 1,66) p = 0,9770	0,00 (-0,10; 0,10) p = 0,9770
Serotypy unikatowe dla Capvaxive				
8	66*/198, 33,3% (26,8%; 40,4%)	3/108, 2,8% (0,6%; 7,9%)	**12,00 (3,86; 37,26) p < 0,0001**	**0,31 (0,23; 0,38) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001**
9N	41*/186, 22,0% (16,3%; 28,7%)	7/108, 6,5% (2,6%; 12,9%)	**3,40 (1,58; 7,31) p = 0,0017**	**0,16 (0,08; 0,23) NNT = 7 (5; 13) p < 0,0001**
10A	92*/200, 46,0% (38,9%; 53,2%)	3/111, 2,7% (0,6%; 7,7%)	**17,02 (5,52; 52,49) p < 0,0001**	**0,43 (0,36; 0,51) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001**
11A	100*/186, 53,8% (46,3%; 61,1%)	11/91, 12,1% (6,2%; 20,6%)	**4,45 (2,52; 7,86) p < 0,0001**	**0,42 (0,32; 0,51) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001**

Serotyp	Capvaxive n/N, % (95% CI)	PCV15 n/N, % (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
12F	130*/207, 62,8% (55,8%; 69,4%)	7/112, 6,3% (2,5%; 12,5%)	**10,05 (4,87; 20,74) p < 0,0001**	**0,57 (0,49; 0,65) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001**
15A	76*/142, 53,5% (45,0%; 61,9%)	10/78, 12,8% (6,3%; 22,3%)	**4,17 (2,29; 7,60) p < 0,0001**	**0,41 (0,30; 0,52) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001**
15C	121*/197, 61,4% (54,2%; 68,3%)	11/108, 10,2% (5,2%; 17,5%)	**6,03 (3,41; 10,67) p < 0,0001**	**0,51 (0,42; 0,60) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001**
16F	117*/172, 68,0% (60,5%; 74,9%)	8/100, 8,0% (3,5%; 15,2%)	**8,50 (4,34; 16,66) p < 0,0001**	**0,60 (0,51; 0,69) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
17F	69*/183, 37,7% (30,7%; 45,2%)	2/101, 2,0% (0,2%; 7,0%)	**19,04 (4,77; 76,04) p < 0,0001**	**0,36 (0,28; 0,43) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001**
20A	69*/184, 37,5% (30,5%; 44,9%)	3/105, 2,9% (0,6%; 8,1%)	**13,13 (4,24; 40,66) p < 0,0001**	**0,35 (0,27; 0,42) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001**
23A	94*/157, 59,9% (51,8%; 67,6%)	16/76, 21,1% (12,5%; 31,9%)	**2,84 (1,81; 4,48) p < 0,0001**	**0,39 (0,27; 0,51) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001**
23B	143*/191, 74,9% (68,1%, 80,9%)	44/109, 40,4% (31,1%; 50,2%)	**1,85 (1,46; 2,36) p < 0,0001**	**0,35 (0,23; 0,46) NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001**
24F	150*/187, 80,2% (73,9%; 85,7%)	7/91, 7,7% (3,1%; 15,2%)	**10,43 (5,10; 21,32) p < 0,0001**	**0,73 (0,65; 0,80) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
31	127*/179, 70,9% (63,7%; 77,5%)	8/97, 8,2% (3,6%; 15,6%)	**8,60 (4,40; 16,82) p < 0,0001**	**0,63 (0,54; 0,71) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
35B	101*/183, 55,2% (47,7%; 62,5%)	8/106, 7,5% (3,3%, 14,3%)	**7,31 (3,71; 14,42) p < 0,0001**	**0,48 (0,39; 0,56) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001**

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.4.1 Stężenie immunoglobulin G (IgG)

Oprócz oceny funkcjonalnej, w badaniach mierzono również stężenie swoistych przeciwciał klasy G (IgG) skierowanych przeciwko antygenom polisacharydowym pneumokoków. Pomiar ten mierzy ilość przeciwciał (stężenie), podczas gdy OPA mierzy ich funkcję (zdolność opsonizacyjną). Wykazanie silnej odpowiedzi IgG obok dobrych wyników OPA wzmacnia ogólny dowód na immunogenność szczepionki.

5.4.2 Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych stężenia po szczepieniu między szczepionkami (GMCR)

5.4.2.1.1 Capvaxive vs PPSV23

Dane dotyczące średniego geometrycznego stężenia przeciwciał mierzonego po 30 dniach po szczepieniu (GMC 30) oraz stosunku średniego stężenia przeciwciał po szczepieniu (GMCR 30) między szczepionkami w badaniach *V116-001*, *STRIDE-6* i *STRIDE-10* zebrano w tabeli poniżej.

Wartości GMCR wskazują na porównywalne stężenie przeciwciał dla serotypów podobnych między analizowanymi szczepionkami oraz na wyższe stężenie przeciwciał dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive.

Ponadto w próbie *V116-001* przyjęto, że szczepionka Capvaxive charakteryzuje się niegorszą immunogennością pod względem oceny średniej geometrycznej stężenia przeciwciał, jeśli dolna granica 95% CI GMCR jest >0,5 (jednostronne $p < 0,025$) dla serotypów podobnych, natomiast jest bardziej immunogenna w przypadku, gdy dolna granica 95% CI GMCR jest >1,0 (jednostronne $p < 0,025$) dla serotypów występujących tylko w szczepione Capvaxive – ich spełnienie zaznaczono w poniższej tabeli kolorem ciemnozielonym. Choć w pozostałych próbach nie sprecyzowano takich kryteriów *non-inferiority* i *superiority*, autorzy raportu jaśniejszym odcieniem zielonego zaznaczyli w tabeli poniżej spełnienie w tych badaniach kryteriów przyjętych w badaniu *V116-001*. Ogółem można stwierdzić, że przyjęte w badaniu *V116-001* kryteria zostało w nim spełnione dla wszystkich zarówno podobnych, jak i unikatowych serotypów, tak w populacji ogólnej, jak i w wyodrębnionych kategoriach wiekowych oraz dla większości serotypów analizowanych w pozostałych próbach.

Tabela 25. Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych stężenia po szczepieniu między szczepionkami (GMCR); Capvaxive vs PPSV23; badanie *V116-001* i *STRIDE-6*.

Serotyp	Badanie	GMC 30 Capvaxive	GMC 30 PPSV23	GMCR 30 Capvaxive/PPSV23 (95% CI)
Populacja ogółem (N=252 vs N=254 w badaniu *V116-001*, N=174 vs N=85 w badaniu *STRIDE-6,* N=225 vs N=225 w badaniu *STRIDE-9* i N=731 vs N=734 w badaniu *STRIDE-10*)				
Serotypy wspólne Capvaxive i PPSV23				
3	*V116-001*	0,78	0,72	1,08 (0,90; 1,30), p <0,001
	STRIDE-9	0,54 (0,47; 0,61)	0,58 (0,51; 0,67)	0,93 (0,77; 1,12)*
	STRIDE-10	0,79	0,69	1,14 (1,04; 1,25)
	*STRIDE-6^*	0,89 (0,77; 1,03)	1,58 (1,25; 2,00)	0,56 (0,43; 0,74)*
7F	*V116-001*	4,98	4,07	1,23 (0,99; 1,52), p <0,001
	STRIDE-9	6,12 (5,13; 7,31)	4,25 (3,50; 5,14)	1,44 (1,11; 1,87)*
	STRIDE-10	9,35	5,02	1,86 (1,65; 2,10)
	*STRIDE-6^*	5,65 (4,75; 6,73)	8,34 (6,57; 10,59)	0,68 (0,50; 0,91)*
8	*V116-001*	9,86	10,30	0,99 (0,80; 1,21), p <0,001
	STRIDE-9	8,13 (7,01; 9,42)	6,72 (5,87; 7,71)	1,21 (0,99; 1,48)*
	STRIDE-10	13,83	11,85	1,17 (1,04; 1,31)
	*STRIDE-6^*	11,29 (9,28; 13,73)	14,47 (10,86; 19,27)	0,78 (0,55; 1,10)*
9N	*V116-001*	7,18	5,51	1,13 (0,87; 1,47), p <0,001
	STRIDE-9	7,49 (6,23; 9,01)	5,44 (4,55; 6,50)	1,38 (1,07; 1,78)*
	STRIDE-10	11,21	7,23	1,55 (1,37; 1,76)
	*STRIDE-6^*	8,48 (6,89; 10,44)	7,32 (5,47; 9,78)	1,16 (0,81; 1,66)*
10A	*V116-001*	10,78	5,89	1,19 (0,93; 1,52), p <0,001
	STRIDE-9	8,21 (6,64; 10,15)	3,84 (3,09; 4,79)	2,14 (1,58; 2,90)*
	STRIDE-10	15,05	7,41	2,03 (1,79; 2,31)
	*STRIDE-6^*	18,21 (14,30; 23,18)	7,29 (4,94; 10,74)	2,50 (1,58; 3,95)*
11A	*V116-001*	5,16	3,35	2,27 (1,78; 2,90), p <0,001
	STRIDE-9	6,00 (5,09; 7,08)	3,02 (2,59; 3,52)	1,99 (1,59; 2,49)*
	STRIDE-10	8,83	4,01	2,20 (1,97; 2,46)
	*STRIDE-6^*	9,13 (7,44; 11,22)	3,95 (2,98; 5,23)	2,31 (1,63; 3,27)*
12F	*V116-001*	1,56	0,68	2,57 (1,86; 3,55), p <0,001
	STRIDE-9	1,55 (1,23; 1,95)	0,66 (0,52; 0,84)	2,35 (1,68; 3,27)*
	STRIDE-10	2,28	1,14	1,99 (1,72; 2,30)
	*STRIDE-6^*	1,91 (1,44; 2,53)	1,01 (0,65; 1,56)	1,89 (1,12; 3,18)*
17F	*V116-001*	12,85	7,06	1,64 (1,24; 2,16), p <0,001

Serotyp	Badanie	GMC 30 Capvaxive	GMC 30 PPSV23	GMCR 30 Capvaxive/PPSV23 (95% CI)
	STRIDE-9	10,48 (8,77; 12,52)	5,08 (4,32; 5,98)	2,06 (1,62; 2,63)*
	STRIDE-10	16,39	6,85	2,39 (2,12; 2,70)
	*STRIDE-6^*	14,96 (12,37; 18,08)	7,23 (5,26; 9,92)	2,07 (1,43; 2,99)*
19A	*V116-001*	7,77	6,26	1,13 (0,90; 1,41), p <0,001
	STRIDE-9	5,70 (4,80; 6,76)	4,87 (4,07; 5,83)	1,17 (0,91; 1,50)*
	STRIDE-10	9,54	6,42	1,49 (1,32; 1,67)
	*STRIDE-6^*	9,12 (7,70; 10,81)	12,41 (9,57; 16,11)	0,735 (0,539; 1,003)*
20	*V116-001*	20,59	9,09	1,84 (1,43; 2,36), p <0,001
	STRIDE-9 (20A)	15,61 (13,20; 18,47)	9,78 (8,09; 11,83)	1,60 (1,24; 2,06)*
	STRIDE-10	22,97	12,32	1,86 (1,65; 2,10)
	STRIDE-6 (20A)^	22,21 (17,77; 27,75)	10,73 (7,48; 15,41)	2,07 (1,35; 3,16)*
22F	*V116-001*	3,81	2,79	1,58 (1,16; 2,16), p <0,001
	STRIDE-9	2,84 (2,28; 3,52)	1,39 (1,14; 1,69)	2,04 (1,52; 2,74)*
	STRIDE-10	5,32	3,00	1,77 (1,55; 2,02)
	*STRIDE-6^*	5,38 (4,34; 6,66)	2,87 (2,12; 3,87)	1,87 (1,30; 2,71)*
33F	*V116-001*	11,89	13,82	0,94 (0,71; 1,24), p <0,001
	STRIDE-9	13,93 (11,92; 16,27)	12,67 (10,90; 14,74)	1,10 (0,89; 1,37)*
	STRIDE-10	19,12	15,70	1,22 (1,08; 1,37)
	*STRIDE-6^*	15,04 (12,31; 18,37)	13,92 (10,23; 18,94)	1,08 (0,75; 1,56)*
		Serotypy unikatowe dla Capvaxive		
6A	*V116-001*	4,06	1,07	3,77 (2,95; 4,84), p <0,001
	STRIDE-9	3,42 (2,74; 4,26)	1,64 (1,33; 2,02)	2,09 (1,33; 2,02)*
	STRIDE-10	5,08	1,5	3,78 (3,29; 4,35)
	*STRIDE-6^*	7,81 (6,30; 9,68)	5,24 (3,62; 7,56)	1,49 (0,97; 2,28)*
15A	*V116-001*	13,14	1,71	7,68 (6,12; 9,64), p <0,001
	STRIDE-9	9,98 (8,14; 12,25)	1,64 (1,35; 1,98)	6,09 (4,60; 8,05)*
	STRIDE-10	18,0	2,0	8,92 (7,89; 10,09)
	*STRIDE-6^*	20,24 (15,92; 25,75)	2,15 (1,52; 3,03)	9,41 (6,18; 14,33)*
15C	*V116-001*	11,91	3,62	3,29 (2,60; 4,17), p <0,001
	STRIDE-9	9,87 (7,95; 12,26)	4,55 (3,69; 5,60)	2,17 (1,61; 2,93)*
	STRIDE-10	19,3	5,6	3,43 (3,01; 3,92)
	*STRIDE-6^*	16,67 (12,78; 21,76)	4,31 (2,91; 6,38)	3,87 (2,41; 6,21)*
16F	*V116-001*	2,17	0,25	18,21 (12,98; 25,57), p <0,001
	STRIDE-9	3,07 (2,56; 3,68)	0,37 (0,31; 0,43)	8,30 (6,50; 10,59)*

Serotyp	Badanie	GMC 30 Capvaxive	GMC 30 PPSV23	GMCR 30 Capvaxive/PPSV23 (95% CI)
	STRIDE-10	3,5	0,4	9,84 (8,83; 10,97)
	*STRIDE-6^*	4,04 (3,19; 5,10)	0,30 (0,22; 0,41)	13,47 (9,12; 19,89)*
23A	*V116-001*	3,32	0,42	19,45 (12,87; 29,40), p <0,001
	STRIDE-9	2,00 (1,60; 2,51)	0,32 (0,27; 0,39)	6,25 (4,67; 8,36)*
	STRIDE-10	4,2	0,6	7,59 (6,68; 8,61)
	*STRIDE-6^*	6,03 (4,55; 7,99)	0,62 (0,43; 0,90)	9,73 (6,11; 15,47)*
23B	*V116-001*	5,18	0,92	29,88 (20,72; 43,09), p <0,001
	STRIDE-9	4,22 (3,58; 4,99)	1,65 (1,37; 1,98)	2,56 (2,00; 3,28)*
	STRIDE-10	5,7	1,2	4,79 (4,26; 5,38)
	*STRIDE-6^*	6,00 (4,91; 7,33)	2,31 (1,75; 3,06)	2,60 (1,84; 3,66)*
24F	*V116-001*	6,11	0,25	32,02 (22,83; 44,89), p <0,001
	STRIDE-9	7,79 (6,26; 9,71)	0,41 (0,35; 0,47)	19,00 (14,59; 24,75)*
	STRIDE-10	8,5	0,4	21,19 (18,98; 23,65)
	*STRIDE-6^*	7,48 (5,45; 10,26)	0,31 (0,23; 0,42)	24,13 (15,59; 37,34)*
31	*V116-001*	3,15	0,31	34,90 (24,25; 50,23), p <0,001
	STRIDE-9	2,57 (2,16; 3,07)	0,40 (0,34; 0,46)	6,43 (5,10; 8,10)*
	STRIDE-10	3,5	0,4	8,69 (7,82; 9,65)
	*STRIDE-6^*	3,58 (2,87; 4,46)	0,32 (0,24; 0,44)	11,19 (7,69; 16,27)*
35B	*V116-001*	24,55	1,34	9,00 (7,19; 11,26), p <0,001
	STRIDE-9	14,19 (12,01; 16,76)	1,38 (1,19; 1,60)	10,28 (8,23; 12,85)*
	STRIDE-10	22,3	1,4	15,53 (14,13; 17,07)
	*STRIDE-6^*	24,55 (20,09; 30,01)	1,45 (1,17; 1,80)	16,93 (12,61; 22,73)*
Pacjenci w wieku 50-64 lat (N=181 vs N=180 w badaniu *V116-001*)				
Serotypy wspólne Capvaxive i PPSV23				
3	*V116-001*	0,7	0,7	0,98 (0,80; 1,21)
7F		4,6	4,0	1,15 (0,89; 1,49)
8		9,7	11,2	0,86 (0,67; 1,10)
9N		6,5	5,6	1,17 (0,89; 1,53)
10A		10,1	6,1	1,65 (1,25; 2,20)
11A		5,3	3,7	1,45 (1,16; 1,81)
12F		1,6	0,7	2,44 (1,75; 3,39)
17F		12,7	7,5	1,69 (1,34; 2,14)
19A		7,9	6,8	1,17 (0,91; 1,49)
20		18,1	9,3	1,94 (1,50; 2,53)

Serotyp	Badanie	GMC 30 Capvaxive	GMC 30 PPSV23	GMCR 30 Capvaxive/PPSV23 (95% CI)
22F		3,8	3,1	1,23 (0,91; 1,66)
33F		10,9	13,8	0,78 (0,61; 1,01)
Serotypy unikatowe dla Capvaxive				
6A		3,9	1,0	4,05 (3,01; 5,45)
15A		11,7	1,9	6,27 (4,77; 8,26)
15C		11,1	3,9	2,82 (2,13; 3,74)
16F		2,2	0,3	8,48 (6,80; 10,57)
23A	*V116-001*	3,0	0,4	7,29 (5,54; 9,59)
23B		5,6	1,0	5,64 (4,36; 7,28)
24F		5,0	0,3	19,42 (15,17; 24,86)
31		3,0	0,3	9,89 (7,80; 12,53)
35B		23,7	1,4	17,21 (14,25; 20,79)
Pacjenci w wieku 65-74 lat (N=59 vs N=60 w badaniu *V116-001*)				
Serotypy wspólne Capvaxive i PPSV23				
3		1,0	0,7	1,47 (0,97; 2,23)
7F		6,4	4,7	1,35 (0,87; 2,09)
8		8,6	7,8	1,10 (0,70; 1,72)
9N		8,2	5,7	1,44 (0,89; 2,34)
10A		12,0	5,9	2,02 (1,23; 3,32)
11A		4,5	2,9	1,55 (1,04; 2,32)
12F	*V116-001*	1,2	0,8	1,47 (0,82; 2,61)
17F		14,6	5,7	2,53 (1,62; 3,97)
19A		7,4	5,1	1,45 (0,98; 2,16)
20		24,5	8,5	2,88 (1,79; 4,65)
22F		3,7	2,3	1,60 (0,97; 2,62)
33F		14,6	14,2	1,03 (0,66; 1,62)
Serotypy unikatowe dla Capvaxive				
6A		4,3	1,6	2,75 (1,67; 4,53)
15A		17,0	1,4	12,43 (8,23; 18,78)
15C		15,4	2,9	5,28 (3,32; 8,39)
16F	*V116-001*	2,1	0,2	8,33 (5,64; 12,31)
23A		3,8	0,5	8,20 (4,97; 13,53)
23B		4,2	0,8	5,39 (3,50; 8,29)
24F		10,3	0,3	38,90 (25,42; 59,53)

Serotyp	Badanie	GMC 30 Capvaxive	GMC 30 PPSV23	GMCR 30 Capvaxive/PPSV23 (95% CI)
31		4,0	0,3	11,83 (8,10; 17,27)
35B		25,2	1,2	20,60 (15,01; 28,27)
Pacjenci w wieku ≥75 lat				
Serotypy wspólne Capvaxive i PPSV23 (N=14 vs N=14 w badaniu *V116-001*)				
3		0,9	0,8	1,13 (0,42; 3,03)
7F		4,7	2,5	1,88 (0,64; 5,53)
8		22,4	12,3	1,82 (0,84; 3,93)
9N		13,9	4,3	3,25 (1,24; 8,54)
10A		17,2	3,6	4,77 (1,68; 13,59)
12F	*V116-001*	4,3	0,5	7,93 (2,40; 26,23)
17F		8,5	8,1	1,06 (0,55; 2,04)
19A		7,6	5,2	1,47 (0,61; 3,53)
20		58,0	10,1	5,74 (2,37; 13,90)
22F		4,4	1,7	2,59 (0,80; 8,37)
33F		18,0	11,6	1,55 (0,59; 4,06)
Serotypy unikatowe dla Capvaxive (N=13 vs N=14)				
6A		5,0	0,8	5,99 (1,77; 20,28)
15A		19,7	1,5	13,01 (3,83; 44,22)
15C		11,6	3,3	3,54 (1,15; 10,87)
16F		2,0	0,2	12,74 (5,68; 28,57)
23A	*V116-001*	6,6	0,4	18,00 (5,59; 57,96)
23B		3,9	0,7	5,76 (2,14; 15,51)
24F		10,3	0,2	43,20 (11,41; 163,60)
31		2,5	0,3	7,54 (2,58; 22,02)
35B		34,0	1,6	20,96 (8,75; 50,20)

W próbie *V116-001* przyjęto, że szczepionka Capvaxive charakteryzuje się niegorszą immunogennością pod względem oceny średniej geometrycznej stężenia przeciwciał, jeśli dolna granica 95% CI GMCR jest >0,5 (jednostronne p < 0,025) dla serotypów podobnych, natomiast jest bardziej immunogenna w przypadku, gdy dolna granica 95% CI GMCR jest >1,0 (jednostronne p < 0,025) dla serotypów występujących tylko w szczepione Capvaxive.
* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ osoby wcześniej szczepione.

5.4.2.1.2 Capvaxive vs PCV20

Dane dotyczące średniej geometrycznej stężenia przeciwciał mierzonego po 30 dniach po szczepieniu (GMC 30) oraz stosunku średniego stężenia przeciwciał po szczepieniu między szczepionkami (GMCR 30) z badania *STRIDE-3* zebrano w tabeli poniżej.

Wartości GMCR wskazują na porównywalne stężenie przeciwciał dla serotypów podobnych między analizowanymi szczepionkami oraz na wyższe stężenie przeciwciał dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive.

Tabela 26. Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych stężenia po szczepieniu między szczepionkami (GMCR); Capvaxive vs PCV20; badanie *STRIDE-3*.

Serotyp	GMC 30 Capvaxive	GMC 30 PCV20	GMCR 30 Capvaxive/ CV20 (95% CI)
Populacja ogółem (N=252 vs N=254)			
Serotypy wspólne Capvaxive i PCV20			
3	0,78 (N=1166)	0,53 (N=1167)	1,47 (1,35; 1,60)
6A	4,30 (N=1166)	5,45 (N=1167)	0,79 (0,70; 0,89)
7F	6,97 (N=1166)	6,57 (N=1167)	1,06 (0,95; 1,18)
8	10,02 (N=1166)	7,00 (N=1167)	1,43 (1,29; 1,59)
10A	11,98 (N=1166)	14,66 (N=1167)	0,82 (0,72; 0,92)
11A	7,20 (N=1166)	5,87 (N=1167)	1,23 (1,11; 1,36)
12F	1,73 (N=1166)	1,57 (N=1167)	1,10 (0,96; 1,26)
19A	8,39 (N=1166)	12,02 (N=1167)	0,70 (0,63; 0,77)
22F	4,39 (N=1166)	5,48 (N=1167)	0,80 (0,72; 0,90)
33F	13,81 (N=1166)	13,02 (N=1167)	1,06 (0,95; 1,18)
Serotypy unikatowe dla Capvaxive			
9N	7,72 (N=1166)	1,43 (N=1167)	5,41 (4,82; 6,06)
15A	13,88 (N=1166)	2,04 (N=1166)	6,79 (6,03; 7,64)
15C	12,39 (N=1166)	5,04 (N=1167)	2,46 (2,17; 2,79)
16F	2,86 (N=1166)	0,33 (N=1167)	8,75 (7,95; 9,64)
17F	14,16 (N=1166)	0,84 (N=1167)	16,75 (15,25; 18,41)
20A	19,03 (N=1166)	1,47 (N=1167)	12,92 (11,81; 14,13)
23A	3,78 (N=1166)	0,59 (N=1167)	6,42 (5,69; 7,24)
23B	5,13 (N=1166)	1,58 (N=1167)	3,25 (2,91; 3,64)

Serotyp	GMC 30 Capvaxive	GMC 30 PCV20	GMCR 30 Capvaxive/ CV20 (95% CI)
24F	6,87 (N=1166)	0,33 (N=1167)	21,08 (18,97; 23,43)
31	3,07 (N=1166)	0,27 (N=1167)	11,31 (10,36; 12,34)
35B	19,98 (N=1166)	1,41 (N=1167)	14,13 (12,97; 15,40)

5.4.2.1.3 Capvaxive vs PCV15

Dane dotyczące średniej geometrycznej stężenia przeciwciał mierzonego po 30 dniach po szczepieniu (GMC 30) oraz stosunku średniego stężenia przeciwciał po szczepieniu między szczepionkami (GMCR 30) z badania *STRIDE-6* zebrano w tabeli poniżej.

Wartości GMCR wskazują na porównywalne stężenie przeciwciał dla serotypów podobnych między analizowanymi szczepionkami oraz na wyższe stężenie przeciwciał dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive.

Tabela 27. Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych stężenia po szczepieniu między szczepionkami (GMCR); Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6*.

Serotyp	GMC Capvaxive	GMC PCV15	GMCR 30 Capvaxive/PCV15 (95% CI)*
Populacja ogółem			
Serotypy wspólne Capvaxive i PCV15			
3	0,87 (0,77; 0,99) (N=220)	0,80 (0,65; 0,97) (N=117)	1,09 (0,86; 1,38)
6A	4,69 (3,72; 5,90) (N=219)	7,69 (5,60; 10,57) (N=117)	0,61 (0,41; 0,90)
7F	5,71 (4,89; 6,68) (N=219)	6,45 (5,08; 8,19) (N=117)	0,89 (0,67; 1,18)
19A	8,54 (7,33; 9,95) (N=219)	11,97 (9,40; 15,24) (N=117)	0,71 (0,54; 0,95)
22F	4,41 (3,69; 5,28) (N=219)	4,33 (3,37; 5,56) (N=117)	1,02 (0,75; 1,39)
33F	13,36 (11,22; 15,91) (N=220)	12,72 (10,37; 15,61) (N=117)	1,05 (0,80; 1,37)
Serotypy unikatowe dla Capvaxive			
8	9,58 (8,21; 11,17) (N=220)	3,56 (2,74; 4,62) (N=117)	2,69 (1,99; 3,64)
9N	7,06 (5,92; 8,43) (N=217)	3,59 (2,83; 4,55) (N=117)	1,97 (1,46; 2,64)
10A	9,86 (7,99; 12,18) (N=220)	2,77 (2,12; 3,63) (N=117)	3,56 (2,53; 5,01)
11A	7,16 (6,09; 8,42) (N=219)	2,06 (1,65; 2,58) (N=117)	3,48 (2,64; 4,58)
12F	1,46 (1,18; 1,81) (N=220)	0,41 (0,30; 0,55) (N=117)	3,56 (2,46; 5,16)
15A	16,35 (13,45; 19,88) (N=220)	1,56 (1,19; 2,05) (N=117)	10,48 (7,50; 14,65)
15C	11,08 (9,01; 13,62) (N=219)	3,25 (2,37; 4,45) (N=117)	3,41 (2,34; 4,97)
16F	4,69 (3,75; 5,87) (N=218)	0,37 (0,28; 0,48) (N=117)	12,68 (8,93; 18,00)
17F	13,20 (11,18; 15,58) (N=219)	2,68 (2,08; 3,46) (N=117)	4,93 (3,64; 6,67)
20A	14,83 (12,37; 17,77) (N=219)	4,93 (3,83; 6,36) (N=117)	3,01 (2,20; 4,11)
23A	5,38 (4,19; 6,90) (N=219)	0,75 (0,55; 1,02) (N=117)	7,17 (4,82; 10,67)
23B	6,66 (5,53; 8,03) (N=219)	2,61 (1,96; 3,48) (N=117)	2,55 (1,81; 3,59)
24F	10,05 (7,59; 13,32) (N=219)	0,49 (0,39; 0,61) (N=117)	20,51 (14,32; 29,38)

Serotyp	GMC Capvaxive	GMC PCV15	GMCR 30 Capvaxive/PCV15 (95% CI)*
31	4,48 (3,66; 5,48) (N=217)	0,37 (0,30; 0,47) (N=117)	12,11 (8,95; 16,37)
35B	26,31 (21,60; 32,04) (N=218)	1,45 (1,18; 1,78) (N=117)	18,14 (13,65; 24,12)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.4.2.1.4 Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive

Dane dotyczące średniej geometrycznej stężenia przeciwciał mierzonego po 30 dniach po szczepieniu (GMC 30) oraz stosunku średniego stężenia przeciwciał po szczepieniu (GMCR 30) między schematami Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→Capvaxive w badaniu *STRIDE-5* zebrano w następnej tabeli.

Wartości GMCR wskazują na porównywalne stężenie przeciwciał dla poszczególnych serotypów między analizowanymi schematami.

Tabela 28. Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych stężenia po szczepieniu między analizowanymi schematami szczepienia (GMCR); Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive; badanie *STRIDE-5*.

Serotyp	GMC 30 Capvaxive+QIV→PBO (N=528)	GMC 30 PBO+QIV→ Capvaxive (N=505)	GMCR 30 Capvaxive+QIV→PBO/ PBO+QIV→Capvaxive (95% CI)
3	0,60	0,66	0,90 (0,80; 1,02)
6A	3,34	3,58	0,93 (0,79; 1,11)
7F	3,91	5,01	0,78 (0,67; 0,90)
8	6,84	8,38	0,82 (0,70, 0,95)
9N	4,99	5,64	0,88 (0,75; 1,05)
10A	8,45	10,70	0,79 (0,67; 0,94)
11A	4,83	5,84	0,83 (0,72; 0,96)
12F	1,10	1,31	0,83 (0,69; 1,01)
15A	8,83	11,77	0,75 (0,63, 0,90)
15C	7,13	8,39	0,85 (0,71, 1,02)
16F	1,93	2,32	0,83 (0,70; 0,99)
17F	9,69	11,44	0,85 (0,72; 0,99)
19A	6,41	7,91	0,81 (0,71; 0,93)
20A	13,57	16,52	0,82 (0,70; 0,97)
22F	3,13	3,34	0,94 (0,80, 1,10)
23A	3,30	3,87	0,85 (0,70; 1,03)
23B	4,24	4,94	0,86 (0,72; 1,02)
24F	5,72	6,71	0,85 (0,69; 1,05)
31	2,50	2,96	0,84 (0,72; 0,99)
33F	9,09	11,26	0,81 (0,69; 0,94)
35B	15,73	18,57	0,85 (0,72; 0,99)

5.4.2.1 Krotność wzrostu średniej geometrycznej stężenia przeciwciał IgG (GMFR)

5.4.2.1.1 Capvaxive vs PPSV23

Informacje na temat średniej geometrycznej zakresu wzrostu (GMFR, z ang. *geometric mean fold rise*) dla odpowiedzi IgG odnalezione w badaniach *V116-001*, *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* podsumowano w tabeli poniżej. Ogółem wykazano, że wartości GMFR były porównywalne lub większe dla serotypów podobnych między szczepionkami Capvaxive i PPSV23, a wyraźnie wyższe dla serotypów występujących tylko w składzie szczepionki Capvaxive. Podobnie było dla serotypów związanych z reakcją krzyżową, czyli 6C i 15B w badaniach *V116-001* i *STRIDE-9*.

Tabela 29. Krotność wzrostu średniej geometrycznej stężenia przeciwciał IgG (GMFR); Capvaxive vs PPSV23; badania *V116-001*, *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*.

Sero-typ	Badanie	Capvaxive			PPSV23		
		GMC w dniu 1. (95% CI)	GMC w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)	GMC w dniu 1. (95% CI)	GMC w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)
Serotypy wspólne Capvaxive i PPSV23							
3	*V116-001*	0,13 (0,12; 0,15), N=252	0,75 (0,65; 0,87), N=240	5,23 (4,52; 6,06), N=240	0,15 (0,13; 0,17), N=254	0,75 (0,64; 0,87), N=239	4,56 (3,98; 5,21), N=239
	STRIDE-9	bd.	bd.	5,0 (4,5; 5,7), N=225	bd.	bd.	5,1 (4,5; 5,8), N=225
	STRIDE-10	bd.	bd.	5,3 (5,0; 5,8), N=709	bd.	bd.	4,7 (4,4; 5,0), N=715
	*STRIDE-6^*	0,23 (0,20; 0,27), N=171	0,89 (0,77; 1,03), N=167	3,7 (3,2; 4,3), N=167	0,27 (0,20; 0,35); N=84	1,58 (1,25; 2,00), N=81	5,7 (4,3; 7,4), N=81
7F	*V116-001*	0,43 (0,36; 0,53), N=252	4,97 (4,17; 5,92), N=240	9,96 (8,40; 11,81), N=240	0,45 (0,37; 0,54), N=254	4,09 (3,31; 5,04), N=239	8,28 (7,06; 9,71), N=239
	STRIDE-9	bd.	bd.	12,1 (10,2; 14,3), N=225	bd.	bd.	8,3 (7,1; 9,7), N=225
	STRIDE-10	bd.	bd.	19,3 (17,5; 21,4), N=710	bd.	bd.	10,9 (10,0; 11,8); N=716
	*STRIDE-6^*	1,74 (1,40; 2,18), N=171	5,65 (4,75; 6,73), N=167	3,2 (2,7; 3,8), N=167	2,6 (2,00; 3,39), N=84	834 (6,57; 10,59), N=81	3,2 (2,6; 3,9), N=81
8	*V116-001*	0,67 (0,56; 0,81), N=252	9,93 (8,42; 11,72), N=240	14,53 (11,92; 17,72), N=240	0,63 (0,53; 0,76), N=254	10,23 (8,75; 11,97), N=239	15,51 (13,06; 18,40), N=239
	STRIDE-9	bd.	bd.	11,6 (9,8; 13,7), N=225	bd.	bd.	9,8 (8,4; 11,3), N=225
	STRIDE-10	bd.	bd.	16,5 (14,9; 18,1), N=710	bd.	bd.	14,1 (13,0; 15,3), N=716

Sero-typ	Badanie	Capvaxive			PPSV23		
		GMC w dniu 1. (95% CI)	GMC w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)	GMC w dniu 1. (95% CI)	GMC w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)
	*STRIDE-6^*	0,92 (0,74; 1,15), N=171	11,29 (9,28; 13,73), N=167	12,1 (9,28; 15,0), N=167	0,95 (0,69; 1,30), N=84	14,47 (10,86; 19,27), N=81	14,4 (10,3; 19,27), N=81
9N	*V116-001*	0,37 (0,31; 0,44), N=252	6,62 (5,53; 7,92), N=240	17,77 (14,62; 21,61), N=240	0,49 (0,41; 0,58), N=254	5,86 (4,86; 7,08), N=239	11,80 (9,92; 14,04), N=239
	STRIDE-9	bd.	bd.	11,8 (9,8; 14,3), N=225	bd.	bd.	9,8 (8,4; 11,5), N=225
	STRIDE-10	bd.	bd.	20,1 (18,1; 22,4), N=710	bd.	bd.	13,3 (12,2; 14,5), N=716
	*STRIDE-6^*	0,97 (0,79; 1,20), N=171	8,48 (6,89; 10,44), N=167	8,7 (7,1; 10,6), N=167	0,78 (0,59; 1,04), N=84	7,32 (5,47; 9,78), N=81	9,1 (6,8; 12,1), N=81
10A	*V116-001*	0,55 (0,45; 0,66), N=252	9,90 (7,93; 12,35), N =240	17,32 (14,41; 20,82), N=240	0,65 (0,53; 0,78), N=254	6,24 (4,97; 7,83), N=239	9,29 (7,92; 10,90), N=239
	STRIDE-9	bd.	bd.	11,4 (9,7; 13,4), N=225	bd.	bd.	6,4 (5,5; 7,4), N=225
	STRIDE-10	bd.	bd.	22,3 (20,2; 24,7), N=710	bd.	bd.	11,1 (10,2; 12,1), N=716
	*STRIDE-6^*	0,93 (0,73, 1,19), N=171	18,21 (14,30; 23,18), N=167	18,9 (15,3; 23,4), N=167	0,72 (0,52; 0,98), N=84	7,29 (4,94; 10,74), N=81	10,1 (7,6; 13,4), N=81
11A	*V116-001*	0,64 (0,55; 0,74), N=252	4,93 (4,19; 5,79), N=240	7,72 (6,56; 9,07), N=240	0,74 (0,63; 0,87), N=254	3,47 (2,93; 4,10), N=239	4,72 (4,12; 5,41), N=239
	STRIDE-9	bd.	bd.	8,0 (6,8; 9,4), N=225	bd.	bd.	3,9 (3,5; 4,4), N=225
	STRIDE-10	bd.	bd.	10,9 (9,8; 12,0), N=710	bd.	bd.	5,0 (4,7; 5,4), N=716
	*STRIDE-6^*	0,87 (0,73; 1,04), N=171	9,13 (7,44; 11,22), N=167	10,3 (8,5; 12,6), N=167	0,68 (0,52; 0,88), N=84	3,95 (2,98; 5,23), N=81	5,6 (4,4; 7,2), N=81
12F	*V116-001*	0,09 (0,08; 0,11), N=252	1,64 (1,29; 2,09), N=240	13,72 (11,13; 16,91), N=240	0,08 (0,07; 0,10), N=254	0,66 (0,52; 0,83), N=239	6,14 (5,11; 7,37), N=239
	STRIDE-9	bd.	bd.	11,9 (9,8; 14,6), N=225	bd.	bd.	6,3 (5,2; 7,5), N=225
	STRIDE-10	bd.	bd.	20,5 (18,4; 22,9), N=710	bd.	bd.	10,6 (9,5; 11,7), N=716
	*STRIDE-6^*	0,11 (0,09; 0,14), N=171	1,91 (1,44; 2,53), N=167	14,2 (11,3; 17,9), N=167	0,1 (0,08; 0,14), N=84	1,01 (0,65; 1,56), N=81	8,4 (5,8; 12,0), N=81
17F	*V116-001*	0,62 (0,53; 0,74), N=252	12,90 (11,06; 15,04), N=240	20,26 (17,03; 24,11), N=240	0,61 (0,52; 0,71), N=254	7,05 (5,93; 8,39), N=239	11,11 (9,54; 12,95), N=239
	STRIDE-9	bd.	bd.	12,9 (10,9; 15,2), N=225	bd.	bd.	7,0 (6,1; 8,1), N=225
	STRIDE-10	bd.	bd.	25,5 (23,1; 28,1), N=710	bd.	bd.	10,8 (9,9; 11,8), N=716

Sero-typ	Badanie	Capvaxive			PPSV23		
		GMC w dniu 1. (95% CI)	GMC w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)	GMC w dniu 1. (95% CI)	GMC w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)
	*STRIDE-6^*	0,87 (0,72; 1,06), N=171	14,96 (12,37; 18,08), N=167	17,4 (14,3; 21,1), N=167	0,69 (0,52; 0,90), N=84	7,23 (5,26; 9,92), N=81	10,5 (7,8; 14,1), N=81
19A	*V116-001*	1,45 (1,28; 1,65), N=252	7,46 (6,39; 8,71), N=240	5,29 (4,51; 6,21), N=240	1,55 (1,35; 1,79), N=254	6,32 (5,26; 7,58), N=239	4,12 (3,60; 4,71), N=239
	STRIDE-9	bd.	bd.	5,1 (4,3; 5,9), N=225	bd.	bd.	4,2 (3,7; 4,9), N=225
	STRIDE-10	bd.	bd.	7,8 (7,1; 8,6), N=710	bd.	bd.	5,3 (4,9; 5,7), N=716
	*STRIDE-6^*	4,12 (3,40; 5,01), N=171	9,12 (7,70; 10,81), N=167	2,2 (1,9; 2,5), N=167	4,22 (3,20; 5,56), N=84	12,41 (9,57; 16,11), N=81	3 (2,4; 3,6), N=81
20A	*V116-001* (20)	1,27 (1,08; 1,50), N=252	19,27 (15,87; 23,40), N=240	14,95 (12,53; 17,84), N=240	1,51 (1,29; 1,77), N=254	9,63 (7,95; 11,66), N=239	6,30 (5,41; 7,33), N=239
	STRIDE-9	bd.	bd.	9,5 (8,1; 11,2), N=225	bd.	bd.	6,2 (5,4; 7,2), N=225
	STRIDE-10	bd.	bd.	15,8 (14,4; 17,3), N=710	bd.	bd.	8,6 (7,9; 9,3), N=716
	*STRIDE-6^*	1,52 (1,28; 1,82), N=171	22,21 (17,77; 27,75), N=167	14,8 (12,2; 17,9), N=167	1,21 (0,93; 1,58), N=84	10,73 (7,48; 15,41), N=81	8,5 (6,4; 11,4), N=81
22F	*V116-001*	0,26 (0,21; 0,31), N=252	3,83 (3,15; 4,66), N=240	12,45 (10,07; 15,39), N=240	0,25 (0,21; 0,31), N=254	2,79 (2,30; 3,39), N=239	9,04 (7,53; 10,86), N=239
	STRIDE-9	bd.	bd.	10,7 (8,9; 12,9), N=225	bd.	bd.	5,7 (4,8; 6,6), N=225
	STRIDE-10	bd.	bd.	19,1 (17,3; 21,2), N=710	bd.	bd.	11,0 (10,0; 12,1), N=716
	*STRIDE-6^*	0,33 (0,27; 0,41), N=171	5,38 (4,34; 6,66), N=167	14,3 (11,4; 18,0), *N=167*	0,29 (0,21; 0,40), N=84	2,87 (2,12; 3,87), N=81	8,5 (6,2; 11,6), N=81
33F	*V116-001*	1,16 (0,96; 1,41), N=252	11,86 (9,95; 14,13), N=240	9,94 (8,26; 11,97), N=240	1,13 (0,94; 1,35), N=254	13,68 (11,36; 16,48), N=239	11,63 (9,87; 13,71), N=239
	STRIDE-9	bd.	bd.	8,7 (7,4; 10,2), N=225	bd.	bd.	7,7 (6,6; 8,9), N=225
	STRIDE-10	bd.	bd.	14,4 (13,1; 15,8), N=710	bd.	bd.	12,0 (11,0; 13,0), N=716
	*STRIDE-6^*	1,7 (1,38; 2,10), N=171	15,04 (12,31; 18,37), N=167	8,6 (7,1; 10,5), N=167	1,32 (0,98; 1,78), N=84	13,92 (10,23; 18,94), N=81	10,5 (7,9; 13,9), N=81
Serotypy unikatowe dla Capvaxive							
6A	*V116-001*	0,27 (0,21; 0,33), N=252	4,01 (3,20; 5,03), N=240	13,35 (10,90; 16,35), N=240	0,29 (0,24; 0,36), N=252	1,14 (0,90; 1,44), N=239	3,56 (3,03; 4,19), N=237
	STRIDE-9	bd.	bd.	10,4 (8,7; 12,5), N=225	bd.	bd.	4,1 (3,6; 4,7), N=225

Sero-typ	Badanie	Capvaxive			PPSV23		
		GMC w dniu 1. (95% CI)	GMC w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)	GMC w dniu 1. (95% CI)	GMC w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)
	STRIDE-10	bd.	bd.	17,1 (15,3; 19,0), N=710	bd.	bd.	4,6 (4,2; 5,1), N=716
	*STRIDE-6^*	2,39 (1,85; 3,08), N=171	7,81 (6,30; 9,68), N=167	3,3 (2,7; 4,0), N=167	2,05 (1,38; 3,06), N=84	5,24 (3,62; 7,56), N=81	2,5 (1,9; 3,2), N=81
15A	*V116-001*	0,51 (0,43; 0,60), N=252	12,33 (10,00; 15,21), N=240	23,94 (19,89; 28,81), N=240	0,59 (0,50; 0,69), N=254	1,81 (1.49; 2,20), N=239	3,02 (2,63; 3,47), N=239
	STRIDE-9	bd.	bd.	14,0 (11,8; 16,5), N=225	bd.	bd.	2,7 (2,4; 3,1), N=225
	STRIDE-10	bd.	bd.	27,5 (24,9; 30,4), N=710	bd.	bd.	3,1 (2,9; 3,4), N=716
	*STRIDE-6^*	0,81 (0,65; 1,00), N=171	20,24 (15,92; 25,75), N=167	24,5 (19,7; 30,3), N=167	0,85 (0,63; 1,16), N=84	2,15 (1,52; 3,03), N=81	2,4 (2,0; 3,0), N=81
15C	*V116-001*	0,52 (0,43; 0,64), N=252	12,62 (10,29; 15,48), N=240	22,35 (18,49; 27,01), N=240	0,45 (0,37; 0,54), N=254	3,40 (2,75; 4,21), N=239	7,28 (6,17; 8,60), N=239
	STRIDE-9	bd.	bd.	14,3 (11,8; 17,3), N=225	bd.	bd.	6,9 (5,9; 8,1), N=225
	STRIDE-10	bd.	bd.	30,1 (27,1; 33,4), N=710	bd.	bd.	8,8 (8,0; 9,6), N=716
	*STRIDE-6^*	0,87 (0,68; 1,12), N=171	16,67 (12,78; 21,76), N= 166	18,8 (14,9; 23,8), N=166	0,68 (0,50; 0,94), N=84	4,31 (2,91; 6,38), N=81	6,2 (4,8; 8,2), N=81
16F	*V116-001*	0,15 (0,13; 0,18), N=252	2,16 (1,81; 2,58), N=240	12,42 (10,62; 14,52), N=240	0,16 (0,14; 0,19), N=254	0,26 (0,21; 0,33), N=239	1,51 (1,37; 1,66), N=239
	STRIDE-9	bd.	bd.	12,8 (11,0; 14,9), N=225	bd.	bd.	1,6 (1,5; 1,7), N=225
	STRIDE-10	bd.	bd.	15,4 (14,1; 16,9), N=710	bd.	bd.	1,6 (1,5; 1,7), N=716
	*STRIDE-6^*	0,24 (0,20; 0,29), N=171	4,04 (3,19; 5,10), N=166	15,7 (12,9; 19,0), N=166	0,19 (0,15; 0,25), N=84	0,3 (0,22; 0,41), N=81	1,6 (1,3; 1,8), N=81
23A	*V116-001*	0,13 (0,11; 0,16), N=252	3,03 (2,40; 3,84), N=240	20,27 (16,82; 24,43), N=240	0,16 (0,14; 0,19), N=254	0,45 (0,36; 0,56), N=239	2,66 (2,30; 3,06), N=239
	STRIDE-9	bd.	bd.	12,0 (10,1; 14,4), N=225	bd.	bd.	2,0 (1,8; 2,2), N=225
	STRIDE-10	bd.	bd.	20,4 (18,4; 22,6), N=710	bd.	bd.	2,8 (2,6; 3,0), N=716
	*STRIDE-6^*	0,31 (0,25; 0,38), N=171	6,03 (4,55; 7,99), N=166	18,9 (!5,3; 23,4), N=166	0,26 (0,19; 0,35), N=84	0,62 (0,43; 0,90), N=81	2,3 (1,9; 2,7), N=81
23B	*V116-001*	0,33 (0,28; 0,40), N=252	5,09 (4,25; 6,11), N=240	13,50 (11,25; 16,21), N=240	0,36 (0,30; 0,43), N=254	0,92 (0,75; 1,14), N=239	2,51 (2,21; 2,85), N=239
	STRIDE-9	bd.	bd.	8,6 (7,5; 10,0), N=225	bd.	bd.	3,1 (2,8; 3,5), N=225

Sero-typ	Badanie	Capvaxive			PPSV23		
		GMC w dniu 1. (95% CI)	GMC w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)	GMC w dniu 1. (95% CI)	GMC w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)
	STRIDE-10	bd.	bd.	13,3 (12,0; 14,7), N=710	bd.	bd.	2,9 (2,7; 3,1), N=716
	*STRIDE-6^*	0,81 (0,66; 0,99), N=171	6 (4,91; 7,33), N=167	7,3 (6,0; 8,9), N=167	0,98 (0,73; 1,33), N=84	2,31 (1,75; 3,06), N=81	2,3 (1,9; 2,9), N=81
24F	*V116-001*	0,23 (0,19; 0,27), N=252	6,16 (4,64; 8,19), N=240	25,20 (20,48; 31,02), N=240	0,23 (0,19; 0,27), N=254	0,26 (0,22; 0,31), N=239)	1,08 (1,02; 1,14), N=239
	STRIDE-9	bd.	bd.	18,0 (15,2; 21,2), N=225	bd.	bd.	1,1 (1,0; 1,1), N=225
	STRIDE-10	bd.	bd.	23,0 (20,8; 25,6), N=709	bd.	bd.	1,1 (1,1; 1,1), N=716
	*STRIDE-6^*	0,34 (0,28; 0,41), N=171	7,48 (5,45; 10,26), N=167	21,7 (17,3; 27,2), N=167	0,3 (0,21; 0,41), N=84	0,31 (0,23; 0,42), N=81	1 (0,9; 1,1), N=81
31	*V116-001*	0,17 (0,14; 0,20), N=252	3,02 (2,51; 3,63), N=240	15,89 (13,47; 18,76), N=240	0,19 (0,16; 0,22), N=254	0,33 (0,28; 0,40), N=239	1,62 (1,46; 1,81), N=239
	STRIDE-9	bd.	bd.	9,1 (8,0; 10,5), N=225	bd.	bd.	1,5 (1,3; 1,6), N=225
	STRIDE-10	bd.	bd.	13,0 (11,9; 14,3), N=710	bd.	bd.	1,6 (1,5; 1,7), N=716
	*STRIDE-6^*	0,22 (0,18; 0,27), N=171	3,58 (2,87; 4,46), N=167	14,4 (11,9; 17,3), N=167	0,21 (0,16; 0,26), N=84	0,32 (0,24; 0,44), N=81	1,5 (1,3; 1,8), N=81
35B	*V116-001*	1,30 (1,11; 1,51), N=252	24,46 (21,08; 28,39), N=240	18,72 (15,89; 22,05), N=240	1,29 (1,11; 1,50), N=254	1,35 (1,15; 1,57), N=239	1,04 (0,98; 1,10), N=239
	STRIDE-9	bd.	bd.	12,7 (10,8; 14,8), N=225	bd.	bd.	1,1 (1,0; 1,1), N=225
	STRIDE-10	bd.	bd.	16,8 (15,3; 18,5), N=710	bd.	bd.	1,1 (1,0; 1,1), N=716
	*STRIDE-6^*	1,52 (1,27; 1,82), N=171	24,55 (20,09; 30,01), N=167	15,6 (12,9; 18,7), N=167	1,52 (1,23; 1,88), N=84	1,45 (1,17; 1,80), N=81	0,9 (0,9; 1,0), N=81
Serotypy związane z reakcją krzyżową (*cross-reactive*)							
6C	*V116-001*	0,20 (0,17; 0,25), N=252	1,45 (1,16; 1,82), N=234	5,78 (4,79; 6,97), N=234	0,23 (0,19; 0,27), n=254	0,42 (0,35; 0,51), N=239	1,67 (1,52; 1,85), N=239
	STRIDE-9	bd.	bd.	2,7 (2,3; 3,2), N=225	bd.	bd.	1,3 (1,2; 1,4), N=225
15B	*V116-001*	1,09 (0,90; 1,31), N=252	10,97 (8,97; 13,42), N=240	9,95 (8,28; 11,95), N=240	1,04 (0,86; 1,26), N=254	9,53 (7,95; 11,42), N=239	8,87 (7,52; 10,47), N=239
	STRIDE-9	bd.	bd.	6,8 (5,7; 8,2), N=225	bd.	bd.	7,3 (6,3; 8,6), N=225

5.4.2.1.2 Capvaxive vs PCV20

Dane o średniej geometrycznej zakresu wzrostu (GMFR, z ang. *geometric mean fold rise*) dla odpowiedzi IgG odnalezione w badaniu *STRIDE-3* zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej. Ogółem wykazano, że wartości GMFR były porównywalne lub większe dla serotypów podobnych między szczepionkami Capvaxive i PCV20, a widocznie wyższe dla serotypów występujących tylko w składzie szczepionki Capvaxive.

Tabela 30 Krotność wzrostu średniej geometrycznej stężenia przeciwciał IgG (GMFR); Capvaxive vs PCV20; badanie *STRIDE-3*.

Sero-typ	Capvaxive			PCV20		
	GMT w dniu 1. (95% CI)	GMT w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)	GMT w dniu 1. (95% CI)	GMT w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)
Serotypy wspólne Capvaxive i PPSV23						
3	0,14 (0,13; 0,15), N=1157	0,78 (0,73; 0,83), N=1110	5,1 (4,8; 5,4), N=1101	0,14 (0,13; 0,15), N=1158	0,53 (0,49; 0,57), N=1085	3,5 (3,3; 3,7), N=1076
6A	0,32 (0,29; 0,35), N=1157	4,18 (3,75; 4,65), N=1106	12,2 (11,1; 13,5), N=1097	0,35 (0,32; 0,38), N=1157	5,55 (5,00; 6,17), N=1079	15,1 (13,8; 16,6), N=1069
7F	0,51 (0,47; 0,56), N=1157	7,05 (6,48; 7,67), N=1106	12,5 (11,5; 13,7), N=1097	0,49 (0,45; 0,53), N=1158	6,52 (6,03; 7,06), N=1085	12,2 (11,2; 13,4), N=1076
8	0,80 (0,73; 0,87), N=1157	10,00 (9,22; 10,86), N=1111	12,6 (11,5; 13,8), N=1102	0,78 (0,72; 0,85), N=1157	6,99 (6,47; 7,56), N=1084	8,8 (8,0; 9,6), N=1074
10A	0,75 (0,68; 0,82), N=1157	11,94 (10,78; 13,22), N=1108	15,4 (14,1; 16,9), N=1099	0,74 (0,68; 0,81), N=1158	14,56 (13,15; 16,11), N=1079	19,2 (17,4; 21,1), N=1070
11A	0,81 (0,75; 0,87), N=1157	7,21 (6,65; 7,81), N=1104	8,7 (8,1; 9,5), N=1095	0,83 (0,77; 0,89), N=1158	5,93 (5,48; 6,42), N=1080	7,1 (6,5; 7,7), N=1071
12F	0,11 (0,10; 0,12), N=1157	1,71 (1,53; 1,91), N=1109	13,1 (11,8; 14,4), N=1100	0,11 (0,10; 0,12), N=1158	1,58 (1,40; 1,77), N=1082	12,1 (11,0; 13,5), N=1073
19A	1,57 (1,47; 1,67), N=1157	8,39 (7,77; 9,07), N=1107	5,4 (5,0; 5,8), N=1098	1,56 (1,46; 1,66), N=1158	12,00 (11,07; 13,00), N=1079	7,7 (7,1; 8,4), N=1070
22F	0,30 (0,27; 0,32), N=1156	4,43 (4,07; 4,82), N=1109	12,7 (11,6; 13,9), N=1099	0,29 (0,27; 0,31), N=1158	5,47 (5,01; 5,97), N=1085	16,3 (14,8; 17,9), N=1076
33F	1,41 (1,30; 1,54), N=1157	13,76 (12,59; 15,04), N=1106	9,6 (8,8; 10,5), N=1097	1,41 (1,30; 1,52), N=1158	13,05 (12,01; 14,18), N=1076	9,1 (8,3; 9,9), N=1067
Serotypy unikatowe dla Capvaxive						
9N	0,48 (0,44; 0,53), N=1156	7,32 (6,66; 8,05), N=1108	15,0 (13,6; 16,5), N=1098	0,56 (0,51; 0,61), N=1158	1,48 (1,34; 1,64), N=1083	2,7 (2,5; 2,9), N=1074
15A	0,62 (0,57; 0,67), N=1153	14,02 (12,72; 15,45), N=1100	22,3 (20,3; 24,4), N=1087	0,58 (0,54; 0,63), N=1153	2,01 (1,81; 2,23), N=1074	3,4 (3,1; 3,7), N=1061
15C	0,61 (0,56; 0,67), N=1157	12,50 (11,25; 13,89), N=1104	19,8 (17,9; 21,8), N=1095	0,58 (0,53; 0,64), N=1157	5,00 (4,49; 5,58), N=1081	8,2 (7,4; 9,0), N=1071

Sero-typ	Capvaxive			PCV20		
	GMT w dniu 1. (95% CI)	GMT w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)	GMT w dniu 1. (95% CI)	GMT w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)
16F	0,20 (0,18; 0,21), N=1156	2,79 (2,52; 3,07); N=1100	13,3 (12,3; 14,4), N=1090	0,20 (0,19; 0,22), N=1158	0,34 (0,31; 0,37), N=1083	1,6 (1,5; 1,7), N=1074
17F	0,70 (0,65; 0,76), N=1157	14,11 (12,93; 15,40), N=1107	19,8 (18,0; 21,7), N=1098	0,68 (0,63; 0,74), N=1158	0,84 (0,77; 0,91), N=1085	1,2 (1,1; 1,3), N=1076
20A	1,63 (1,51; 1,75), N=1157	19,28 (17,59; 21,14), N=1106	11,7 (10,8; 12,8), N=1097	1,56 (1,46; 1,68), N=1158	1,44 (1,34; 1,55), N=1086	0,9 (0,9; 1,0), N=1077
23A	0,19 (0,18; 0,21), N=1156	3,79 (3,39; 4,24); N=1101	17,8 (16,3; 19,5), N=1091	0,19 (0,18; 0,21), N=1157	0,59 (0,53; 0,66), N=1084	2,9 (2,6; 3,1), N=1074
23B	0,39 (0,36; 0,42), N=1156	5,13 (4,69; 5,61), N=1104	12,1 (11,1; 13,3), N=1094	0,39 (0,36; 0,42), N=1158	1,58 (1,44; 1,75), N=1084	3,8 (3,5; 4,1), N=1075
24F	0,30 (0,28; 0,33), N=1156	6,86 (6,03; 7,81), N=1103	21,2 (19,3; 23,4), N=1093	0,31 (0,28; 0,33), N=1158	0,33 (0,30; 0,36), N=1086	1,1 (1,0; 1,1), N=1077
31	0,22 (0,20; 0,23), N=1156	3,11 (2,84; 3,40), N=1104	13,0 (12,0; 14,0), N=1094	0,21 (0,19; 0,23), N=1158	0,27 (0,25; 0,29), N=1084	1,2 (1,2; 1,3), N=1075
35B	1,32 (1,23; 1,41), N=1156	19,60 (18,02; 21,32), N=1100	14,7 (13,6; 16,0), N=1090	1,40 (1,32; 1,49), N=1157	1,45 (1,36; 1,54), N=1085	1,0 (1,0; 1,1), N=1075

5.4.2.1.3 Capvaxive vs PCV15

Dane na temat średniej geometrycznej zakresu wzrostu (GMFR, z ang. *geometric mean fold rise*) dla odpowiedzi IgG z badania *STRIDE-6* dla zestawienia Capvaxive i PCV15 zamieszczono w tabeli poniżej. Ogółem wykazano, że wartości GMFR były porównywalne lub większe dla serotypów podobnych między analizowanymi szczepionkami i wyraźnie wyższe dla serotypów unikatowych szczepionki Capvaxive.

Tabela 31. Krotność wzrostu średniej geometrycznej stężenia przeciwciał IgG (GMFR); Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6*.

Serotyp	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)	
	Capvaxive	PCV15
Serotypy wspólne Capvaxive i PCV15		
3	3,6 (3,2; 4,0), N=220	3,1 (2,6; 3,7), N=117
6A	5,9 (5,0; 7,1), N=219	8,0 (6,1; 10,6), N=117
7F	3,3 (2,8; 3,8), N=219	2,9 (2,3; 3,5), N=117
19A	2,3 (2,0; 2,7), N=219	3,4 (2,8; 4,2), N=117
22F	4,2 (3,6; 4,9), N=219	3,4 (2,8; 4,2), N=117
33F	2,2 (1,9; 2,5), N=220	1,8 (1,5; 2,1), N=117
Serotypy unikatowe dla Capvaxive		
8	2,7 (2,4; 3,1), N=220	1,0 (0,9; 1,1), N=117
9N	2,9 (2,4; 3,4), N=217	1,4 (1,2; 1,6), N=117
10A	4,4 (3,7; 5,2), N=220	1,0 (0,9; 1,0), N=117
11A	4,1 (3,6; 4,7), N=219	1,0 (0,9; 1,0), N=117
12F	4,2 (3,6; 5,0), N=220	1,0 (0,9, 1,1), N=117
15A	12,2 (10,1; 14,7), N=220	1,0 (0,9; 1,1), N=117
15C	5,8 (4,9; 6,9), N=219	1,0 (0,9; 1,2), N=117
16F	15,2 (12,7; 18,2), N=218	1,1 (1,0; 1,2), N=117
17F	4,7 (4,0; 5,5), N=219	1,0 (0,9; 1,1), N=117
20A	3,8 (3,3; 4,4), N=219	1,0 (0,9; 1,1), N=117
23A	13,5 (11,1; 16,5), N=219	1,8 (1,5; 2,2), N=117
23B	8,2 (6,7; 10,0), N=219	2,7 (2,1; 3,5), N=117
24F	26,9 (21,8; 33,1), N=219	1,0 (0,9; 1,1), N=117
31	13,1 (11,0; 15,6), N=217	1,1 (1,0; 1,2), N=117
35B	16,8 (13,9; 20,3), N=218	1,0 (0,9; 1,0), N=117

5.4.2.1.4 Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive

Informacje o średniej geometrycznej zakresu wzrostu (GMFR, z ang. *geometric mean fold rise*) dla odpowiedzi OPA z badania *STRIDE-5* zestawia tabeli poniżej. Ogółem wykazano, że wartości GMFR były porównywalne między wyróżnionymi schematami szczepienia.

Tabela 32. Krotność wzrostu średniej geometrycznej stężenia przeciwciał IgG (GMFR); Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive; badanie *STRIDE-5*.

Serotyp	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)	
	Capvaxive+QIV→PBO	PBO+QIV→ Capvaxive
3	3,6 (3,3; 4,0), N=493	4,1 (3,7; 4,6), N=457
6A	7,8 (6,9; 8,9), N=493	8,4 (7,3; 9,7), N=457
7F	5,6 (5,0; 6,4), N=493	7,2 (6,3; 8,2), N=459
8	7,1 (6,2; 8,1), N=493	8,7 (7,5; 10,1), N=459
9N	8,0 (6,9; 9,2), N=493	9,0 (7,8; 10,5), N=458
10A	9,3 (8,1; 10,6), N=493	11,4 (9,9; 13,1), N=457
11A	5,7 (5,1; 6,4), N=493	7,2 (6,3; 8,1), N=459
12F	6,9 (6,0; 8,0), N=493	7,9 (6,8; 9,1), N=459
15A	14,2 (12,3; 16,4), N=493	19,5 (16,8; 22,5), N=458
15C	11,0 (9,6; 12,6), N=493	12,3 (10,6; 14,2), N=458
16F	11,1 (9,8; 12,6), N=493	13,4 (11,8; 15,2), N=458
17F	10,9 (9,5; 12,5), N=493	13,2 (11,5; 15,3), N=459
19A	3,0 (2,7; 3,4), N=493	3,9 (3,5; 4,5), N=458
20A	7,4 (6,5; 8,4), N=493	8,9 (7,7; 10,2), N=459
22F	8,2 (7,1; 9,4), N=493	9,0 (7,8; 10,3), N=459
23A	15,5 (13,6; 17,6), N=493	17,3 (15,0; 20,0), N=459
23B	10,2 (8,9; 11,6), N=493	10,9 (9,4; 12,6), N=459
24F	20,2 (17,4; 23,4), N=493	23,5 (20,3; 27,3), N=459
31	12,6 (11,2; 14,2), N=493	15,3 (13,5; 17,3), N=459
33F	5,1 (4,5; 5,7), N=493	6,2 (5,4; 7,1), N=459
35B	12,3 (10,9; 13,9), N=493	14,9 (13,0; 17,1), N=458

5.4.2.2 Co najmniej 4-krotny wzrost stężenia przeciwciał IgG

5.4.2.2.1 Capvaxive vs PPSV23

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na temat odsetka chorych, u których stwierdzono ≥4-krotny wzrost odpowiedzi IgG w badaniach *V116-001*, *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*. W większości przypadków dla serotypów powtarzających się w obu analizowanych szczepionkach nie stwierdzono istotnych różnic w częstości uzyskiwania takiej odpowiedzi bądź prawdopodobieństwo jest uzyskania było istotnie większe – istotnie mniejsze prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi IgG dotyczyło tylko serotypu 3 w badaniu *STRIDE-6*, serotypu 8 w próbie *V116-001* i serotypu 17F w badaniu *STRIDE-9* oraz serotypu 19A w próbie *STRIDE-6*. Natomiast dla serotypów unikatowych dla szczepionki Capvaxive prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi było dla wszystkich z nich znamiennie, około 1-395 razy większe w odniesieniu do PPSV23, bez względu na to czy pacjenci otrzymali wcześniej szczepionkę przeciw pneumokokom (badania *STRIDE-6*) czy też nie (próby *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*). W ocenie serotypów związane z reakcją krzyżową (*cross-reactive*) nie odnotowano istotnych różnic w częstości uzyskiwania ≥4-krotny wzrostu odpowiedzi IgG między analizowanymi szczepionkami.

Tabela 33. Co najmniej 4-krotny wzrost stężenia przeciwciał IgG; Capvaxive vs PPSV23; badania *V116-001*, *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*.

Serotyp	Badanie	Capvaxive n/N, % (95% CI)	PPSV23 n/N, % (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Serotypy wspólne Capvaxive i PPSV23					
3	*V116-001*	136/240, 56,7% (50,1%; 63,0%)	131/239, 54,8% (48,3%, 61,2%)	1,03 (0,88; 1,21) p = 0,6829	0,02 (-0,07; 0,11) p = 0,6827
	STRIDE-9	127*/225, 56,4% (49,7%; 63,0%)	134*/225, 59,6% (52,8%; 66,0%)	0,95 (0,81; 1,11) p = 0,5040	-0,03 (-0,12; 0,06) p = 0,5036
	STRIDE-10	424*/709, 59,8% (56,1%; 63,4%)	391*/715, 54,7% (51,0%; 58,4%)	1,09 (1,00; 1,20) p = 0,0513	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0507
	*STRIDE-6^*	68*/167, 40,7% (33,2%; 48,6%)	44*/81, 54,3% (42,9%; 65,4%)	**0,75 (0,57; 0,98) p = 0,0370**	**-0,14 (-0,27; 0,00) NNH = 8 (4; 227) p = 0,0428**
7F	*V116-001*	178/240, 74,2% (68,1%; 79,6%)	168/239, 70,3% (64,1%; 76,0%)	1,06 (0,94; 1,18) p = 0,3444	0,04 (-0,04; 0,12) p = 0,3435
	STRIDE-9	175*/225, 77,8% (71,8%; 83,0%)	159*/225, 70,7% (64,2%; 76,5%)	1,10 (0,99; 1,23) p = 0,0858	0,07 (-0,01; 0,15) p = 0,0836
	STRIDE-10	602*/710, 84,8% (81,9%; 87,4%)	571*/716, 79,7% (76,6%; 82,6%)	**1,06 (1,01; 1,12) p = 0,0129**	**0,05 (0,01; 0,09) NNT = 20 (12; 93) p = 0,0125**
	*STRIDE-6^*	63*/167, 37,7% (30,4%; 45,5%)	27*/81, 33,3% (23,2%; 44,7%)	1,13 (0,79; 1,63) p = 0,5057	0,04 (-0,08; 0,17) p = 0,4955

Sero-typ	Badanie	Capvaxive n/N, % (95% CI)	PPSV23 n/N, % (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
8	*V116-001*	178/240, 74,2% (68,1%; 79,6%)	197/239, 82,4% (77,0%; 87,0%)	**0,90 (0,82; 0,99) p = 0,0292**	**-0,08 (-0,16;-0,01) NNH = 13 (7; 110) p = 0,0275**
	STRIDE-9	177*/225, 78,7% (72,7%; 83,8%)	177*/225, 78,7% (72,7%; 83,8%)	1,00 (0,91; 1,10) p = 1,0000	0,00 (-0,08; 0,08) p = 1,0000
	STRIDE-10	599*/710, 84,4% (81,5%; 87,0%)	619*/716, 86,5% (83,7%; 88,9%)	0,98 (0,93; 1,02) p = 0,2648	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2643
	*STRIDE-6^*	131*/167, 78,4% (71,4%; 84,4%)	62*/81, 76,5% (65,8%; 85,2%)	1,02 (0,89; 1,18) p = 0,7393	0,02 (-0,09; 0,13) p = 0,7381
9N	*V116-001*	194/240, 80,8% (75,3%; 85,6%)	174/239, 72,8% (66,7%; 78,3%)	**1,11 (1,01; 1,23) p = 0,0383**	**0,08 (0,01; 0,16) NNT = 13 (7; 198) p = 0,0365**
	STRIDE-9	164*/225, 72,9% (66,6%; 78,6%)	169*/225, 75,1% (68,9%; 80,6%)	0,97 (0,87; 1,08) p = 0,5912	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,5909
	STRIDE-10	607*/710, 85,5% (82,7%; 88,0%)	596*/716, 83,2% (80,3%; 85,9%)	1,03 (0,98; 1,07) p = 0,2417	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2412
	*STRIDE-6^*	115*/167, 68,9% (61,2%; 75,8%)	59*/81, 72,8% (61,8%; 82,1%)	0,95 (0,80; 1,12) p = 0,5114	-0,04 (-0,16; 0,08) p = 0,5147
10A	*V116-001*	194/240, 80,8% (75,3%; 85,6%)	174/239, 72,8% (66,7%; 78,3%)	**1,11 (1,01; 1,23) p = 0,0383**	**0,08 (0,01; 0,16) NNT = 13 (7; 198) p = 0,0365**
	STRIDE-9	178*/225, 79,1% (73,2%; 84,2%)	139*/225, 61,8% (55,1%; 68,2%)	**1,28 (1,13; 1,45) p < 0,0001**	**0,17 (0,09; 0,26) NNT = 6 (4; 12) p < 0,0001**
	STRIDE-10	631*/710, 88,9% (86,3%; 91,1%)	581*/716, 81,1% (78,1%; 83,9%)	**1,10 (1,05; 1,14) p < 0,0001**	**0,08 (0,04; 0,11) NNT = 13 (9; 25) p < 0,0001**
	*STRIDE-6^*	138*/167, 82,6% (76,0%; 88,1%)	65*/81, 80,2% (69,9%; 88,3%)	1,03 (0,91; 1,17) p = 0,6547	0,02 (-0,08; 0,13) p = 0,6527
11A	*V116-001*	153/240, 63,8% (57,3%; 69,8%)	122/239, 51,0% (44,5%; 57,5%)	**1,25 (1,07; 1,46) p = 0,0054**	**0,13 (0,04; 0,21) NNT = 8 (5; 26) p = 0,0046**
	STRIDE-9	156*/225, 69,3% (62,9%; 75,3%)	101*/225, 44,9% (38,3%; 51,6%)	**1,54 (1,30; 1,83) p < 0,0001**	**0,24 (0,16; 0,33) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001**
	STRIDE-10	545*/710, 76,8% (73,5%; 79,8%)	405*/716, 56,6% (52,8%; 60,2%)	**1,36 (1,26; 1,46) p < 0,0001**	**0,20 (0,15; 0,25) NNT = 5 (5; 7) p < 0,0001**
	*STRIDE-6^*	121*/167, 72,5% (65,0%; 79,1%)	51*/81, 63,0% (51,5%; 73,4%)	1,15 (0,95; 1,39) p = 0,1505	0,09 (-0,03; 0,22) p = 0,1370
12F	*V116-001*	184/240, 76,7% (70,8%; 81,9%)	133/239, 55,6% (49,1%; 62,1%)	**1,38 (1,21; 1,57) p < 0,0001**	**0,21 (0,13; 0,29) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001**

Sero-typ	Badanie	Capvaxive n/N, % (95% CI)	PPSV23 n/N, % (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	STRIDE-9	165*/225, 73,3% (67,0%; 79,0%)	128*/225, 56,9% (50,1%; 63,5%)	**1,29 (1,12; 1,48) p = 0,0003**	**0,16 (0,08; 0,25) NNT = 7 (4; 13) p = 0,0002**
	STRIDE-10	614*/710, 86,5% (83,7%; 88,9%)	528*/716, 73,7% (70,4%; 76,9%)	**1,17 (1,11; 1,24) p < 0,0001**	**0,13 (0,09; 0,17) NNT = 8 (6; 12) p < 0,0001**
	*STRIDE-6^*	126*/167, 75,4% (68,2%; 81,8%)	49*/81, 60,5% (49,0%; 71,2%)	**1,25 (1,03; 1,52) p = 0,0272**	**0,15 (0,02; 0,27) NNT = 7 (4; 41) p = 0,0189**
17F	*V116-001*	206/240, 85,8% (80,8%; 90,0%)	188/239, 78,7% (72,9%; 83,7%)	**1,09 (1,00; 1,19) p = 0,0410**	**0,07 (0,00; 0,14) NNT = 14 (8; 280) p = 0,0391**
	STRIDE-9	186*/225, 82,7% (77,1%; 87,4%)	217*/225, 69,3% (62,9%; 75,3%)	**0,86 (0,80; 0,91) p < 0,0001**	**-0,14 (-0,19;-0,08) NNH = 8 (6; 13) p < 0,0001**
	STRIDE-10	646*/710, 91,0% (88,6%; 93,0%)	570*/716, 79,6% (76,5%; 82,5%)	**1,14 (1,09; 1,19) p < 0,0001**	**0,11 (0,08; 0,15) NNT = 9 (7; 13) p < 0,0001**
	*STRIDE-6^*	140*/167, 83,8% (77,4%; 89,1%)	60*/81, 74,1% (63,1%; 83,2%)	1,13 (0,98; 1,31) p = 0,0945	0,10 (-0,01; 0,21) p = 0,0837
19A	*V116-001*	136/240, 56,7% (50,1%; 63,0%)	117/239, 49,0% (42,5%; 55,5%)	1,16 (0,98; 1,37) p = 0,0922	0,08 (-0,01; 0,17) p = 0,0899
	STRIDE-9	111*/225, 49,3% (42,6%; 56,1%)	106*/225, 47,1% (40,4%; 53,9%)	1,05 (0,86; 1,27) p = 0,6373	0,02 (-0,07; 0,11) p = 0,6371
	STRIDE-10	454*/710, 63,9% (60,3%; 67,5%)	419*/716, 58,5% (54,8%; 62,2%)	**1,09 (1,01; 1,19) p = 0,0359**	**0,05 (0,00; 0,10) NNT = 19 (10; 267) p = 0,0353**
	*STRIDE-6^*	33*/167, 19,8% (14,0%; 26,6%)	27*/81, 33,3% (23,2%; 44,7%)	**0,59 (0,38; 0,91) p = 0,0182**	**-0,14 (-0,25;-0,02) NNH = 8 (4; 61) p = 0,0255**
20A	*V116-001* (20)	199/240, 82,9% (77,5%; 87,5%)	139/239, 58,2% (51,6%; 64,5%)	**1,43 (1,26; 1,61) p < 0,0001**	**0,25 (0,17; 0,33) NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001**
	STRIDE-9	169*/225, 75,1% (68,9%; 80,6%)	134*/225, 59,6% (52,8%; 66,0%)	**1,26 (1,11; 1,44) p = 0,0005**	**0,16 (0,07; 0,24) NNT = 7 (5; 15) p = 0,0004**
	STRIDE-10	607*/710, 85,5% (82,7%; 88,0%)	525*/716, 73,3% (69,9%; 76,5%)	**1,17 (1,11; 1,23) p < 0,0001**	**0,12 (0,08; 0,16) NNT = 9 (7; 13) p < 0,0001**
	*STRIDE-6^*	139*/167, 83,2% (76,7%; 88,6%)	56*/81, 69,1% (57,9%; 78,9%)	**1,20 (1,03; 1,41) p = 0,0236**	**0,14 (0,03; 0,26) NNT = 8 (4; 40) p = 0,0167**
22F	*V116-001*	172/240, 71,7% (65,5%; 77,3%)	159/239, 66,5% (60,2%; 72,5%)	1,08 (0,96; 1,21) p = 0,2244	0,05 (-0,03; 0,13) p = 0,2229

Sero-typ	Badanie	Capvaxive n/N, % (95% CI)	PPSV23 n/N, % (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	STRIDE-9	161*/225, 71,6% (65,2%; 77,4%)	128*/225, 56,9% (50,1%; 63,5%)	**1,26 (1,09; 1,45) p = 0,0014**	**0,15 (0,06; 0,23) NNH = 7 (5; 17) p = 0,0010**
	STRIDE-10	606*/710, 85,4% (82,5%; 87,9%)	555*/716, 77,5% (74,3%; 80,5%)	**1,10 (1,05; 1,16) p = 0,0002**	**0,08 (0,04; 0,12) NNT = 13 (9; 27) p = 0,0001**
	*STRIDE-6^*	131*/167, 78,4% (71,4%; 84,4%)	53*/81, 65,4% (54,0%; 75,7%)	**1,20 (1,00; 1,43) p = 0,0448**	**0,13 (0,01; 0,25) NNT = 8 (4; 109) p = 0,0349**
33F	*V116-001*	175/240, 72,9% (66,8%; 78,4%)	189/239, 79,1% (73,4%; 84,1%)	0,92 (0,83; 1,02) p = 0,1153	-0,06 (-0,14; 0,01) p = 0,1134
	STRIDE-9	161*/225, 71,6% (65,2%; 77,4%)	165*/225, 73,3% (67,0%; 79,0%)	0,98 (0,87; 1,09) p = 0,6731	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,6729
	STRIDE-10	589*/710, 83,0% (80,0%; 85,7%)	598*/716, 83,5% (80,6%; 86,2%)	0,99 (0,95; 1,04) p = 0,7764	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7764
	*STRIDE-6^*	121*/167, 72,5% (65,0%; 79,1%)	61*/81, 75,3% (64,5%; 84,2%)	0,96 (0,82; 1,12) p = 0,6272	-0,03 (-0,14; 0,09) p = 0,6291
Serotypy unikatowe dla Capvaxive					
6A	*V116-001*	178/240, 74,2% (68,1%; 79,6%)	87/237, 36,7% (30,6%; 43,2%)	**2,04 (1,70; 2,45) p < 0,0001**	**0,38 (0,30; 0,46) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001**
	STRIDE-9	172*/225, 76,4% (70,3%; 81,8%)	103*/225, 45,8% (39,1%; 52,5%)	**1,67 (1,42; 1,96) p < 0,0001**	**0,31 (0,22; 0,39) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001**
	STRIDE-10	578*/710, 81,4% (78,3%; 84,2%)	339*/716, 47,3% (43,6%; 51,1%)	**1,72 (1,58; 1,87) p < 0,0001**	**0,34 (0,29; 0,39) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001**
	*STRIDE-6^*	60*/167, 35,9% (28,7%; 43,7%)	22*/81, 27,2% (17,9%; 38,2%)	1,32 (0,88; 1,99) p = 0,1812	0,09 (-0,03; 0,21) p = 0,1561
15A	*V116-001*	212/240, 88,3% (83,6%; 92,1%)	79/239, 33,1% (27,1%; 39,4%)	**2,67 (2,22; 3,22) p < 0,0001**	**0,55 (0,48; 0,62) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001**
	STRIDE-9	182*/225, 80,9% (75,1%; 85,8%)	62*/225, 27,6% (21,8%; 33,9%)	**2,94 (2,35; 3,66) p < 0,0001**	**0,53 (0,46; 0,61) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001**
	STRIDE-10	648*/710, 91,3% (88,9%; 93,2%)	245*/716, 34,2% (30,7%; 37,8%)	**2,67 (2,40; 2,96) p < 0,0001**	**0,57 (0,53; 0,61) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
	*STRIDE-6^*	150*/167, 89,8% (84,2%; 94,0%)	23*/81, 28,4% (18,9%; 39,5%)	**3,16 (2,23; 4,49) p < 0,0001**	**0,61 (0,51; 0,72) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
15C	*V116-001*	203/240, 84,6% (79,4%; 88,9%)	152/239, 63,6% (57,2%; 69,7%)	**1,33 (1,19; 1,48) p < 0,0001**	**0,21 (0,13; 0,29) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001**

Sero-typ	Badanie	Capvaxive n/N, % (95% CI)	PPSV23 n/N, % (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	STRIDE-9	175*/225, 77,8% (71,8%; 83,0%)	138*/225, 61,3% (54,6%; 67,7%)	**1,27 (1,12; 1,44) p = 0,0002**	**0,16 (0,08; 0,25) NNT = 7 (5; 13) p = 0,0001**
	STRIDE-10	644*/710, 90,7% (88,3%; 92,7%)	516*/716, 72,1% (68,6%; 75,3%)	**1,26 (1,20; 1,32) p < 0,0001**	**0,19 (0,15; 0,23) NNT = 6 (5; 7) p < 0,0001**
	*STRIDE-6^*	133*/166, 80,1% (73,2%; 85,9%)	52*/81, 64,2% (52,8%; 74,6%)	**1,25 (1,04; 1,49) p = 0,0155**	**0,16 (0,04; 0,28) NNT = 7 (4; 27) p = 0,0098**
16F	*V116-001*	192/240, 80,0% (74,4%; 84,9%)	22/239, 9,2% (5,9%; 13,6%)	**8,69 (5,81; 13,01) p < 0,0001**	**0,71 (0,65; 0,77) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
	STRIDE-9	181*/225, 80,4% (74,7%; 85,4%)	18*/225, 8,0% (4,8%; 12,4%)	**10,06 (6,43; 15,74) p < 0,0001**	**0,72 (0,66; 0,79) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
	STRIDE-10	595*/710, 83,8% (80,9%; 86,4%)	81*/716, 11,3% (9,1%; 13,9%)	**7,41 (6,02; 9,12) p < 0,0001**	**0,72 (0,69; 0,76) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
	*STRIDE-6^*	141*/166, 84,9% (78,6%; 90,0%)	11*/81, 13,6% (7,0%; 23,0%)	**6,25 (3,60; 10,87) p < 0,0001**	**0,71 (0,62; 0,81) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
23A	*V116-001*	205/240, 85,4% (80,3%; 89,6%)	69/239, 28,9% (23,2%; 35,1%)	**2,96 (2,41; 3,63) p < 0,0001**	**0,57 (0,49; 0,64) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001**
	STRIDE-9	173*/225, 76,9% (70,8%; 82,2%)	33*/225, 14,7% (10,3%; 20,0%)	**5,24 (3,79; 7,24) p < 0,0001**	**0,62 (0,55; 0,69) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
	STRIDE-10	610*/710, 85,9% (83,1%; 88,4%)	214*/716, 29,9% (26,6%; 33,4%)	**2,87 (2,56; 3,23) p < 0,0001**	**0,56 (0,52; 0,60) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
	*STRIDE-6^*	144*/166, 86,7% (80,6%; 91,5%)	17*/81, 21,0% (12,7%; 31,5%)	**4,13 (2,70; 6,33) p < 0,0001**	**0,66 (0,56; 0,76) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
23B	*V116-001*	187/240, 77,9% (72,1%; 83,0%)	72/239, 30,1% (24,4%; 36,4%)	**2,59 (2,11; 3,17) p < 0,0001**	**0,48 (0,40; 0,56) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001**
	STRIDE-9	164*/225, 72,9% (66,6%; 78,6%)	80*/225, 35,6% (29,3%; 42,2%)	**2,05 (1,69; 2,49) p < 0,0001**	**0,37 (0,29; 0,46) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001**
	STRIDE-10	560*/710, 78,9% (75,7%; 81,8%)	237*/716, 33,1% (29,7%; 36,7%)	**2,38 (2,13; 2,66) p < 0,0001**	**0,46 (0,41; 0,50) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001**
	*STRIDE-6^*	101*/167, 60,5% (52,6%; 67,9%)	17*/81, 21,0% (12,7%; 31,5%)	**2,88 (1,86; 4,47) p < 0,0001**	**0,39 (0,28; 0,51) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001**

Sero-typ	Badanie	Capvaxive n/N, % (95% CI)	PPSV23 n/N, % (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
24F	*V116-001*	204/240, 85,0% (79,8%; 89,3%)	2/239, 0,8% (0,1%; 3,0%)	**101,58 (25,53; 404,20) p < 0,0001**	**0,84 (0,80; 0,89) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
	STRIDE-9	197*/225, 87,6% (82,5%; 91,6%)	0*/225, 0,0% (0,0%; 1,6%)	**395,00 (24,77; 6298,51) p < 0,0001**	**0,88 (0,83; 0,92) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
	STRIDE-10	626*/710, 88,2% (85,5%; 90,4%)	12*/716, 1,7% (0,9%; 2,9%)	**52,61 (30,00; 92,25) p < 0,0001**	**0,86 (0,84; 0,89) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
	*STRIDE-6^*	147*/167, 88,0% 82,1%; 92,5%(	0*/81, 0,0% (0,0%; 4,5%)	**143,99 (9,08; 2283,92) p = 0,0004**	**0,88 (0,83; 0,93) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
31	*V116-001*	205/240, 85,4% (80,3%; 89,6%)	29/239, 12,1% (8,3%; 17,0%)	**7,04 (4,98; 9,94) p < 0,0001**	**0,73 (0,67; 0,79) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
	STRIDE-9	170*/225, 75,6% (69,4%; 81,0%)	17*/225, 7,6% (4,5%; 11,8%)	**10,00 (6,29; 15,89) p < 0,0001**	**0,68 (0,61; 0,75) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
	STRIDE-10	582*/710, 82,0% (78,9%; 84,7%)	83*/716, 11,6% (9,3%; 14,2%)	**7,07 (5,76; 8,68) p < 0,0001**	**0,70 (0,67; 0,74) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
	*STRIDE-6^*	141*/167, 84,4% (78,0%; 89,6%)	9*/81, 11,1% (5,2%; 20,0%)	**7,60 (4,09; 14,12) p < 0,0001**	**0,73 (0,65; 0,82) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
35B	*V116-001*	210/240, 87,5% (82,6%; 91,4%)	2/239, 0,8% (0,1%; 3,0%)	**104,56 (26,28; 416,01) p < 0,0001**	**0,87 (0,82; 0,91) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
	STRIDE-9	189*/225, 84,0% (78,5%; 88,5%)	20*/225, 0,9% (0,1%; 3,2%)	**9,45 (6,20; 14,41) p < 0,0001**	**0,75 (0,69; 0,81) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
	STRIDE-10	604*/710, 85,1% (82,2%; 87,6%)	15*/716, 2,1% (1,2%; 3,4%)	**40,61 (24,59; 67,06) p < 0,0001**	**0,83 (0,80; 0,86) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
	*STRIDE-6^*	138*/167, 82,6% (76,0%; 88,1%)	0*/81, 0,0% (0,0%; 4,5%)	**135,20 (8,52; 2145,22) p = 0,0005**	**0,83 (0,77; 0,89) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
Serotypy związane z reakcją krzyżową (*cross-reactive*)					
6C	*V116-001*	127/234, 54,3% (47,7%; 60,8%)	30/239, 12,6% (8,6%; 17,4%)	0,00 (3,03; 6,16) p = 0,0000	**0,42 (0,34; 0,49) p = 0,0000**
	STRIDE-9	67*/225, 29,8% (23,9%; 36,2%)	9*/225, 6,7% (3,8%; 10,8%)	0,00 (3,81; 14,56) p = 0,0000	**0,26 (0,19; 0,32) p = 0,0000**
15B	*V116-001*	166/240, 69,2% (62,9%; 74,9%)	172/239, 72,0% (65,8%; 77,6%)	0,00 (0,86; 1,08) p = 0,5016	-0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,5012
	STRIDE-9	136*/225, 60,4% (53,7%; 66,9%)	147*/225, 65,3% (58,7%; 71,5%)	0,00 (0,80; 1,07) p = 0,2838	-0,05 (-0,14; 0,04) p = 0,2825

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ osoby wcześniej szczepione.

Capvaxive® (21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom)	w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65 r.ż. w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*

5.4.2.2.2 Capvaxive vs PCV20

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na temat odsetka chorych, u których stwierdzono ≥4-krotny wzrost odpowiedzi IgG w badaniu *STRIDE-3*. W większości przypadków dla serotypów powtarzających się w obu analizowanych szczepionkach nie stwierdzono istotnych różnic w częstości uzyskiwania takiej odpowiedzi bądź prawdopodobieństwo jest uzyskania było istotnie większe (dla serotypów 3, 8, 11A i 33F). Tylko dla serotypu 6A i 19A ≥4-krotny wzrost odpowiedzi IgG był istotnie częstszy po szczepieniu PCV20. Natomiast dla serotypów unikatowych dla szczepionki Capvaxive prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi było dla każdego z nich znamiennie, około 1-58 razy większe w odniesieniu do PCV20.

Tabela 34. Co najmniej 4-krotny wzrost stężenia przeciwciał IgG; Capvaxive vs PCV20; badanie *STRIDE-3*.

Serotyp	Capvaxive, n, % (95% CI)	PCV20 n, % (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Serotypy wspólne Capvaxive i PCV20				
3	622/1101, 65,5% (53,5%; 59,4%)	441/1076, 41,0% (38,0%; 44,0%)	**1,38 (1,26; 1,51) p < 0,0001**	**0,16 (0,11; 0,20) NNT = 7 (6; 9) p < 0,0001**
6A	802/1097, 73,1% (70,4%; 75,7%)	852/1069, 79,7% (77,2%; 82,1%)	**0,92 (0,88; 0,96) p = 0,0003**	**-0,07 (-0,10;-0,03) NNH = 16 (10; 34) p = 0,0003**
7F	838/1097, 76,4% (73,8%; 78,9%)	816/1076,75,8% (73,2%; 78,4%)	1,01 (0,96; 1,06) p = 0,7622	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7621
8	835/1102, 75,8% (73,1%; 78,3%)	728/1074, 67,8% (64,9%; 70,6%)	**1,12 (1,06; 1,18) p < 0,0001**	**0,08 (0,04; 0,12) NNT = 13 (9; 24) p < 0,0001**
10A	882/1099, 80,3% (77,8%; 82,6%)	877/1070, 82,0% (79,5%; 84,2%)	0,98 (0,94; 1,02) p = 0,3096	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3095
11A	779/1095, 71,1% (68,4%; 73,8%)	672/1071, 62,7% (59,8%; 65,6%)	**1,13 (1,07; 1,20) p < 0,0001**	**0,08 (0,04; 0,12) NNT = 12 (9; 23) p < 0,0001**
12F	816/1100, 74,2% (71,5%; 76,7%)	766/1073, 71,4% (68,6%; 74,1%)	1,04 (0,99; 1,09) p = 0,1440	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1434
19A	610/1098, 55,6% (52,6%; 58,5%)	695/1070, 65,0% (62,0%; 67,8%)	**0,86 (0,80; 0,92) p < 0,0001**	**-0,09 (-0,13;-0,05) NNH = 11 (8; 19) p < 0,0001**
22F	844/1099, 76,8% (74,2%; 79,3%)	845/1076, 78,5% (76,0%; 81,0%)	0,98 (0,93; 1,02) p = 0,3315	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3313
33F	785/1097, 71,6% (68,8%; 74,2%)	712/1067, 66,7% (63,8%; 69,6%)	**1,07 (1,01; 1,13) p = 0,0153**	**0,05 (0,01; 0,09) NNT = 21 (12; 107) p = 0,0149**

Serotyp	Capvaxive, n, % (95% CI)	PCV20 n, % (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Serotypy unikatowe dla Capvaxive				
9N	855/1098, 77,9% (75,3%; 80,3%)	316/1074, 29,4% (26,7%; 32,2%)	**2,65 (2,40; 2,92) p < 0,0001**	**0,48 (0,45; 0,52) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001**
15A	932/1087, 85,7% (83,5%; 87,8%)	400/1061, 37,7% (34,8%; 40,7%)	**2,27 (2,10; 2,47) p < 0,0001**	**0,48 (0,44; 0,52) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001**
15C	891/1095, 81,4% (78,9%; 83,6%)	677/1071, 63,2% (60,2%; 66,1%)	**1,29 (1,22; 1,36) p < 0,0001**	**0,18 (0,14; 0,22) NNT = 6 (5; 7) p < 0,0001**
16F	887/1090, 81,4% (78,9%; 83,6%)	127/1074, 11,8% (10,0%; 13,9%)	**6,88 (5,83; 8,12) p < 0,0001**	**0,70 (0,67; 0,73) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
17F	928/1098, 84,5% (82,2%; 86,6%)	46/1076, 4,3% (3,1%; 5,7%)	**19,77 (14,88; 26,26) p < 0,0001**	**0,80 (0,78; 0,83) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
20A	820/1097, 74,7% (72,1%; 77,3%)	14/1077, 1,3% (0,7%; 2,2%)	**57,50 (34,13; 96,87) p < 0,0001**	**0,73 (0,71; 0,76) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
23A	933/1091, 85,5% (83,3%; 87,6%)	316/1074, 29,4% (26,7%; 32,2%)	**2,91 (2,64; 3,20) p < 0,0001**	**0,56 (0,53; 0,60) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
23B	832/1094, 76,1% (73,4%; 78,6%)	454/1075, 42,2% (39,3%; 45,2%)	**1,80 (1,67; 1,95) p < 0,0001**	**0,34 (0,30; 0,38) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001**
24F	918/1093, 84,0% (81,7%; 86,1%)	25/1077, 2,3% (1,5%; 3,4%)	**36,18 (24,54; 53,35) p < 0,0001**	**0,82 (0,79; 0,84) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
31	887/1094, 81,1% (78,6%; 83,4%)	42/1075, 3,9% (2,8%; 5,2%)	**20,75 (15,41; 27,95) p < 0,0001**	**0,77 (0,75; 0,80) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**
35B	906/1090, 83,1% (80,8%; 85,2%)	35/1075, 3,3% (2,3%; 4,5%)	**25,53 (18,41; 35,40) p < 0,0001**	**0,80 (0,77; 0,82) NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001**

5.4.2.2.3 Capvaxive vs PCV15

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na temat odsetka chorych, u których stwierdzono ≥4-krotny wzrost odpowiedzi IgG w badaniu *STRIDE-6*. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości uzyskiwania takiej odpowiedzi dla większości serotypów podobnych między analizowanymi szczepionkami (z wyjątkiem serotypu 19A, która była istotnie częstsza po szczepieniu PCV15), natomiast dla serotypów unikatowych dla szczepionki Capvaxive prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi było istotnie, około 4-201 razy większe w odniesieniu do PCV15.

Tabela 35. Co najmniej 4-krotny wzrost stężenia przeciwciał IgG; Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6*.

Serotyp	Capvaxive, n/N, % (95% CI)	PCV15 n/N, % (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Serotypy wspólne Capvaxive i PCV15				
3	94*/220, 42,7% (36,1%; 49,6%)	43*/117, 36,8% (28,0%; 46,2%)	1,16 (0,88; 1,54) p = 0,2963	0,06 (-0,05; 0,17) p = 0,2831
6A	123*/219, 56,2% (49,3%; 62,8%)	76*/117, 65,0% (55,6%; 73,5%)	0,86 (0,72; 1,03) p = 0,1077	-0,09 (-0,20; 0,02) p = 0,1125
7F	76*/219, 34,7% (28,5%; 41,4%)	35*/117, 29,9% (21,8%; 39,1%)	1,16 (0,83; 1,62) p = 0,3801	0,05 (-0,06; 0,15) p = 0,3677
19A	54*/219, 24,7% (19,1%; 30,9%)	44*/117, 37,6% (28,8%; 47,0%)	**0,66 (0,47; 0,91) p = 0,0118**	**-0,13 (-0,23;-0,02) NNH = 8 (5; 41) p = 0,0153**
22F	86*/219, 39,3% (32,8%; 46,1%)	41*/117, 35,0% (26,5%; 44,4%)	1,12 (0,83; 1,51) p = 0,4518	0,04 (-0,07; 0,15) p = 0,4429
33F	42*/220, 19,1% (14,1%; 24,9%)	15*/117, 12,8% (7,4%; 20,3%)	1,49 (0,86; 2,57) p = 0,1523	0,06 (-0,02; 0,14) p = 0,1235
Serotypy unikatowe dla Capvaxive				
8	65*/220, 29,5% (23,6%; 36,0%)	1*/117, 0,9% (0,0%; 4,7%)	**34,57 (4,86; 245,95) p = 0,0004**	**0,29 (0,22; 0,35) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001**
9N	69*/217, 31,8% (25,7%; 38,4%)	9*/117, 7,7% (3,6%; 14,1%)	**4,13 (2,14; 7,98) p < 0,0001**	**0,24 (0,16; 0,32) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001**
10A	100*/220, 45,5% (38,7%; 52,3%)	1*/117, 0,9% (0,0%; 4,7%)	**53,18 (7,51; 376,40) p < 0,0001**	**0,45 (0,38; 0,51) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001**
11A	96*/219, 43,8% (37,2%; 50,7%)	0*/117, 0,0% (0,0%; 3,1%)	**103,52 (6,49; 1651,95) p = 0,0010**	**0,44 (0,37; 0,50) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001**
12F	98*/220, 44,5% (37,9%; 51,4%)	3*/117, 2,6% (0,5%; 7,3%)	**17,45 (5,66; 53,84) p < 0,0001**	**0,42 (0,35; 0,49) NNT = 3 (3; 3) p < 0,0001**

Serotyp	Capvaxive, n/N, % (95% CI)	PCV15 n/N, % (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
15A	162*/220, 73,6% (67,3%; 79,3%)	1*/117, 0,9% (0,0%; 4,7%)	**86,15 (12,22; 607,48)** **p < 0,0001**	**0,73 (0,67; 0,79)** **NNT = 2 (2; 2)** **p < 0,0001**
15C	126*/219, 57,5% (50,7%; 64,2%)	4*/117, 3,4% (0,9%; 8,5%)	**16,83 (6,38; 44,38)** **p < 0,0001**	**0,54 (0,47; 0,61)** **NNT = 2 (2; 3)** **p < 0,0001**
16F	180*/219, 82,1% (76,4%; 87,0%)	3*/117, 2,6% (0,5%; 7,3%)	**32,05 (10,47; 98,11)** **p < 0,0001**	**0,80 (0,74; 0,85)** **NNT = 2 (2; 2)** **p < 0,0001**
17F	107*/219, 48,9% (42,1%; 55,7%)	2*/117, 1,7% (0,2%; 6,0%)	**28,58 (7,19; 113,69)** **p < 0,0001**	**0,47 (0,40; 0,54)** **NNT = 3 (2; 3)** **p < 0,0001**
20A	80*/219, 36,5% (30,1%; 43,3%)	10*/117, 0,9% (0,0%; 4,7%)	**4,27 (2,30; 7,93)** **p < 0,0001**	**0,28 (0,20; 0,36)** **NNT = 4 (3; 6)** **p < 0,0001**
23A	170*/219, 77,6% (71,5%; 83,0%)	20*/117, 17,1% (10,8%; 25,2%)	**4,54 (3,03; 6,81)** **p < 0,0001**	**0,61 (0,52; 0,69)** **NNT = 2 (2; 2)** **p < 0,0001**
23B	142*/219, 64,8% (58,1%; 71,2%)	31*/117, 26,5% (18,8%; 35,5%)	**2,45 (1,78; 3,36)** **p < 0,0001**	**0,38 (0,28; 0,49)** **NNT = 3 (3; 4)** **p < 0,0001**
24F	187*/219, 85,4% (80,0%; 89,8%)	0*/117, 0,0% (0,0%; 3,1%)	**201,14 (12,65; 3198,57)** **p = 0,0002**	**0,85 (0,81; 0,90)** **NNT = 2 (2; 2)** **p < 0,0001**
31	173*/217, 79,7% (73,8%; 84,9%)	3*/117, 2,6% (0,5%; 7,3%)	**31,09 (10,15; 95,20)** **p < 0,0001**	**0,77 (0,71; 0,83)** **NNT = 2 (2; 2)** **p < 0,0001**
35B	183*/218, 83,9% (78,4%; 88,6%)	0*/117, 0,0% (0,0%; 3,1%)	**197,74 (12,43; 3144,84)** **p = 0,0002**	**0,84 (0,79; 0,89)** **NNT = 2 (2; 2)** **p < 0,0001**

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.4.3 Dodatkowa ocena immunogenności Capvaxive w badaniu *STRIDE-6*

W próbie *STRIDE-6* poza porównaniem Capvaxive z PPSV23 (po szczepieniu PCV13 ≥1 rok wcześniej) i Capvaxive z PCV15 (po szczepieniu PPSV23 ≥1 rok wcześniej) wyróżniono jeszcze grupę, która otrzymywała Capvaxive (kohorta 3 badania), a ≥1 rok wcześniej była szczepiona PCV13+PPSV23, PCV15+PPSV23, PCV15, PCV20 lub PPSV23+PCV13. Informacje na temat immunogenności szczepionki Capvaxive z tej grupy przedstawiono w rozdziałach poniżej.

5.4.3.1 Aktywność opsonofagocytarna (OPA)

5.4.3.1.1 Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych miana po szczepieniu między szczepionkami (GMTR)

Informacje na temat tego punktu końcowego z kohorty 3 badania *STRIDE-6* podsumowuje poniższa tabela. Odnotowane wyniki wskazują na immunogenność szczepionki Capvaxive i są zgodne z rezultatami dotyczącymi analizowanej szczepionki odnotowanymi w pozostałych zestawieniach tej próby – zarówno w populacji ogólnej, jak i pacjentów w wieku ≥65 lat.

Tabela 36. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych miana po szczepieniu między szczepionkami (GMTR); Capvaxive (kohorta 3); badanie *STRIDE-6*.

Serotyp	GMT 30 Capvaxive (95% CI)
Populacja ogólna, N=105	
3	318,3 (250,0; 405,3)
6A	2097,3 (1693,4; 2597,6)
7F	2051,3 (1630,2; 2581,0)
8	1486,8 (1230,5; 1796,6)
9N	4054,5 (3389,4; 4850,2)
10A	2564,0 (1959,1; 3355,6)
11A	2373,0 (1905,4; 2955,4)
12F	1235,3 (948,3; 1609,2)
15A	4328,6 (3378,7; 5545,7)
15C	2191,9 (1573,2; 3053,9)
16F	2477,0 (1887,2; 3251,2)

Serotyp	GMT 30 Capvaxive (95% CI)
17F	3836,7 (3063,4; 4805,1)
19A	1533,8 (1272,4; 1848,9)
20A	2433,4 (1880,5; 3148,9)
22F	1913,5 (1453,5; 2519,0)
23A	3967,2 (2764,8; 5692,7)
23B	844,0 (608,2; 1171,4)
24F	2041,5 (1500,8; 2777,1)
31	3285,5 (2485,0; 4343,8)
33F	4654,3 (3532,1; 6133,1)
35B	5836,8 (4693,6; 7258,6)
Pacjenci w wieku ≥65 lat, N=88	
3	362,4 (277,7; 472,9)
6A	2070,8 (1644,5; 2607,6)
7F	2075 (1589,0; 2709,7)
8	1485,9 (1215,5; 1816,5)
9N	4062,9 (3342,3; 4938,8)
10A	2768,8 (2148,0; 3569,0)
11A	2356,3 (1867,4; 2973,1)
12F	1219,3 (911,3; 1631,4)
15A	4429,8 (3372,9; 5817,8)
15C	2237,4 (1528,3; 3275,4)
16F	2595 (1991,1; 3382,1)
17F	4055,7 (3163,8; 5198,9)
19A	1610,9 (1311,0; 1979,4)
20A	2863 (2197,9; 3729,4)
22F	1918,1 (1398,4; 2631,0)
23A	4173,4 (2856,6; 6097,1)
23B	876,7 (610,2; 1259,6)
24F	2315,6 (1710,8; 3134,3)
31	3599,7 (2653,0; 4884,1)
33F	4571,8 (3338,5; 6260,7)
35B	5904,3 (4606,9; 7567,1)

5.4.3.1.1 Krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMFR)

Informacje na temat tego punktu końcowego z kohorty 3 badania *STRIDE-6* podsumowuje poniższa tabela. Odnotowane wyniki wskazują na immunogenność szczepionki Capvaxive i są zgodne z rezultatami dotyczącymi analizowanej szczepionki odnotowanymi w pozostałych zestawieniach tej próby.

Tabela 37. Krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMFR) dla odpowiedzi OPA; Capvaxive (kohorta 3); badanie *STRIDE-6*.

Serotyp	GMT w dniu 1. (95% CI)	GMT w dniu 30. (95% CI)	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI)
3	49,1 (36,6; 65,7), N=91	318,3 (250,0; 405,3), N=85	5,0 (3,6; 7,0), N=76
6A	398,6 (287,7; 552,3), N=99	2097,3 (1693,4; 2597,6), N=93	5,5 (4,1; 7,4), N=89
7F	469,0 (336,4; 653,9), N=101	2051,3 (1630,2; 2581,0), N=96	3,9 (2,9; 5,3), N=92
8	349,3 (239,2; 510,0), N=103	1486,8 (1230,5; 1796,6), N=98	3,8 (2,7; 5,3), N=96
9N	1163,7 (898,2; 1507,8), N=102	4054,5 (3389,4; 4850,2), N=98	3,5 (2,7; 4,5), N=87
10A	475,4 (321,8; 702,5), N=102	2564,0 (1959,1; 3355,6), N=96	4,7 (3,4; 6,5), N=93
11A	225,6 (146,7; 346,8), N=100	2373,0 (1905,4; 2955,4), N=87	9,5 (6,2; 14,4), N=83
12F	64,2 (41,6; 99,0), N=98	1235,3 (948,3; 1609,2), N=99	13,7 (9,0; 20,8), N=93
15A	609,2 (408,6; 908,4), N=77	4328,6 (3378,7; 5545,7), N=86	7,2 (4,6; 11,2), N=62
15C	160,4 (105,3; 244,4), N=98	2191,9 (1573,2; 3053,9), N=89	11,6 (8,1; 16,4), N=82
16F	290,8 (225,5; 375,1), N=102	2477,0 (1887,2; 3251,2), N=89	7,2 (5,5; 9,6), N=86
17F	650,2 (465,1; 908,8), N=101	3836,7 (3063,4; 4805,1), N=82	6,5 (4,6; 9,3), N=79
19A	628,7 (471,0; 839,2), N=100	1533,8 (1272,4; 1848,9), N=93	2,5 (1,8; 3,3), N=90
20A	558,5 (395,1; 789,4), N=98	2433,4 (1880,5; 3148,9), N=88	4,4 (3,1; 6,1), N=81
22F	218,1 (140,4; 338,8), N=98	1913,5 (1453,5; 2519,0), N=99	7,5 (4,9; 11,4), N=94
23A	206,9 (126,7; 337,6), N=77	3967,2 (2764,8; 5692,7), N=86	16,3 (10,3; 25,7), N=65
23B	22,2 (15,5; 31,6), N=102	844,0 (608,2; 1171,4), N=97	26,1 (17,5; 38,9), N=94
24F	35,8 (24,6; 52,3), N=96	2041,5 (1500,8; 2777,1), N=90	39,5 (27,4; 56,9), N=82
31	89,0 (57,8; 137,0), N=97	3285,5 (2485,0; 4343,8), N=90	30,5 (19,1; 48,6), N=84
33F	1770,5 (1323,7; 2368,2), N=99	4654,3 (3532,1; 6133,1), N=88	2,7 (2,0; 3,7), N=85
35B	943,7 (693,1; 1285,0), N=99	5836,8 (4693,6; 7258,6), N=90	5,7 (4,2; 7,9), N=85

5.4.3.1.1 Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał

Dane na temat tego punktu końcowego z kohorty 3 badania *STRIDE-6* zebrano w tabeli przedstawionej poniżej. Odnotowane wyniki wskazują na immunogenność szczepionki Capvaxive i są zgodne z rezultatami dotyczącymi analizowanej szczepionki odnotowanymi w pozostałych zestawieniach tej próby.

Tabela 38. Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał w OPA; Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6*.

Serotyp	Capvaxive n/N, % (95% CI)
3	37*/76, 48,7% (37,0; 60,4%)
6A	50*/89, 56,2% (45,3%; 66,7%)
7F	35*/92, 38,0% (28,1%; 48,8%)
8	33*/96, 34,4% (25,0%; 44,8%)
9N	34*/87, 39,1% (28,8%; 50,1%)
10A	46*/93, 49,5% (38,9%; 60,0%)
11A	49*/83, 59,0% (47,7%; 69,7%)
12F	56*/93, 60,2% (49,5%; 70,2%)
15A	37*/62, 59,7% (46,4%; 71,9%)
15C	59*/82, 72,0% (60,9%; 81,3%)
16F	61*/86, 70,9% (60,1%; 80,2%)
17F	43*/79, 54,4% (42,8%; 65,7%)
19A	27*/90, 30,0% (20,8%; 40,6%)
20A	38*/81, 46,9% (35,7%; 58,3%)
22F	47*/94, 50,0% (39,5%; 60,5%)
23A	52*/65, 80,0% (68,2%; 88,9%)
23B	76*/94, 80,9% (71,4%; 88,2%)
24F	73*/82, 89,0% (80,2%; 94,9%)
31	69*/84, 82,1% (72,3%; 89,6%)
33F	25*/85, 29,4% (20,0%; 40,3%)
35B	49*/85, 57,6% (46,4%; 68,3%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.4.3.2 Stężenia immunoglobulin G (IgG)

5.4.3.2.1 Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych stężenia po szczepieniu między szczepionkami (GMCR)

Dane na temat tego punktu końcowego z kohorty 3 badania *STRIDE-6* zebrano w tabeli przedstawionej poniżej. Odnotowane wyniki wskazują na immunogenność szczepionki Capvaxive i są zgodne z rezultatami dotyczącymi analizowanej szczepionki odnotowanymi w pozostałych zestawieniach tej próby.

Tabela 39. Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych stężenia po szczepieniu między szczepionkami (GMCR); Capvaxive (kohorta 3); badanie *STRIDE-6*.

Serotyp	GMC 30 Capvaxive (95% CI)
Populacja ogólna, N=105	
3	0,85 (0,70; 1,03)
6A	5,48 (4,27; 7,03)
7F	5,07 (4,12; 6,23)
8	7,48 (5,87; 9,53)
9N	4,15 (3,23; 5,34)
10A	10,03 (7,21; 13,98)
11A	4,78 (3,79; 6,03)
12F	0,96 (0,70; 1,31)
15A	11,16 (7,91; 15,75)
15C	6,51 (4,72; 8,99)
16F	2,46 (1,78; 3,41)
17F	9,92 (7,86; 12,53)
19A	8,06 (6,50; 9,98)
20A	12,16 (8,99; 16,46)
22F	3,08 (2,36; 4,01)
23A	4,25 (2,88; 6,26)
23B	5,05 (3,90; 6,54)
24F	6,12 (3,84; 9,75)
31	3,66 (2,64; 5,08)
33F	9,66 (7,53; 12,40)
35B	18,15 (13,61; 24,21)

5.4.3.2.2 Krotność wzrostu średniej geometrycznej stężenia przeciwciał IgG (GMFR)

Dane na temat tego punktu końcowego z kohorty 3 badania *STRIDE-6* zebrano w tabeli przedstawionej poniżej. Odnotowane wyniki wskazują na immunogenność szczepionki Capvaxive i są zgodne z rezultatami dotyczącymi analizowanej szczepionki odnotowanymi w pozostałych zestawieniach tej próby.

Tabela 40. Krotność wzrostu średniej geometrycznej stężenia przeciwciał IgG (GMFR); Capvaxive (kohorta 3); badanie *STRIDE-6*.

Serotyp	GMT w dniu 1. (95% CI), N=105	GMT w dniu 30. (95% CI), N=99	GMFR (od dnia 1. do dnia 30.) (95% CI), N=99
3	0,29 (0,23; 0,36)	0,85 (0,70; 1,03)	2,9 (2,3; 3,5)
6A	1,19 (0,90; 1,58)	5,48 (4,27; 7,03)	4,4 (3,4; 5,7)
7F	1,5 (1,12; 2,02)	5,07 (4,12; 6,23)	3,2 (2,6; 4,0)
8	3,17 (2,38; 4,22)	7,48 (5,87; 9,53)	2,3 (1,9; 2,8)
9N	1,31 (1,00; 1,72)	4,15 (3,23; 5,34)	3,2 (2,6; 3,9)
10A	2,36 (1,66; 3,36)	10,03 (7,21; 13,98)	4,2 (3,1; 5,5)
11A	1,35 (1,06; 1,72)	4,78 (3,79; 6,03)	3,5 (2,7; 4,3)
12F	0,25 (0,18; 0,35)	0,96 (0,70; 1,31)	3,5 (2,7; 4,5)
15A	0,66 (0,49; 0,90)	11,16 (7,91; 15,75)	16,6 (12,0; 22,9)
15C	1,01 (0,73; 1,40)	6,51 (4,72; 8,99)	6,4 (5,0; 8,1)
16F	0,19 (0,15; 0,24)	2,46 (1,78; 3,41)	11,9 (9,2; 15,4)
17F	2,57 (1,97; 3,36)	9,92 (7,86; 12,53)	3,8 (2,9; 5,0)
19A	3,93 (3,07; 5,02)	8,06 (6,50; 9,98)	2 (1,7; 2,4)
20A	3,31 (2,45; 4,47)	12,16 (8,99; 16,46)	3,7 (2,9; 4,8)
22F	0,84 (0,60; 1,18)	3,08 (2,36; 4,01)	3,5 (2,7; 4,6)
23A	0,32 (0,23; 0,44)	4,25 (2,88; 6,26)	13,1 (9,6; 17,7)
23B	0,67 (0,51; 0,88)	5,05 (3,90; 6,54)	7,3 (5,4; 9,7)
24F	0,24 (0,18; 0,32)	6,12 (3,84; 9,75)	24,4 (17,1; 34,9)
31	0,26 (0,19; 0,34)	3,66 (2,64; 5,08)	13 (9,9; 17,0)
33F	3,95 (2,94; 5,32)	9,66 (7,53; 12,40)	2,4 (1,9; 3,0)
35B	1,15 (0,91; 1,46)	18,15 (13,61; 24,21)	15,7 (11,9; 20,8)

5.4.3.2.3 Co najmniej 4-krotny wzrost stężenia przeciwciał IgG

Dane na temat tego punktu końcowego z kohorty 3 badania *STRIDE-6* zebrano w tabeli przedstawionej poniżej. Odnotowane wyniki wskazują na immunogenność szczepionki Capvaxive i są zgodne z rezultatami dotyczącymi analizowanej szczepionki odnotowanymi w pozostałych zestawieniach tej próby.

Tabela 41. Co najmniej 4-krotny wzrost stężenia przeciwciał IgG; Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6*.

Serotyp	Capvaxive n/N, % (95% CI)
3	35*/99, 35,4% (26,0%; 45,6%)
6A	45*/99, 45,5% (35,4%; 55,8%)

Serotyp	Capvaxive n/N, % (95% CI)
7F	37*/99, 37,4% (27,9%; 47,7%)
8	26*/99, 26,3% (17,9%; 36,1%)
9N	36*/99, 36,4% (26,9%; 46,6%)
10A	46*/99, 46,5% (36,4%; 56,8%)
11A	43*/99, 43,4% (33,5%; 53,8%)
12F	39*/99, 39,4% (29,7%; 49,7%)
15A	77*/99, 77,8% (68,3%; 85,5%)
15C	66*/99, 66,7% (56,5%; 75,8%)
16F	77*/99, 77,8% (68,3%; 85,5%)
17F	44*/99, 44,4% (34,5%; 54,8%)
19A	19*/99, 19,2% (12,0%; 28,3%)
20A	49*/99, 49,5% (39,3%; 59,7%)
22F	43*/99, 43,4% (33,5%; 53,8%)
23A	77*/99, 77,8% (68,3%; 85,5%)
23B	64*/99, 64,6% (54,4%; 74,0%)
24F	83*/99, 83,8% (75,1%; 90,5%)
31	80*/99, 80,8% (71,7%; 88,0%)
33F	27*/99, 27,3% (18,8%; 37,1%)
35B	84*/99, 84,8% (76,2%; 91,3%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5 Bezpieczeństwo

Informacje dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowanych szczepionek odnaleziono we wszystkich badaniach włączonych do opisu. Gdzie nie zaznaczono inaczej, dane pochodzą z publikacji pełnotekstowych do poszczególnych prób. Graficzne wyniki wykonanych metaanaliz dotyczące zestawienia tolerancji Capvaxive i PPSV23 z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* zamieszczono w załączniku do niniejszego raportu.

5.5.1 Capvaxive vs PPSV23

5.5.1.1 AEs ogółem

Dane na temat porównania tolerancji szczepionki Capvaxive vs PPSV23 odnaleziono w próbach *V116-001* (faza II), *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*. W większości przypadków nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi szczepionkami, z wyjątkiem istotniej mniejszej częstości występowania jakichkolwiek AEs w badaniu *STRIDE-6* (RR = 0,80 [95% CI: 0,65; 0,99), NNT = 8 [95% CI: 4; 203], p = 0,0378) oraz znamiennie większego ryzyka pojawienia się jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji w badaniach *V116-001* i *STRIDE-10* (odpowiednio RR = 1,26 [95% CI: 1,04; 1,52), NNH = 8 [95% CI: 4; 203], p = 0,0378 i RR = 0,80 [95% CI: 0,65; 0,99), NNH = 8 [95% CI: 4; 203], p = 0,0378), jakichkolwiek AEs związanych z podaną szczepionką w badaniach *V116-001* i *STRIDE-10* (odpowiednio RR = 1,22 [95% CI: 1,04; 1,42), NNH = 10 [95% CI: 6; 41], p = 0,0129 i RR = 1,12 [95% CI: 1,01; 1,24), NNH = 18 [95% CI: 10; 170], p = 0,0293) oraz jakichkolwiek zdarzeń w miejscu iniekcji, związanych z podaną szczepionką w badaniach *V116-001* i *STRIDE-10* (odpowiednio RR = 1,26 [95% CI: 1,04; 1,52), NNH = 10 [95% CI: 6; 50], p = 0,0171 i RR = 1,20 [95% CI: 1,06; 1,35), NNH = 14 [95% CI: 8; 40], p = 0,0034). W żadnej z prób nie stwierdzono ani jednego przypadku jakichkolwiek ciężkich AEs związanych z podaną szczepionką.

Przeprowadzone metaanalizy z wykorzystaniem danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* wskazały na brak istotnych różnic między analizowanymi szczepionkami odnośnie wszystkich rozpatrywanych kategorii zdarzeń niepożądanych ogółem.

Tabela 42. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych ogółem; Capvaxive vs PPSV23; badanie *V116-001* (faza II), *STRIDE-6* (kohorta 2), *STRIDE-9* i *STRIDE-10*.

Badanie	Capvaxive n/N (%)	PPSV23 n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiekolwiek AEs				
V116-001 (faza II)	169/254 (67%)	151/254 (59%)	1,12 (0,98; 1,28) p = 0,0992	0,07 (-0,01; 0,15) p = 0,0972
*STRIDE-9^^*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
STRIDE-10	451/739 (61,0%)	421/741 (56,8%)	1,07 (0,99; 1,17) p = 0,0999	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,0992
Metaanaliza badań	RR = 1,05 (95% CI: 0,98; 1,13), p = 0,1467, RD = 0,03 (95% CI:-0,01; 0,07), p = 0,1455; wynik metaanalizy fixed, p = 0,1204, I^2 = 52,8%			
STRIDE-6	92/174 (52,9%, 95% CI: 45,2%; 60,5%)	56/85 (65,9%, 95% CI: 54,8%; 75,8%)	**0,80 (0,65; 0,99) p = 0,0378**	**-0,13 (-0,26; 0,00) NNT = 8 (4; 203) p = 0,0416**
Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji				
V116-001 (faza II)	131/254 (52%)	104/254 (41%)	**1,26 (1,04; 1,52) p = 0,0171**	**0,11 (0,02; 0,19) NNH = 10 (6; 50) p = 0,0157**
*STRIDE-9^^*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
STRIDE-10	336/739 (45,5%)	280/741 (37,8%)	**1,20 (1,07; 1,36) p = 0,0028**	**0,08 (0,03; 0,13) NNH = 14 (8; 38) p = 0,0026**
Metaanaliza badań	RR = 1,11 (95% CI: 0,90; 1,36), p = 0,3282, RD = 0,04 (95% CI:-0,05; 0,13), p = 0,3433; wynik metaanalizy fixed, p = 0,0229, I^2 = 73,5%			
STRIDE-6	75/174 (43,1%)	46/85 (54,1%)	0,80 (0,61; 1,03) p = 0,0859	-0,11 (-0,24; 0,02) p = 0,0942
Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe				
V116-001 (faza II)	113/254 (45%)	111/254 (44%)	1,02 (0,84; 1,24) p = 0,8582	0,01 (-0,08; 0,09) p = 0,8582
*STRIDE-9^^*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
STRIDE-10	310/739 (41,9%)	302/741 (40,8%)	1,03 (0,91; 1,16) p = 0,6413	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,6413
Metaanaliza badań	RR = 1,03 (95% CI: 0,93; 1,14), p = 0,5835, RD = 0,01 (95% CI:-0,03; 0,05), p = 0,5835; wynik metaanalizy fixed, p = 0,9879, I^2 = 0%			
STRIDE-6	56/174 (32,2%)	33/85 (38,8%)	0,83 (0,59; 1,17) p = 0,2840	-0,07 (-0,19; 0,06) p = 0,2967

Badanie	Capvaxive n/N (%)	PPSV23 n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiekolwiek AEs związane z podaną szczepionką				
V116-001 (faza II)	157/254 (62%)	129/254 (51%)	**1,22 (1,04; 1,42) p = 0,0129**	**0,11 (0,02; 0,20) NNH = 10 (6; 41) p = 0,0117**
*STRIDE-9^^*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
STRIDE-10	395/739 (53,5%)	354/741 (47,8%)	**1,12 (1,01; 1,24) p = 0,0293**	**0,06 (0,01; 0,11) NNH = 18 (10; 170) p = 0,0287**
Metaanaliza badań	RR = 1,06 (95% CI: 0,89; 1,27), p = 0,4917, RD = 0,03 (95% CI:-0,06; 0,13), p = 0,4854; wynik metaanalizy random, p = 0,0205, I^2 = 74,3%			
STRIDE-6	87/174 (50%, 95% CI: 42,3%; 57,5%)	52/85 (61,2%, 95% CI: 50%; 71,6%)	0,82 (0,65; 1,02) p = 0,0793	-0,11 (-0,24; 0,02) p = 0,0858
Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji, związane z podaną szczepionką				
V116-001 (faza II)	131/254 (52%)	104/254 (41%)	**1,26 (1,04; 1,52) p = 0,0171**	**0,11 (0,02; 0,19) NNH = 10 (6; 50) p = 0,0157**
*STRIDE-9^^*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
STRIDE-10	335/739 (45,3%)	280/741 (37,8%)	**1,20 (1,06; 1,35) p = 0,0034**	**0,08 (0,03; 0,13) NNH = 14 (8; 40) p = 0,0031**
Metaanaliza badań	RR = 1,11 (95% CI: 0,90; 1,36), p = 0,3312, RD = 0,04 (95% CI:-0,05; 0,13), p = 0,3464; wynik metaanalizy random, p = 0,0236, I^2 = 73,3%			
STRIDE-6	75/174 (43,1%)	46/85 (54,1%)	0,80 (0,61; 1,03) p = 0,0859	-0,11 (-0,24; 0,02) p = 0,0942
Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe, związane z podaną szczepionką				
V116-001 (faza II)	87/254 (34%)	68/254 (27%)	1,28 (0,98; 1,67) p = 0,0687	0,07 (-0,01; 0,15) p = 0,0662
*STRIDE-9^^*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
STRIDE-10	196/739 (26,5%)	185/741 (25,0%)	1,06 (0,89; 1,26) p = 0,4937	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4935
Metaanaliza badań	RR = 1,09 (95% CI: 0,95; 1,26), p = 0,2074, RD = 0,02 (95% CI:-0,01; 0,06), p = 0,2064; wynik metaanalizy fixed, p = 0,3151, I^2 = 13,5%			
STRIDE-6	46/174 (26,4%)	21/85 (24,7%)	1,07 (0,68; 1,67) p = 0,7662	0,02 (-0,10; 0,13) p = 0,7634
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane				
V116-001 (faza II)	4/254 (2%)	3/254 (1%)	1,33 (0,30; 5,90) p = 0,7045	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7035

Badanie	Capvaxive n/N (%)	PPSV23 n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
STRIDE-9^	1/225 (0,44%)	0/225 (0%)	3,00 (0,12; 73,25) p = 0,5004	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4763
STRIDE-10	22/739 (3,0%)	18/741 (2,4%)	1,23 (0,66; 2,27) p = 0,5166	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5158
Metaanaliza badań	RR = 1,28 (95% CI: 0,73; 2,24), p = 0,3826, RD = 0,00 (95% CI:-0,01; 0,02), p = 0,3813; wynik metaanalizy fixed, p = 0,8627, I^2 = 0%			
STRIDE-6	2/174 (1,1%, 95% CI: 0,1%; 4,1%)	3/85 (3,5%, 95% CI: 0,7%; 10%)	0,33 (0,06; 1,91) p = 0,2142	-0,02 (-0,07; 0,02) p = 0,2702
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane związane z podaną szczepionką				
V116-001 (faza II)	0/254 (0%)	0/254 (0%)	-	-
STRIDE-6	0/174 (0%, 95% CI: 0%; 2,1%)	0/85 (0%, 95% CI: 0%; 4,2%)	-	-
STRIDE-9^	0/225 (0%)	0/225 (0%)	-	-
STRIDE-10	0/739 (0%)	0/741 (0%)	-	-
Zgony				
V116-001 (faza II)	1/254 (< 1%)	0/254 (0%)	3,00 (0,12; 73,30) p = 0,5005	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4767
STRIDE-6	0/174 (0%, 95% CI: 0%; 2,1%)	0/85 (0%, 95% CI: 0%; 4,2%)	-	-
STRIDE-9^	0/225 (0%)	0/225 (0%)	-	-
STRIDE-10	0/741 (0%)	0/743 (0%)	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ dane ze strony *www.clinicaltrials.gov*;
^^ dane z dokumentu *GVD 2024*.

5.5.1.1.1 Ocena AEs ogółem w poszczególnych kategoriach wiekowych

W próbie *STRIDE-10* przedstawiono częstość występowania przewidywanych AEs w podziale na 3 kategorie wiekowe (50-64 lat, 65-74 lat i ≥75 lat). Dodatkowo na podstawie zaprezentowanych danych obliczono również częstość występowania poszczególnych zdarzeń ogółem w populacji docelowej dla niniejszego raportu, a więc w wieku ≥65 lat.

Tylko w podgrupie pacjentów w wieku 50-64 lat odnotowano istotnie różnice w częstości występowania jakichkolwiek AEs w miejscu iniekcji (RR = 1,22 [95% CI: 1,04; 1,42], NNH = 11 [95% CI: 6; 46], p = 0,0121), jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z podaną szczepionką (RR = 1,15 [95% CI: 1,01; 1,30], NNH = 13 [95% CI: 7; 192], p = 0,0372) i jakichkolwiek AEs w miejscu iniekcji, związanych z podaną szczepionką (RR = 1,21 [95% CI: 1,04; 1,41], NNH = 11 [95% CI: 6; 53], p = 0,0150), które były istotnie częstsze po szczepieniu Capvaxive w odniesieniu do PPSV23. W przypadku pozostałych kategorii

wiekowych, w tym także docelowej dla niniejszego raportu, czyli osób w wieku ≥65 lat, dla żadnej z ocenianych kategorii AEs ogółem nie odnotowano znamiennych różnic między Capvaxive i PPSV23.

Tabela 43. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych ogółem w podziale na kategorie wiekowe; Capvaxive vs PPSV23; badanie *STRIDE-10*.

Rodzaj AE	Badanie	Capvaxive	PPSV23	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wiek 50-64 lat (N = 342 vs N = 342)					
Jakiekolwiek AEs	*STRIDE-10*	232 (67,8%)	217 (63,5%)	1,07 (0,96; 1,19) p = 0,2277	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2267
Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji		186 (54,4%)	153 (44,7%)	**1,22 (1,04; 1,42) p = 0,0121**	**0,10 (0,02; 0,17) NNH = 11 (6; 46) p = 0,0112**
Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe		157 (45,9%)	154 (45,0%)	1,02 (0,87; 1,20) p = 0,8178	0,01 (-0,07; 0,08) p = 0,8178
Jakiekolwiek AEs związane z podaną szczepionką		212 (62,0%)	185 (54,1%)	**1,15 (1,01; 1,30) p = 0,0372**	**0,08 (0,01; 0,15) NNH = 13 (7; 192) p = 0,0358**
Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji, związane z podaną szczepionką		185 (54,1%)	153 (44,7%)	**1,21 (1,04; 1,41) p = 0,0150**	**0,09 (0,02; 0,17) NNH = 11 (6; 53) p = 0,0140**
Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe, związane z podaną szczepionką		115 (33,6%)	101 (29,5%)	1,14 (0,91; 1,42) p = 0,2503	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2490
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane		5 (1,5%)	8 (2,3%)	0,63 (0,21; 1,89) p = 0,4054	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4006
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane związane z podaną szczepionką		0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zgony		0 (0%)	0 (0%)	-	-
Wiek 65-74 lat (N = 326 vs N = 328)					
Jakiekolwiek AEs	*STRIDE-10*	179 (54,9%)	171 (52,1%)	1,05 (0,91; 1,22) p = 0,4772	0,03 (-0,05; 0,10) p = 0,4768
Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji		127 (39,0%)	110 (33,5%)	1,16 (0,95; 1,42) p = 0,1503	0,05 (-0,02; 0,13) p = 0,1487
Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe		127 (39,0%	123 (37,5%)	1,04 (0,85; 1,26) p = 0,7015	0,01 (-0,06; 0,09) p = 0,7014
Jakiekolwiek AEs związane z podaną szczepionką		153 (46,9%)	146 (44,5%)	1,05 (0,89; 1,25) p = 0,5346	0,02 (-0,05; 0,10) p = 0,5343

Rodzaj AE	Badanie	Capvaxive	PPSV23	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji, związane z podaną szczepionką		127 (39,0%)	110 (33,5%)	1,16 (0,95; 1,42) p = 0,1503	0,05 (-0,02; 0,13) p = 0,1487
Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe, związane z podaną szczepionką		68 (20,9%)	72 (22,0%)	0,95 (0,71; 1,27) p = 0,7335	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7334
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane		14 (4,3%)	9 (2,7%)	1,57 (0,69; 3,57) p = 0,2862	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2817
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane związane z podaną szczepionką		0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zgony		0 (0%)	0 (0%)	-	-
Wiek ≥75 lat (N = 71 vs N = 71)					
Jakiekolwiek AEs	*STRIDE-10*	40 (56,3%)	33 (46,5%)	1,21 (0,88; 1,67) p = 0,2429	0,10 (-0,07; 0,26) p = 0,2376
Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji		23 (32,4%)	17 (23,9%)	1,35 (0,79; 2,31) p = 0,2669	0,08 (-0,06; 0,23) p = 0,2609
Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe		26 (36,6%)	23 (35,2%)	1,13 (0,72; 1,78) p = 0,5970	0,04 (-0,11; 0,20) p = 0,5960
Jakiekolwiek AEs związane z podaną szczepionką		30 (42,3%)	23 (32,4%)	1,30 (0,85; 2,01) p = 0,2283	0,10 (-0,06; 0,26) p = 0,2221
Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji, związane z podaną szczepionką		23 (32,4%)	17 (23,9%)	1,35 (0,79; 2,31) p = 0,2669	0,08 (-0,06; 0,23) p = 0,2609
Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe, związane z podaną szczepionką		13 (18,3%)	12 (16,9%)	1,08 (0,53; 2,21) p = 0,8257	0,01 (-0,11; 0,14) p = 0,8256
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane		3 (4,2%)	1 (1,4%)	3,00 (0,32; 28,16) p = 0,3362	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3086
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane związane z podaną szczepionką		0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zgony		0 (0%)	0 (0%)	-	-
Wiek ≥65 lat (N = 397* vs N = 399*)					

Rodzaj AE	Badanie	Capvaxive	PPSV23	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiekolwiek AEs	*STRIDE-10*	219 (55,2%)*	204 (51,1%)*	1,08 (0,95; 1,23) p = 0,2544	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2535
Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji		150 (37,8%)*	127 (31,8%)*	1,19 (0,98; 1,44) p = 0,0788	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,0773
Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe		153 (38,5%)*	148 (37,1%)*	1,04 (0,87; 1,24) p = 0,6740	0,01 (-0,05; 0,08) p = 0,6739
Jakiekolwiek AEs związane z podaną szczepionką		183 (46,1%)*	169 (42,4%)*	1,09 (0,93; 1,27) p = 0,2886	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2878
Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji, związane z podaną szczepionką		150 (37,8%)*	127 (31,8%)*	1,19 (0,98; 1,44) p = 0,0788	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,0773
Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe, związane z podaną szczepionką		81 (20,4%)*	84 (21,1%)*	0,97 (0,74; 1,27) p = 0,8212	-0,01 (-0,06; 0,05) p = 0,8211
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane		17 (4,3%)*	10 (2,5%)*	1,71 (0,79; 3,69) p = 0,1720	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1662
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane związane z podaną szczepionką		0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zgony		0 (0%)	0 (0%)	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

5.5.1.2 Przewidywane AEs

Dane na temat porównania tolerancji szczepionki Capvaxive vs PPSV23 odnalezione w próbach *V116-001* (faza II), *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* zebrano w kolejnej tabeli. W większości przypadków nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi szczepionkami, z wyjątkiem istotniej mniejszej częstości przewidywanego bólu i obrzęku w miejscu wstrzyknięcia odpowiednio w próbie *STRIDE-9* i *STRIDE-6* (odpowiednio [redacted] i RR = 0,28 [95% CI: 0,12; 0,64], NNT = 9 [95% CI: 5; 30], p = 0,0026) oraz znamiennie większego ryzyka pojawienia się jakichkolwiek przewidywanych AEs oraz bólu w miejscu iniekcji w badaniu *V116-001*, odpowiednio RR = 1,20 (95% CI: 1,03; 1,40), NNH = 10 (95% CI: 6; 61), p = 0,0209 i RR = 1,23 (95% CI: 1,00; 1,51), NNH = 12 (95% CI: 6; 934), p = 0,0493.

Przeprowadzone metaanalizy z wykorzystaniem danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* wskazały na brak istotnych różnic między analizowanymi szczepionkami odnośnie każdego rozpatrywanego przewidywanego AEs.

Tabela 44. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie przewidywanych AEs; Capvaxive vs PPSV23; badanie *V116-001* (faza II), *STRIDE-6* (kohorta 2), *STRIDE-9* i *STRIDE-10*.

Badanie	Capvaxive n/N (%)	PPSV23 n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiekolwiek przewidywane (*solicited*) AEs				
V116-001	156/254 (61%)	130/254 (51%)	**1,20 (1,03; 1,40) p = 0,0209**	**0,10 (0,02; 0,19) NNH = 10 (6; 61) p = 0,0194**
*STRIDE-9^^*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
STRIDE-10	369/739 (49,9%)	359/741 (48,4%)	1,03 (0,93; 1,14) p = 0,5680	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,5679
Metaanaliza badań	RR = 1,04 (95% CI: 0,89; 1,21), p = 0,6510, RD = 0,02 (95% CI:-0,06; 0,10), p = 0,6381; wynik metaanalizy random, p = 0,0459, I^2 = 67,5%			
*STRIDE-6^^*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji				
*STRIDE-9^*	74*/225 (32,9%)	88*/225 (39,1%)	0,84 (0,66; 1,08) p = 0,1706	-0,06 (-0,15; 0,03) p = 0,1683
*STRIDE-10^^*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Metaanaliza badań	RR = 0,98 (95% CI: 0,76; 1,27), p = 0,8872, RD = -0,01 (95% CI:-0,10; 0,09), p = 0,9031; wynik metaanalizy random, p = 0,0619, I^2 = 71,3%			
STRIDE-6	75/174 (43,1%)	46/85 (54,1%)	0,80 (0,61; 1,03) p = 0,0859	-0,11 (-0,24; 0,02) p = 0,0942
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – rumień				
V116-001	22/254 (9%)	17/254 (7%)	1,29 (0,70; 2,38) p = 0,4063	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4044
*STRIDE-9^^*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
*STRIDE-10^*	35*/739 (4,7%)	47*/741 (6,3%)	0,75 (0,49; 1,14) p = 0,1785	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1764
Metaanaliza badań	RR = 0,86 (95% CI: 0,64; 1,16), p = 0,3362, RD = -0,01 (95% CI:-0,03; 0,01), p = 0,3351; wynik metaanalizy fixed, p = 0,3272, I^2 = 10,5%			
STRIDE-6	13/174 (7,5%)	8/85 (9,4%)	0,79 (0,34; 1,84) p = 0,5908	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,6041

Badanie	Capvaxive n/N (%)	PPSV23 n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – ból				
V116-001	118/254 (46%)	96/254 (38%)	**1,23 (1,00; 1,51) p = 0,0493**	**0,09 (0,00; 0,17) NNH = 12 (6; 934) p = 0,0472**
*STRIDE-9^^*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
*STRIDE-10^*	288*/739 (39,0%)	261*/741 (35,2%)	1,11 (0,97; 1,26) p = 0,1359	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1352
Metaanaliza badań	RR = 1,03 (95% CI: 0,81; 1,30), p = 0,8406, RD = -0,01 (95% CI:-0,08; 0,10), p = 0,7966; wynik metaanalizy random, p = 0,0127, I^2 = 77,1%			
STRIDE-6	72/174 (41,4%)	40/85 (47,1%)	0,88 (0,66; 1,17) p = 0,3790	-0,06 (-0,19; 0,07) p = 0,3878
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – obrzęk				
V116-001	28/254 (11%)	20/254 (8%)	1,40 (0,81; 2,42) p = 0,2278	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2243
*STRIDE-9^^*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
*STRIDE-10^*	36*/739 (4,9%)	32*/741 (4,3%)	1,13 (0,71; 1,80) p = 0,6117	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6114
Metaanaliza badań	RR = 1,13 (95% CI: 0,83; 1,55), p = 0,4382, RD = 0,01 (95% CI:-0,01; 0,03), p = 0,4374; wynik metaanalizy fixed, p = 0,4931, I^2 = 0%			
STRIDE-6	8/174 (4,6%)	14/85 (16,5%)	**0,28 (0,12; 0,64) p = 0,0026**	**-0,12 (-0,20;-0,03) NNT = 9 (5; 30) p = 0,0060**
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – świąd				
*STRIDE-9^^*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe				
*STRIDE-9^*	39*/225 (17,3%)	37*/225 (16,4%)	1,05 (0,70; 1,59) p = 0,8013	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,8013
*STRIDE-10^^*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Metaanaliza badań	RR = 1,04 (95% CI: 0,88; 1,22), p = 0,6459, RD = 0,01 (95% CI:-0,03; 0,05), p = 0,6459; wynik metaanalizy fixed, p = 0,9374, I^2 = 0%			
STRIDE-6	45/174 (25,9%)	20/85 (23,5%)	1,10 (0,69; 1,74) p = 0,6861	0,02 (-0,09; 0,13) p = 0,6810
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – zmęczenie				

Badanie	Capvaxive n/N (%)	PPSV23 n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
V116-001	49/254 (19%)	31/254 (12%)	**1,58 (1,04; 2,39) p = 0,0305**	**0,07 (0,01; 0,13) NNH = 15 (8; 128) p = 0,0276**
*STRIDE-9^^*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
*STRIDE-10^*	122*/739 (16,5%)	116*/741 (15,7%)	1,05 (0,84; 1,33) p = 0,6547	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6546
Metaanaliza badań	RR = 1,05 (95% CI: 0,69; 1,61), p = 0,8155, RD = 0,01 (95% CI:-0,05; 0,07), p = 0,7488; wynik metaanalizy random, p = 0,0332, I^2 = 70,6%			
STRIDE-6	33/174 (19,0%)	11/85 (12,9%)	1,47 (0,78; 2,75) p = 0,2353	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,1999
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból głowy				
V116-001	43/254 (17%)	34/254 (13%)	1,26 (0,84; 1,91) p = 0,2672	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,2649
*STRIDE-9^^*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
*STRIDE-10^*	101*/739 (13,7%)	89*/741 (12,0%)	1,14 (0,87; 1,48) p = 0,3414	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3408
Metaanaliza badań	RR = 1,19 (95% CI: 0,96; 1,48), p = 0,1208, RD = 0,02 (95% CI:-0,01; 0,04), p = 0,1199; wynik metaanalizy fixed, p = 0,7911, I^2 = 0%			
STRIDE-6	18/174 (10,3%)	10/85 (11,8%)	0,88 (0,42; 1,82) p = 0,7292	-0,01 (-0,10; 0,07) p = 0,7346
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból mięśni				
V116-001	28/254 (11%)	24/254 (9%)	1,17 (0,70; 1,96) p = 0,5588	0,02 (-0,04; 0,07) p = 0,5581
*STRIDE-9^^*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
*STRIDE-10^*	39*/739 (5,3%)	44*/741 (5,9%)	0,89 (0,58; 1,35) p = 0,5811	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5807
Metaanaliza badań	RR = 1,00 (95% CI: 0,73; 1,37), p = 0,9923, RD = 0,00 (95% CI:-0,02; 0,02), p = 0,9923; wynik metaanalizy fixed, p = 0,6911, I^2 = 0%			
STRIDE-6	17/174 (9,8%)	8/85 (9,4%)	1,04 (0,47; 2,31) p = 0,9270	0,00 (-0,07; 0,08) p = 0,9265
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – gorączka				
*STRIDE-10^*	8*/739 (1,1%)	10*/741 (1,3%)	0,80 (0,32; 2,02) p = 0,6401	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6393
*STRIDE-6^*	5/174 (2,9%)	46/85 (1,2%)	**0,05 (0,02; 0,13) p < 0,0001**	**-0,51 (-0,62;-0,40) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001**

Badanie	Capvaxive n/N (%)	PPSV23 n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból stawów				
V116-001	11/254 (4%)	11/254 (4%)	1,00 (0,44; 2,26) p = 1,0000	0,00 (-0,04; 0,04) p = 1,0000

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ dane ze strony *www.clinicaltrials.gov*;
^^ dane z dokumentu *GVD 2024*.

5.5.1.2.1 Ocena przewidywanych AE w poszczególnych kategoriach wiekowych

W badaniu *STRIDE-10* odnaleziono dane na temat częstości przewidywanych AEs w podziale na 3 kategorie wiekowe (50-64 lat, 65-74 lat i ≥75 lat). Dodatkowo na podstawie zaprezentowanych danych obliczono również częstość występowania poszczególnych zdarzeń ogółem w populacji docelowej dla niniejszego raportu, a więc w wieku ≥65 lat.

Tylko w podgrupie pacjentów w wieku 50-64 lat odnotowano istotnie różnice w częstości występowania przewidywanych AEs w miejscu iniekcji (RR = 1,18 [95% CI: 1,01; 1,37], NNH = 13 [95% CI: 7; 235], p = 0,0397), bólu w miejscu iniekcji (RR = 1,22 [95% CI: 1,03; 1,43], NNH = 12 [95% CI: 7; 62], p = 0,0182) i przewidywanych zdarzeń niepożądanych ogólnoustrojowych (RR = 1,52 [95% CI: 1,23; 1,87], NNH = 7 [95% CI: 5; 14], p = 0,0001), których ryzyko wystąpienia było znamiennie większe po szczepieniu Capvaxive w odniesieniu do PPSV23. W przypadku pozostałych kategorii wiekowych, w tym także docelowej dla niniejszego raportu, czyli osób w wieku ≥65 lat, dla większości ocenianych przewidywanych AEs nie odnotowano znamiennych różnic między Capvaxive i PPSV23, jedynie ból mięśni występował istotnie rzadziej po szczepieniu Capvaxive w porównaniu do szczepienia PPSV23, RR = 0,43 (95% CI: 0,20; 0,93), NNT = 28 (95% CI: 15; 222), p = 0,0313 wśród osób w wieku 65-74 lat i RR = 0,50 (95% CI: 0,25; 0,99), NNT = 34 (95% CI: 18; 870), p = 0,0470 wśród osób w wieku ≥65 lat.

Tabela 45. Ocena bezpieczeństwa – przewidywane zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wiekowe; Capvaxive vs PPSV23; badanie *STRIDE-10*.

Rodzaj AE	Badanie	Capvaxive	PPSV23	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wiek 50-64 lat (N = 342 vs N = 342)					
Jakiekolwiek przewidywane (*solicited*) AEs	*STRIDE-10*	210 (61,4%)	188 (55,0%)	1,12 (0,98; 1,27) p = 0,0890	0,06 (-0,01; 0,14) p = 0,0874
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia		180 (52,6%)	153 (44,7%)	**1,18 (1,01; 1,37) p = 0,0397**	**0,08 (0,00; 0,15) NNH = 13 (7; 235) p = 0,0383**

Rodzaj AE	Badanie	Capvaxive	PPSV23	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
niepożądane w miejscu iniekcji					
Rumień		16 (4,7%)	24 (7,0%)	0,67 (0,36; 1,23) p = 0,1960	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,1918
Ból		175 (51,2%)	144 (42,1%)	**1,22 (1,03; 1,43) p = 0,0182**	**0,09 (0,02; 0,17) NNH = 12 (7; 62) p = 0,0170**
Obrzęk		18 (5,3%)	18 (5,3%)	1,00 (0,53; 1,89) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe		144 (33,3%)	95 (27,8%)	**1,52 (1,23; 1,87) p = 0,0001**	**0,14 (0,07; 0,21) NNH = 7 (5; 14) p < 0,0001**
Zmęczenie		76 (22,2%)	62 (18,1%)	1,23 (0,91; 1,65) p = 0,1836	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,1817
Ból głowy		62 (18,1%)	51 (14,9%)	1,22 (0,87; 1,71) p = 0,2586	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2570
Ból mięśni		27 (7,9%)	20 (5,8%)	1,35 (0,77; 2,36) p = 0,2922	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2896
Gorączka		4 (1,2%)	4 (1,2%)	1,00 (0,25; 3,97) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Wiek 65-74 lat (N = 326 vs N = 328)					
Jakiekolwiek przewidywane (*solicited*) AEs	*STRIDE-10*	134 (41,1%)	145 (44,2%)	0,93 (0,78; 1,11) p = 0,4228	-0,03 (-0,11; 0,04) p = 0,4222
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji		108 (33,1%)	110 (33,5%)	0,99 (0,80; 1,23) p = 0,9119	0,00 (-0,08; 0,07) p = 0,9119
Rumień		15 (4,6%)	19 (5,8%)	0,79 (0,41; 1,54) p = 0,4937	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4923
Ból		98 (30,1%)	103 (31,4%)	0,96 (0,76; 1,21) p = 0,7102	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,7101
Obrzęk		16 (4,9%)	13 (4,0%)	1,24 (0,61; 2,53) p = 0,5582	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5574
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe		63 (19,3%)	73 (22,3%)	0,87 (0,64; 1,17) p = 0,3565	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3554
Zmęczenie		38 (11,7%)	43 (13,1%)	0,89 (0,59; 1,34) p = 0,5730	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,5725
Ból głowy		35 (10,7%)	33 (10,1%)	1,07 (0,68; 1,67) p = 0,7773	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,7773
Ból mięśni		9 (2,8%)	21 (6,4%)	**0,43 (0,20; 0,93) p = 0,0313**	**-0,04 (-0,07; 0,00) NNT = 28 (15;**

Rodzaj AE	Badanie	Capvaxive	PPSV23	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
					222) p = 0,0253
Gorączka		3 (0,9%)	4 (1,2%)	0,75 (0,17; 3,35) p = 0,7109	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7098
Wiek ≥75 lat (N = 71 vs N = 71)					
Jakiekolwiek przewidywane (*solicited*) AEs	*STRIDE-10*	25 (35,2%)	26 (36,6%)	0,96 (0,62; 1,49) p = 0,8612	-0,01 (-0,17; 0,14) p = 0,8611
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji		18 (25,4%)	17 (23,9%)	1,06 (0,60; 1,88) p = 0,8457	0,01 (-0,13; 0,16) p = 0,8456
Rumień		4 (5,6%)	4 (5,6%)	1,00 (0,26; 3,84) p = 1,0000	0,00 (-0,08; 0,08) p = 1,0000
Ból		15 (21,1%)	14 (19,7%)	1,07 (0,56; 2,05) p = 0,8352	0,01 (-0,12; 0,15) p = 0,8351
Obrzęk		2 (2,8%)	1 (1,4%)	2,00 (0,19; 21,56) p = 0,5678	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5591
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe		13 (18,3%)	16 (22,5%)	0,81 (0,42; 1,56) p = 0,5336	-0,04 (-0,17; 0,09) p = 0,5317
Zmęczenie		8 (11,3%)	11 (15,5%)	0,73 (0,31; 1,70) p = 0,4624	-0,04 (-0,15; 0,07) p = 0,4587
Ból głowy		4 (5,6%)	5 (7,0%)	0,80 (0,22; 2,86) p = 0,7312	-0,01 (-0,09; 0,07) p = 0,7304
Ból mięśni		3 (4,2%)	3 (4,2%)	1,00 (0,21; 4,79) p = 1,0000	0,00 (-0,07; 0,07) p = 1,0000
Gorączka		1 (1,4%)	2 (2,8%)	0,50 (0,05; 5,39) p = 0,5678	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,5591
Wiek ≥65 lat (N = 397* vs N = 399*)					
Jakiekolwiek przewidywane (*solicited*) AEs	*STRIDE-10*	159 (40,1%)*	171 (42,9%)*	0,93 (0,79; 1,10) p = 0,4219	-0,03 (-0,10; 0,04) p = 0,4214
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji		126 (31,7%)*	127 (31,8%)*	1,00 (0,81; 1,22) p = 0,9779	0,00 (-0,07; 0,06) p = 0,9779
Rumień		19 (4,8%)*	23 (5,8%)*	0,83 (0,46; 1,50) p = 0,5376	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5368
Ból		113 (28,5%)*	117 (29,3%)*	0,97 (0,78; 1,21) p = 0,7890	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7890
Obrzęk		18 (4,5%)*	14 (3,5%)*	1,39 (0,69; 2,80) p = 0,3547	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3521

Rodzaj AE	Badanie	Capvaxive	PPSV23	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe		76 (19,1%)*	89 (22,3%)*	0,86 (0,65; 1,13) p = 0,2720	-0,03 (-0,09; 0,02) p = 0,2707
Zmęczenie		46 (11,6%)*	54 (13,5%)*	0,86 (0,59; 1,24) p = 0,4080	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4070
Ból głowy		39 (9,8%)*	38 (9,5%)*	1,03 (0,67; 1,58) p = 0,8862	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,8862
Ból mięśni		12 (3,0%)*	24 (6,0%)*	**0,50 (0,25; 0,99) p = 0,0470**	**-0,03 (-0,06; 0,00) NNT = 34 (18; 870) p = 0,0415**
Gorączka		4 (1,0%)*	6 (1,5%)*	0,67 (0,19; 2,36) p = 0,5325	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5294

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5.1.2.2 Kategorie czasu trwania poszczególnych przewidywanych AEs

Dodatkowo w badaniu *V116-001*, *STRIDE-6* i *STRIDE-10* podano informacje na temat odsetka chorych z danym czasem trwania poszczególnych przewidywanych AEs, zarówno miejscowych, jak i ogólnoustrojowych. Istotne różnice między Capvaxive, a PPSV23 dotyczyły – na korzyść Capvaxive w badaniu *STRIDE-6* rumienia w miejscu iniekcji utrzymującego się w okresie > 5 i ≤ 10 dni po szczepieniu (RR = 0,40 [95% CI: 0,32; 0,49], NNT = 2 [95% CI: 2; 3], p < 0,0001) i obrzęku w miejscu iniekcji, który występował maksymalnie 3 dni (RR = 0,26 [95% CI: 0,11; 0,64], NNT = 9 [95% CI: 6; 33], p = 0,0030), a na niekorzyść Capvaxive ból występującego maksymalnie 3 dni w badaniu *STRIDE-10* (RR = 1,20 [95% CI: 1,04; 1,39], NNH = 17 [95% CI: 10; 80], p = 0,0132) i zmęczenia występującego do 3 dni w próbie *V116-001* (RR = 1,64 [95% CI: 1,03; 2,61), NNH = 16 [95% CI: 9; 210], p = 0,0339).

Przeprowadzone metaanalizy z wykorzystaniem danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* wskazały na brak istotnych różnic między analizowanymi szczepionkami odnośnie wszystkich rozpatrywanych kategorii czasu trwania poszczególnych przewidywanych AEs.

Tabela 46. Ocena bezpieczeństwa – czas utrzymywania się poszczególnych przewidywanych AEs; Capvaxive vs PPSV23; badania *V116-001* (faza II), *STRIDE-6* (kohorta 2) i *STRIDE-10*.

Czas utrzymywania się AE	Badanie	Capvaxive n/N (%)	PPSV23 n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiekolwiek przewidywane (*solicited*) AEs					
≤ 3 dni	*V116-001* (faza II)	116/254 (46%)	102/254 (40%)	1,14 (0,93; 1,39) p = 0,2105	0,06 (-0,03; 0,14) p = 0,2088

Czas utrzymywania się AE	Badanie	Capvaxive n/N (%)	PPSV23 n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	STRIDE-10	308/739 (41,7%)	297/741 (40,1%)	1,04 (0,92; 1,18) p = 0,5321	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,5320
Metaanaliza badań		RR = 1,06 (95% CI: 0,96; 1,18), p = 0,2400, RD = 0,03 (95% CI:-0,02; 0,07), p = 0,2394; wynik metaanalizy fixed, p = 0,4565, I^2 = 0%			
> 3 i ≤ 5 dni	*V116-001* (faza II)	35/254 (14%)	26/254 (10%)	1,35 (0,84; 2,17) p = 0,2217	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,2186
	STRIDE-10	53/739 (7,2%)	52/741 (7,0%)	1,02 (0,71; 1,48) p = 0,9080	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,9080
Metaanaliza badań		RR = 1,13 (95% CI: 0,84; 1,51), p = 0,4101, RD = 0,01 (95% CI:-0,01; 0,03), p = 0,4093; wynik metaanalizy fixed, p = 0,3702, I^2 = 0%			
> 5 i ≤ 10 dni	*V116-001* (faza II)	3/254 (1%)	0/254 (0%)	7,00 (0,36; 134,83) p = 0,1973	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1297
	STRIDE-10	0/739 (0%)	2/741 (0,3%)	0,20 (0,01; 4,17) p = 0,2994	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2471
Metaanaliza badań		RR = 1,34 (95% CI: 0,30; 5,96), p = 0,7050, RD = 0,00 (95% CI: 0,00; 0,01), p = 0,7034; wynik metaanalizy fixed, p = 0,1001, I^2 = 63,0%			
≥10 dni	*V116-001* (faza II)	2/254 (1%)	2/254 (1%)	1,00 (0,14; 7,04) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
	STRIDE-10	1/739 (0,1%)	0/741 (0%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782
Metaanaliza badań		RR = 1,40 (95% CI: 0,28; 7,07), p = 0,6829, RD = 0,00 (95% CI: 0,00; 0,01), p = 0,6819; wynik metaanalizy fixed, p = 0,5634, I^2 = 0%			
bd.	*STRIDE-10*	1 (0,1%)	0 (0%)	-	-
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – rumień					
≤ 3 dni	*V116-001* (faza II)	17/254 (7%)	12/254 (5%)	1,42 (0,69; 2,91) p = 0,3419	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3386
	STRIDE-10	27/739 (3,7%)	43/741 (5,8%)	0,63 (0,39; 1,01) p = 0,0539	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0511
	Metaanaliza badań	RR = 0,90 (95% CI: 0,41; 1,98), p = 0,7953, RD = 0,00 (95% CI:-0,04; 0,04), p = 0,8231; wynik metaanalizy random, p = 0,0641, I^2 = 70,8%			
	STRIDE-6	12/174 (6,9%)	8/85 (9,4%)	0,73 (0,31; 1,73) p = 0,4766	-0,03 (-0,10; 0,05) p = 0,4971
> 3 i ≤ 5 dni	*V116-001* (faza II)	4/254 (2%)	4/254 (2%)	1,00 (0,25; 3,95) p = 1,0000	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
	STRIDE-10	8/739 (1,1%)	3/741 (0,4%)	2,67 (0,71; 10,04) p = 0,1451	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1290

Czas utrzymywania się AE	Badanie	Capvaxive n/N (%)	PPSV23 n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	Metaanaliza badań	RR = 1,72 (95% CI: 0,68; 4,34), p = 0,2533, RD = 0,01 (95% CI: 0,00; 0,01), p = 0,2473; wynik metaanalizy fixed, p = 0,3115, I^2 = 2,4%			
	STRIDE-6	0/174 (0%)	0/85 (0%)	0,49 (0,01; 24,56) p = 0,7218	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
> 5 i ≤ 10 dni	*V116-001* (faza II)	1/254 (< 1%)	0/254 (0%)	3,00 (0,12; 73,30) p = 0,5005	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4767
	STRIDE-10	0/739 (0%)	1/741 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5019	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
	Metaanaliza badań	RR = 1,00 (95% CI: 0,14; 7,10), p = 0,9989, RD = 0,00 (95% CI: 0,00; 0,00), p = 0,9995; wynik metaanalizy fixed, p = 0,3415, I^2 = 0%			
	STRIDE-6	1/174 (0,6%)	0/85 (0%)	**0,40 (0,32; 0,49) p < 0,0001**	**-0,56 (-0,65;-0,47) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001**
≥10 dni	*V116-001* (faza II)	0/254 (0%)	1/254 (< 1%)	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,5005	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4767
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – ból					
≤ 3 dni	*V116-001* (faza II)	97/254 (38%)	79/254 (31%)	1,23 (0,97; 1,56) p = 0,0948	0,07 (-0,01; 0,15) p = 0,0924
	STRIDE-10	264/739 (35,7%)	220/741 (29,7%)	**1,20 (1,04; 1,39) p = 0,0137**	**0,06 (0,01; 0,11) NNH = 17 (10; 80) p = 0,0132**
	Metaanaliza badań	RR = 1,21 (95% CI: 1,07; 1,37), p = 0,0029, RD = 0,06 (95% CI: 0,02; 0,10), NNH = 16 (95% CI: 10; 47), p = 0,0028; wynik metaanalizy fixed, p = 0,8882, I^2 = 0%			
	STRIDE-6	64/174 (36,8%)	34/85 (40%)	0,65 (0,23; 1,82) p = 0,4129	-0,02 (-0,09; 0,04) p = 0,4418
> 3 i ≤ 5 dni	*V116-001* (faza II)	20/254 (8%)	16/254 (6%)	1,25 (0,66; 2,36) p = 0,4903	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4890
	STRIDE-10	23/739 (3,1%)	37/741 (5,0%)	0,62 (0,37; 1,04) p = 0,0695	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0662
	Metaanaliza badań	RR = 0,86 (95% CI: 0,44; 1,70), p = 0,6630, RD = -0,01 (95% CI:-0,04; 0,03), p = 0,6675; wynik metaanalizy random, p = 0,0937, I^2 = 64,4%			
	STRIDE-6	8/174 (4,6%)	6/85 (7,1%)	0,49 (0,01; 24,56) p = 0,7218	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
> 5 i ≤ 10 dni	*V116-001* (faza II)	1/254 (< 1%)	0/254 (0%)	3,00 (0,12; 73,30) p = 0,5005	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4767
	STRIDE-10	0/739 (0%)	3/741 (0,4%)	0,14 (0,01; 2,77) p = 0,1984	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1324
	Metaanaliza badań	RR = 0,50 (95% CI: 0,09; 2,73), p = 0,4243, RD = 0,00 (95% CI:-0,01; 0,00), p = 0,4138; wynik metaanalizy fixed, p = 0,1690, I^2 = 47,1%			

Czas utrzymywania się AE	Badanie	Capvaxive n/N (%)	PPSV23 n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	STRIDE-6	0/174 (0%)	0/85 (0%)	0,49 (0,01; 24,56) p = 0,7218	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
≥10 dni	*V116-001* (faza II)	0/254 (0%)	1/254 (< 1%)	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,5005	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4767
	STRIDE-10	0/739 (0%)	1/741 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5019	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
	Metaanaliza badań	RR = 0,33 (95% CI: 0,03; 3,20), p = 0,3415, RD = 0,00 (95% CI:-0,01; 0,00), p = 0,3167; wynik metaanalizy fixed, p = 0,9991, I^2 = 0%			
	STRIDE-6	0/174 (0%)	0/85 (0%)	0,49 (0,01; 24,56) p = 0,7218	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
bd.	*STRIDE-10*	1/739 (0,1%)	0/741 (0%)	-	-
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – obrzęk					
≤ 3 dni	*V116-001* (faza II)	23/254 (9%)	16/254 (6%)	1,44 (0,78; 2,66) p = 0,2466	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2428
	STRIDE-10	32/739 (4,3%)	29/741 (0%)	1,11 (0,68; 1,81) p = 0,6870	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,6869
	Metaanaliza badań	RR = 1,22 (95% CI: 0,83; 1,80), p = 0,3007, RD = 0,01 (95% CI:-0,01; 0,03), p = 0,2994; wynik metaanalizy fixed, p = 0,5143, I^2 = 0%			
	STRIDE-6	7/174 (4,0%)	13/85 (15,3%)	**0,26 (0,11; 0,64) p = 0,0030**	**-0,11 (-0,19;-0,03) NNT = 9 (6; 33) p = 0,0070**
> 3 i ≤ 5 dni	*V116-001* (faza II)	5/254 (2%)	3/254 (1%)	1,67 (0,40; 6,90) p = 0,4810	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4758
	STRIDE-10	4/739 (0,5%)	2/741 (0,3%)	2,01 (0,37; 10,92) p = 0,4208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4115
	Metaanaliza badań	RR = 1,80 (95% CI: 0,61; 5,35), p = 0,2886, RD = 0,00 (95% CI: 0,00; 0,01), p = 0,2814; wynik metaanalizy fixed, p = 0,8697, I^2 = 0%			
	STRIDE-6	1/174 (0,6%)	1/85 (1,2%)	0,49 (0,03; 7,72) p = 0,6109	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6440
> 5 i ≤ 10 dni	*V116-001* (faza II)	0/254 (0%)	1/254 (< 1%)	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,5005	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4767
	STRIDE-10	1/739 (0,1%)	0/741 (0%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782
	Metaanaliza badań	RR = 1,00 (95% CI: 0,14; 7,09), p = 0,9989, RD = 0,00 (95% CI: 0,00; 0,00), p = 0,9995; wynik metaanalizy fixed, p = 0,3403, I^2 = 0%			
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból stawów					
≤ 3 dni	*V116-001* (faza II)	8/254 (3%)	11/254 (4%)	0,73 (0,30; 1,78) p = 0,4851	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4828

Czas utrzymywania się AE	Badanie	Capvaxive n/N (%)	PPSV23 n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
> 3 i ≤ 5 dni	*V116-001* (faza II)	2/254 (1%)	0/254 (0%)	5,00 (0,24; 103,63) p = 0,2981	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2443
≥10 dni	*V116-001* (faza II)	1/254 (< 1%)	0/254 (0%)	3,00 (0,12; 73,30) p = 0,5005	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4767
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – zmęczenie					
≤ 3 dni	*V116-001* (faza II)	41/254 (16%)	25/254 (10%)	**1,64 (1,03; 2,61) p = 0,0374**	**0,06 (0,00; 0,12) NNH = 16 (9; 210) p = 0,0339**
	STRIDE-10	98/739 (13,3%)	102/741 (13,8%)	0,96 (0,74; 1,25) p = 0,7767	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7767
	Metaanaliza badań	RR = 1,21 (95% CI: 0,72; 2,03), p = 0,4665, RD = 0,02 (95% CI:-0,04; 0,09), p = 0,4624; wynik metaanalizy random, p = 0,0502, I^2 = 73,9%			
	STRIDE-6	28/174 (16,1%)	10/85 (11,8%)	1,37 (0,70; 2,68) p = 0,3623	0,04 (-0,04; 0,13) p = 0,3329
> 3 i ≤ 5 dni	*V116-001* (faza II)	7/254 (3%)	6/254 (2%)	1,17 (0,40; 3,42) p = 0,7790	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7787
	STRIDE-10	19/739 (2,6%)	12/741 (1,6%)	1,59 (0,78; 3,25) p = 0,2054	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2011
	Metaanaliza badań	RR = 1,45 (95% CI: 0,80; 2,62), p = 0,2230, RD = 0,00 (95% CI: 0,00; 0,01), p = 0,2201; wynik metaanalizy fixed, p = 0,2866, I^2 = 0%			
	STRIDE-6	5/174 (2,9%)	1/85 (1,2%)	2,44 (0,29; 20,58) p = 0,4115	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3249
> 5 i ≤ 10 dni	*V116-001* (faza II)	1/254 (< 1%)	0/254 (0%)	3,00 (0,12; 73,30) p = 0,5005	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4767
	STRIDE-10	4/739 (0,5%)	2/741 (0,3%)	2,01 (0,37; 10,92) p = 0,4208	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4115
	Metaanaliza badań	RR = 2,20 (95% CI: 0,50; 9,81), p = 0,2992, RD = 0,01 (95% CI: 0,00; 0,02), p = 0,2201; wynik metaanalizy fixed, p = 0,8271, I^2 = 0%			
bd.	*STRIDE-10*	1/739 (0,1%)	0/741 (0%)	-	-
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból głowy					
≤ 3 dni	*V116-001* (faza II)	37/254 (15%)	31/254 (12%)	1,19 (0,77; 1,86) p = 0,4352	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,4340
	STRIDE-10	87/739 (11,8%)	80/741 (10,8%)	1,09 (0,82; 1,45) p = 0,5529	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5527
	Metaanaliza badań	RR = 1,12 (95% CI: 0,88; 1,42), p = 0,3584, RD = 0,01 (95% CI:-0,02; 0,04), p = 0,3579; wynik metaanalizy fixed, p = 0,7376, I^2 = 0%			
	STRIDE-6	14/174 (8,0%)	10/85 (11,8%)	0,68 (0,32; 1,48) p = 0,3328	-0,04 (-0,12; 0,04) p = 0,3594

Czas utrzymywania się AE	Badanie	Capvaxive n/N (%)	PPSV23 n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
> 3 i ≤ 5 dni	*V116-001* (faza II)	4/254 (2%)	2/254 (1%)	2,00 (0,37; 10,82) p = 0,4210	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4111
	STRIDE-10	13/739 (1,8%)	7/741 (0,9%)	1,86 (0,75; 4,64) p = 0,1821	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1747
	Metaanaliza badań	RR = 1,89 (95% CI: 0,85; 4,23), p = 0,1194, RD = 0,01 (95% CI: 0,00; 0,02), p = 0,1129; wynik metaanalizy fixed, p = 0,9419, I^2 = 0%			
	STRIDE-6	4/174 (2,3%)	0/85 (0%)	4,42 (0,24; 81,22) p = 0,3167	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1130
> 5 i ≤ 10 dni	*V116-001* (faza II)	1/254 (< 1%)	0/254 (0%)	3,00 (0,12; 73,30) p = 0,5005	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4767
	STRIDE-10	0/739 (0%)	1/741 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5019	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
	Metaanaliza badań	RR = 1,00 (95% CI: 0,14; 7,10), p = 0,9989, RD = 0,00 (95% CI: 0,00; 0,00), p = 0,9995; wynik metaanalizy fixed, p = 0,3415, I^2 = 0%			
≥10 dni	*V116-001* (faza II)	1/254 (< 1%)	1/254 (< 1%)	1,00 (0,06; 15,90) p = 1,0000	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
	STRIDE-10	0/739 (0%)	2/741 (01%)	0,20 (0,01; 4,17) p = 0,2994	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2471
	Metaanaliza badań	RR = 0,43 (95% CI: 0,06; 2,90), p = 0,3857, RD = 0,00 (95% CI:-0,01; 0,00), p = 0,3707; wynik metaanalizy fixed, p = 0,4383, I^2 = 0%			
bd.	*STRIDE-10*	1/739 (0,1%)	0/741 (0%)	-	-
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból mięśni					
≤ 3 dni	*V116-001* (faza II)	22/254 (9%)	20/254 (8%)	1,10 (0,62; 1,96) p = 0,7474	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,7473
	STRIDE-10	37/739 (5,0%)	41/741 (5,5%)	0,90 (0,59; 1,39) p = 0,6507	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6504
	Metaanaliza badań	RR = 0,97 (95% CI: 0,69; 1,37), p = 0,8582, RD = 0,00 (95% CI:-0,02; 0,02), p = 0,3707; wynik metaanalizy fixed, p = 0,5968, I^2 = 0%			
	STRIDE-6	15/174 (8,6%)	8/85 (9,4%)	0,92 (0,40; 2,08) p = 0,8334	-0,01 (-0,08; 0,07) p = 0,8357
> 3 i ≤ 5 dni	*V116-001* (faza II)	6/254 (2%)	4/254 (2%)	1,50 (0,43; 5,25) p = 0,5260	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5228
	STRIDE-10	2/739 (0,3%)	3/741 (0,4%)	0,67 (0,11; 3,99) p = 0,6585	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,6563
	Metaanaliza badań	RR = 1,14 (95% CI: 0,42; 3,13), p = 0,7937, RD = 0,00 (95% CI:-0,01; 0,01), p = 0,3707; wynik metaanalizy fixed, p = 0,4678, I^2 = 0%			
	STRIDE-6	2/174 (1,1%)	0/85 (0%)	2,46 (0,12; 50,62) p = 0,5603	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3442

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5.1.3 Ciężkie (*serious*) AEs

W badaniach *V116-001*, *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* odnaleziono informacje na temat ciężkich (*serious*) AEs po zastosowaniu analizowanych szczepień. Dla żadnego z nich nie stwierdzono istotnych różnic między szczepionkami zarówno w wynikach na podstawie pojedynczych prób, jak i przeprowadzonych metaanaliz na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10*.

Tabela 47. Ocena bezpieczeństwa – ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia; Capvaxive vs PPSV23; badanie *V116-001* (faza II), *STRIDE-6* (kohorta 2), *STRIDE-9* i *STRIDE-10*.

Rodzaj SAEs	Badanie	Capvaxive	PPSV23	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia sercowe	*STRIDE-6*	0/174 (0%)	0/85 (0%)	-	-
Ostry zespół wieńcowy^	*V116-001*	0/254 (0%)	1/254 (0,39%)	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,5005	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4767
Migotanie przedsionków^		1/254 (0,39%)	0/254 (0%)	3,00 (0,12; 73,30) p = 0,5005	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4767
Ostry zawał mięśnia sercowego^	*STRIDE-10*	0/739 (0,00%)	1/741 (0,13%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5019	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Skurcz dodatkowy (*extrasystoles*)^		1/739 (0,14%)	0/741 (0,00%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782
Niewydolność zastawki mitralnej^		1/739 (0,14%)	0/741 (0,00%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782
Bradykardia zatokowa^		1/739 (0,14%)	0/741 (0,00%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782
Niewydolność serca^	*STRIDE-6*	0/174 (0%)	0/85 (0%)	-	-
Zastoinowa niewydolność serca^		0/174 (0%)	0/85 (0%)	-	-
Niedokrwienie mięśnia sercowego^		0/174 (0%)	0/85 (0%)	-	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	*STRIDE-6*	1/174 (0,6%)	0/85 (0%)	1,47 (0,06; 35,81) p = 0,8115	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5932
Krwotok żołądkowo-jelitowy^	*V116-001*	1/254 (0,39%)	0/254 (0%)	3,00 (0,12; 73,30) p = 0,5005	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4767
Krwiak ściany jamy brzusznej^	*STRIDE-10*	1/739 (0,14%)	0/741 (0,00%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782
Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego^		0/739 (0,00%)	1/741 (0,13%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5019	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Szczelina odbytu^	*STRIDE-6*	1/174 (0,57%)	0/85 (0%)	1,47 (0,06; 35,81) p = 0,8115	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5932

Rodzaj SAEs	Badanie	Capvaxive	PPSV23	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Przetoka aorto-jelitowa^		0/174 (0%)	0/85 (0%)	-	-
Zespół Mallory'ego-Weissa^		0/174 (0%)	0/85 (0%)	-	-
Perforacja jelita cienkiego^		0/174 (0%)	0/85 (0%)	-	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	*STRIDE-6*	0/174 (0%)	1/85 (1,2%)	0,16 (0,01; 3,98) p = 0,2664	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4230
Zapalenie pęcherzyka żółciowego^	*STRIDE-10*	1/739 (0,14%)	0/741 (0,00%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782
Kamica żółciowa^		0/739 (0,00%)	1/741 (0,13%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5019	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
	STRIDE-6	0/174 (0%)	0/85 (0%)	-	-
Zapalenie dróg żółciowych^		0/174 (0%)	1/85 (1,18%)	0,16 (0,01; 3,98) p = 0,2664	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4230
Zakażenia i zarażenia	*STRIDE-6*	0/174 (0%)	0/85 (0%)	-	-
Bakteriemia związana z gronkowcem^	*V116-001*	0/254 (0%)	1/254 (0,39%)	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,5005	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4767
Zakażenie układu moczowego^		0/254 (0%)	1/254 (0,39%)	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,5005	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4767
	STRIDE-6	0/174 (0%)	0/85 (0%)	-	-
COVID-19^	*V116-001*	1/254 (0,39%)	0/254 (0%)	3,00 (0,12; 73,30) p = 0,5005	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4767
	STRIDE-10	0/739 (0,00%)	1/741 (0,13%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5019	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
	Metaanaliza	RR = 1,00 (95% CI: 0,14; 7,10), p = 0,9989, RD = 0,00 (95% CI: 0,00; 0,00), p = 0,9955; wynik metaanalizy fixed, p = 0,3415, I^2 = 0%			
Zakażenia jamy brzusznej^	*STRIDE-10*	1/739 (0,14%)	0/741 (0,00%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782
Zapalenie żołądka i jelit^		0/739 (0,00%)	1/741 (0,13%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5019	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Grypa^		1/739 (0,14%)	0/741 (0,00%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782
Przewlekłe zapalenie szpiku i kości^		1/739 (0,14%)	0/741 (0,00%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782
Odmiedniczkowe zapalenie nerek^		1/739 (0,14%)	0/741 (0,00%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782
Zakażenie dróg oddechowych^		0/739 (0,00%)	1/741 (0,13%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5019	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Zakażenie dróg moczowych^		1/739 (0,14%)	0/741 (0,00%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782

Rodzaj SAEs	Badanie	Capvaxive	PPSV23	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie płuc^		0/739 (0,00%)	1/741 (0,13%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5019	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
	STRIDE-6	0/174 (0%)	0/85 (0%)	-	-
Zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia^		0/174 (0%)	0/85 (0%)	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	*STRIDE-6*	0/174 (0%)	1/85 (1,2%)	0,16 (0,01; 3,98) p = 0,2664	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4230
Radikulopatia szyjna^	*V116-001*	1/254 (0,39%)	0/254 (0%)	3,00 (0,12; 73,30) p = 0,5005	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4767
Zawał lakunarny^	*STRIDE-9*	1/225 (0,44%)	0/225 (0%)	3,00 (0,12; 73,25) p = 0,5004	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4763
Parestezje^		1/739 (0,14%)	0/741 (0,00%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782
Porażenie nerwu strzałkowego^	*STRIDE-10*	1/739 (0,14%)	0/741 (0,00%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782
Omdlenia^		1/739 (0,14%)	0/741 (0,00%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782
Udar niedokrwienny^	*STRIDE-6*	0/174 (0%)	1/85 (1,18%)	0,16 (0,01; 3,98) p = 0,2664	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4230
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	*STRIDE-6*	1/174 (0,6%)	1/85 (1,2%)	0,49 (0,03; 7,72) p = 0,6109	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6440
Odma opłucnowa^	*STRIDE-10*	1/739 (0,14%)	0/741 (0,00%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782
Zatorowość płucna^		1/739 (0,14%)	0/741 (0,00%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782
Przewlekła obturacyjna choroba płuc^	*STRIDE-6*	1/174 (0,57%)	1/85 (1,18%)	0,49 (0,03; 7,72) p = 0,6109	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6440
Zaburzenia naczyniowe	*STRIDE-6*	0/174 (0%)	0/85 (0%)	-	-
Zakrzepica żył głębokich^	*STRIDE-10*	0/739 (0,00%)	1/741 (0,13%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5019	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Niedociśnienie^	*STRIDE-6*	0/174 (0%)	0/85 (0%)	-	-
Zaburzenia ucha i błędnika					
Zawroty głowy^	*STRIDE-10*	0/739 (0,00%)	1/741 (0,13%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5019	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788

Rodzaj SAEs	Badanie	Capvaxive	PPSV23	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia endokrynologiczne					
Guz tarczycy^	*STRIDE-10*	1/739 (0,14%)	1/741 (0,13%)	1,00 (0,06; 16,00) p = 0,9985	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9985
Zaburzenia ogólnoustrojowe					
Ból w klatce piersiowej^	*STRIDE-10*	1/739 (0,14%)	1/741 (0,13%)	1,00 (0,06; 16,00) p = 0,9985	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9985
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne					
Ból związany z wykonaną procedurą^	*STRIDE-10*	1/739 (0,14%)	0/741 (0,00%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782
Złamanie żeber^		0/739 (0,00%)	1/741 (0,13%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5019	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Złamanie urazowe^		1/739 (0,14%)	0/741 (0,00%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782
Zaburzenia metabolizmu i odżywania					
Hiponatremia^	*STRIDE-10*	1/739 (0,14%)	0/741 (0,00%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej					
Zespół stożka rotatorów^	*V116-001*	1/254 (0,39%)	0/254 (0%)	3,00 (0,12; 73,30) p = 0,5005	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4767
Chondrokalcynoza^	*STRIDE-10*	0/739 (0,00%)	1/741 (0,13%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5019	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Wypadnięcie krążka międzykręgowego^		0/739 (0,00%)	1/741 (0,13%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5019	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Choroba zwyrodnieniowa stawów^		1/739 (0,14%)	0/741 (0,00%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782
Choroba zwyrodnieniowa stawów kręgosłupa^		1/739 (0,14%)	0/741 (0,00%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782
Toczeń rumieniowaty układowy^		0/739 (0,00%)	1/741 (0,13%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5019	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
Gruczolakorak żołądka^	*STRIDE-10*	0/739 (0,00%)	1/741 (0,13%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5019	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Rak żołądka^		1/739 (0,14%)	0/741 (0,00%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782
Szpiczak plazmocytowy^		0/739 (0,00%)	1/741 (0,13%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5019	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Rak płaskonabłonkowy^		0/739 (0,00%)	1/741 (0,13%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5019	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
Rak płaskonabłonkowy skóry^		1/739 (0,14%)	0/741 (0,00%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782

Rodzaj SAEs	Badanie	Capvaxive	PPSV23	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia nerek i układu moczowego					
Ostre uszkodzenie nerek^	*V116-001*	0/254 (0%)	1/254 (0,39%)	0,33 (0,01; 8,14) p = 0,5005	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4767
	STRIDE-10	1/739 (0,14%)	0/741 (0,00%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782
	Metaanaliza	RR = 1,00 (95% CI: 0,14; 7,09), p = 0,9989, RD = 0,00 (95% CI: 0,00; 0,00), p = 0,9955; wynik metaanalizy fixed, p = 0,3403, I^2 = 0%			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					
Ból jąder^	*STRIDE-10*	1/739 (0,14%)	0/741 (0,00%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
Pokrzywka^	*STRIDE-10*	1/739 (0,14%)	0/741 (0,00%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4998	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4782

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ dane ze strony *www.clinicaltrials.gov*.

5.5.1.4 Nieciężkie (*not including serious*) AEs

W próbach *V116-001* (faza II), *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* zaprezentowano także informacje na temat nieciężkich zdarzeń niepożądanych, które obserwowano po szczepieniu Capvaxive lub PPSV23. Istotne różnice na niekorzyść Capvaxive odnotowano w badaniu *V116-001* dla jakichkolwiek nie-SAEs, zmęczenia oraz bólu w miejsca wstrzyknięcia (odpowiednio RR = 1,20 [95% CI: 1,03; 1,39], NNH = 10 [95% CI: 6, 60], p = 0,0205, RR = 1,56 [95% CI: 1,04; 2,35], NNH = 15 [95% CI: 8, 140], p = 0,0321 i RR = 1,23 [95% CI: 1,00; 1,51], NNH = 12 [95% CI: 6, 934], p = 0,0493) i w próbie *STRIDE-10* dla bólu w miejscu wstrzyknięcia (odpowiednio RR = 1,16 [95% CI: 1,01; 1,32], NNH = 19 [95% CI: 10, 176], p = 0,0294). Z kolei ryzyko ból w miejscu iniekcji w badaniu *STRIDE-9* i obrzęku w miejscu wstrzyknięcia w próbie *STRIDE-6* było znamiennie niższe po szczepieniu Capvaxive, odpowiednio RR = 0,74 (95% CI: 0,56; 0,98), NNT = 11 (95% CI: 6; 125), p = 0,0344 i RR = 0,28 (95% CI: 0,12; 0,64), NNT = 9 (95% CI: 5; 30), p = 0,0026.

Przeprowadzone metaanalizy z wykorzystaniem danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* wskazały na brak istotnych różnic między analizowanymi szczepionkami odnośnie wszystkich rozpatrywanych nie-SAEs.

Tabela 48. Ocena bezpieczeństwa – nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane (przedstawiono AEs występujące u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup); Capvaxive vs PPSV23; badanie *V116-001* (faza II), *STRIDE-6* (kohorta 2), *STRIDE-9* i *STRIDE-10*.

Rodzaj nie-SAEs	Badanie	Capvaxive	PPSV23	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiekolwiek	*V116-001*	159/254 (62,60%)	133/254 (52,36%)	**1,20 (1,03; 1,39) p = 0,0205**	**0,10 (0,02; 0,19) NNH = 10 (6; 60) p = 0,0190**
	STRIDE-9	77/225 (34,22%)	96/225 (42,67%)	0,80 (0,63; 1,02) p = 0,0672	-0,08 (-0,17; 0,01) p = 0,0646
	STRIDE-10	399/739 (53,99%)	364/741 (49,12%)	1,10 (1,00; 1,21) p = 0,0613	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0606
	Metaanaliza badań	RR = 1,04 (95% CI: 0,87; 1,25), p = 0,6338, RD = 0,02 (95% CI:-0,07; 0,12), p = 0,6047; wynik metaanalizy random, p = 0,0180, I^2 = 75,1%			
	STRIDE-6	85/174 (48,85%)	52/85 (61,18%)	0,80 (0,64; 1,00) p = 0,0527	-0,12 (-0,25; 0,00) p = 0,0581
Zaburzenia ogólne					
Zmęczenie	*V116-001*	50/254 (19,69%)	32/254 (12,60%)	**1,56 (1,04; 2,35) p = 0,0321**	**0,07 (0,01; 0,13) NNH = 15 (8; 140) p = 0,0292**
	STRIDE-9	15/225 (6,67%)	25/225 (11,11%)	0,60 (0,33; 1,11) p = 0,1023	-0,04 (-0,10; 0,01) p = 0,0966
	STRIDE-10	122/739 (16,51%)	118/741 (15,92%)	1,04 (0,82; 1,31) p = 0,7604	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7604
	Metaanaliza badań	RR = 1,04 (95% CI: 0,68; 1,59), p = 0,8471, RD = 0,01 (95% CI:-0,05; 0,07), p = 0,7786; wynik metaanalizy random, p = 0,0334, I^2 = 70,6%			
	STRIDE-6	33/174 (18,97%)	12/85 (14,12%)	1,34 (0,73; 2,47) p = 0,3410	0,05 (-0,05; 0,14) p = 0,3131
Siniaki w miejscu wstrzyknięcia	*V116-001*	1/254 (0,39%)	0/254 (0%)	3,00 (0,12; 73,30) p = 0,5005	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4767
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	*V116-001*	26/254 (10,24%)	17/254 (6,69%)	1,53 (0,85; 2,75) p = 0,1553	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,1506
	STRIDE-9	19/225 (8,44%)	23/225 (10,67%)	0,83 (0,46; 1,47) p = 0,5177	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5167
	STRIDE-10	58/739 (7,85%)	47/741 (6,34%)	1,24 (0,85; 1,79) p = 0,2604	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2591
	Metaanaliza badań	RR = 1,19 (95% CI: 0,90; 1,56), p = 0,2233, RD = 0,01 (95% CI:-0,01; 0,03), p = 0,2220; wynik metaanalizy fixed, p = 0,3210, I^2 = 12,0%			
	STRIDE-6	14/174 (8,05%)	8/85 (9,41%)	0,85 (0,37; 1,96) p = 0,7109	-0,01 (-0,09; 0,06) p = 0,7178
Ból w miejscu wstrzyknięcia	*V116-001*	118/254 (46,46%)	96/254 (37,80%)	**1,23 (1,00; 1,51) p = 0,0493**	**0,09 (0,00; 0,17) NNH = 12 (6; 934) p = 0,0472**

Rodzaj nie-SAEs	Badanie	Capvaxive	PPSV23	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	STRIDE-9	60/225 (26,67%)	81/225 (36,00%)	**0,74 (0,56; 0,98) p = 0,0344**	**-0,09 (-0,18;-0,01) NNT = 11 (6; 125) p = 0,0319**
	STRIDE-10	301/739 (40,73%)	261/741 (35,22%)	**1,16 (1,01; 1,32) p = 0,0294**	**0,06 (0,01; 0,10) NNH = 19 (10; 176) p = 0,0288**
	Metaanaliza badań	RR = 1,04 (95% CI: 0,81; 1,34), p = 0,7513, RD = 0,02 (95% CI:-0,08; 0,12), p = 0,7095; wynik metaanalizy random, p = 0,0088, I^2 = 78,9%			
	STRIDE-6	72/174 (41,38%)	40/85 (47,06%)	0,88 (0,66; 1,17) p = 0,3790	-0,06 (-0,19; 0,07) p = 0,3878
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	*V116-001*	30/254 (11,81%)	20/254 (7,87%)	1,50 (0,88; 2,57) p = 0,1399	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1355
	STRIDE-9	14/225 (6,22%)	17/225 (7,56%)	0,82 (0,42; 1,63) p = 0,5773	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,5764
	STRIDE-10	48/739 (6,50%)	32/741 (4,32%)	1,50 (0,97; 2,32) p = 0,0662	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0638
	Metaanaliza badań	RR = 1,34 (95% CI: 0,99; 1,80), p = 0,0601, RD = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,04), p = 0,0586; wynik metaanalizy fixed, p = 0,3026, I^2 = 16,3%			
	STRIDE-6	8/174 (4,60%)	14/85 (16,47%)	**0,28 (0,12; 0,64) p = 0,0026**	**-0,12 (-0,20;-0,03) NNT= 9 (5; 30) p = 0,0060**
Gorączka	*V116-001*	1/254 (0,39%)	0/254 (0%)	3,00 (0,12; 73,30) p = 0,5005	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4767
Zakażenia i zarażenia					
Zakażenia górnych dróg oddechowych	*V116-001*	0/254 (0%)	0/254 (0%)	-	-
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej					
Ból mięśni	*V116-001*	33/254 (12,99%)	26/254 (10,24%)	1,27 (0,78; 2,06) p = 0,3340	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3319
	STRIDE-10	43/739 (5,82%)	46/741 (6,21%)	0,94 (0,63; 1,40) p = 0,7529	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7528
	Metaanaliza badań	RR = 1,06 (95% CI: 0,78; 1,44), p = 0,7238, RD = 0,00 (95% CI:-0,02; 0,03), p = 0,7236; wynik metaanalizy fixed, p = 0,3451, I^2 = 0%			
	STRIDE-6	17/174 (9,77%)	9/85 (10,59%)	0,92 (0,43; 1,98) p = 0,8368	-0,01 (-0,09; 0,07) p = 0,8389
Ból stawów	*V116-001*	11/254 (4,33%)	12/254 (4,72%)	0,92 (0,41; 2,04) p = 0,8311	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8310
Zaburzenia układu nerwowego					
Ból głowy	*V116-001*	47/254 (18,50%)	41/254 (16,14%)	1,15 (0,78; 1,68) p = 0,4823	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4816

Rodzaj nie-SAEs	Badanie	Capvaxive	PPSV23	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	STRIDE-10	124/739 (16,78%)	105/741 (14,17%)	1,18 (0,93; 1,50) p = 0,1659	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1649
	Metaanaliza badań	RR = 1,17 (95% CI: 0,96; 1,44), p = 0,1215, RD = 0,03 (95% CI:-0,01; 0,06), p = 0,1207; wynik metaanalizy fixed, p = 0,8876, I^2 = 0%			
	STRIDE-6	18/174 (10,34%)	10/85 (11,76%)	0,88 (0,42; 1,82) p = 0,7292	-0,01 (-0,10; 0,07) p = 0,7346

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5.2 Capvaxive vs PCV20

5.5.2.1 AEs ogółem

W publikacji *Platt 2024* i dokumencie *GVD 2024* odnaleziono dane na temat poszczególnych kategorii AEs w próbie *STRIDE-3*. Wykazano, że ryzyko wystąpienia jakichkolwiek AEs, jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji, jakichkolwiek AES związanych z podaną szczepionką oraz jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji, związanych z podaną szczepionką jest istotnie mniejsze po szczepieniu Capvaxive w odniesieniu do szczepienia PCV20, odpowiednio RR = 0,88 (95% CI: 0,82; 0,94), NNT = 13 (95% CI: 9; 24), p < 0,0001, [redacted], RR = 0,85 (95% CI: 0,79; 0,91), NNT = 11 (95% CI: 8; 20), p < 0,0001 i [redacted].

Tabela 49. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych ogółem; Capvaxive vs PCV20; badanie *STRIDE-3*.

Rodzaj AE	Badanie	Capvaxive (N = 1177)	PCV20 (N = 1175)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiekolwiek AEs	*STRIDE-5*	684 (58,2%)	778 (66,2%)	**0,88 (0,82; 0,94) p < 0,0001**	**-0,08 (-0,12;-0,04) NNT = 13 (9; 24) p < 0,0001**
Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji^		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe^		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Jakiekolwiek AEs związane z podaną szczepionką		609 (51,7%)	715 (60,9%)	**0,85 (0,79; 0,91) p < 0,0001**	**-0,09 (-0,13;-0,05) NNT = 11 (8; 20) p < 0,0001**
Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji, związane z podaną szczepionką^		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe, związane z podaną szczepionką^		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane		19 (1,6%)**	24 (2,0%)**	0,79 (0,44; 1,43) p = 0,4393	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4382
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane		0 (0%)	0 (0%)	-	-

Rodzaj AE	Badanie	Capvaxive (N = 1177)	PCV20 (N = 1175)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
związane z podaną szczepionką					
Zgony		4^^ (0,3%)	2^^ (0,2%)	2,00 (0,37; 10,88) p = 0,4241	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4146

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
** żadne z ciężkich AEs, jak i zgony nie zostały uznane za związane z podaną szczepionką;
^ dane z dokumentu *GVD 2024*;
^^ w grupie Capvaxive zgon nastąpił z powodu sepsy, udaru naczyniowo-mózgowego, zawału mięśnia sercowego oraz marskości wątroby i encefalopatii wątrobowej, a w grupie PCV20 z powodu zatrzymania akcji serca i ropnia jamy brzusznej.

5.5.2.2 Przewidywane AEs

Dane na temat porównania tolerancji szczepionki Capvaxive vs PCV20 pod względem przewidywanych AEs z badania *STRIDE-3* odnaleziono w publikacji *Platt 2024*. W większości poszczególnych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych różnic między tymi szczepionkami, ale jakiekolwiek przewidywane zdarzenia niepożądane i takie AEs w miejscu iniekcji, a także ból i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia występowały istotnie rzadziej po szczepieniu Capvaxive, odpowiednio: RR = 0,85 (95% CI: 0,79; 0,91), NNT = 11 (95% CI: 8; 19), p < 0,0001, RR = 0,77 (95% CI: 0,71; 0,84), NNT = 9 (95% CI: 7; 13), p < 0,0001, RR = 0,76 (95% CI: 0,70; 0,83), NNT = 9 (95% CI: 7; 13), p < 0,0001 i RR = 0,72 (95% CI: 0,54; 0,97), NNT = 44 (95% CI: 23; 450), p = 0,0311. W ocenie przewidywanych AEs w ≥3. stopniu nasilenia nie stwierdzono znamiennych różnic między analizowanymi szczepionkami.

Tabela 50. Ocena bezpieczeństwa – przewidywane zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia, jak i w ≥3. stopniu nasilenia; Capvaxive vs PCV20; badanie *STRIDE-3*.

Rodzaj AE	Badanie	Capvaxive (N = 1177)	PCV20 (N = 1175)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bez względu na stopień nasilenia					
Jakiekolwiek przewidywane (*solicited*) AEs	*STRIDE-3*	597 (51%)^	705 (60%)^	**0,85 (0,79; 0,91) p < 0,0001**	**-0,09 (-0,13;-0,05) NNT = 11 (8; 19) p < 0,0001**
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji		487 (41,4%)	630 (53,6%)	**0,77 (0,71; 0,84) p < 0,0001**	**-0,12 (-0,16;-0,08) NNT = 9 (7; 13) p < 0,0001**
Ból		464 (39,4%)	607 (51,7%)	**0,76 (0,70; 0,83) p < 0,0001**	**-0,12 (-0,16;-0,08) NNT = 9 (7; 13) p < 0,0001**
Obrzęk		71 (6,0%)	98 (8,3%)	**0,72 (0,54; 0,97) p = 0,0311**	**-0,02 (-0,04; 0,00) NNT = 44 (23; 450) p = 0,0301**

Rodzaj AE	Badanie	Capvaxive (N = 1177)	PCV20 (N = 1175)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Rumień		64 (5,4%)	74 (6,3%)	0,86 (0,62; 1,19) p = 0,3752	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3747
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe		334 (28,4%)	323 (27,5%)	1,03 (0,91; 1,18) p = 0,6314	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6313
Zmęczenie		237 (20,1%)	230 (19,6%)	1,03 (0,87; 1,21) p = 0,7329	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7329
Ból głowy		135 (11,5%)	152 (12,9%)	0,89 (0,71; 1,10) p = 0,2777	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2772
Ból mięśni		70 (6,0%)	79 (6,7%)	0,88 (0,65; 1,21) p = 0,4401	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4397
Gorączka		15 (1,3%)	15 (1,3%)	1,00 (0,49; 2,03) p = 0,9963	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9963
W ≥3. stopniu nasilenia					
Jakiekolwiek AEs	*STRIDE-3*	7 (0,6%)*	12 (1,0%)*	0,58 (0,23; 1,47) p = 0,2538	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2479
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji		bd.	bd.	-	-
Rumień		3 (0,3%)*	3 (0,3%)*	1,00 (0,20; 4,94) p = 0,9983	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9983
Ból		1 (0,1%)*	1 (0,1%)*	1,00 (0,06; 15,94) p = 0,9990	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9990
Obrzęk		3 (0,3%)*	2 (0,2%)*	1,50 (0,25; 8,95) p = 0,6579	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6557
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe		bd.	bd.	-	-
Zmęczenie		0 (0%)	5 (0,4%)*	0,09 (0,01; 1,64) p = 0,1041	**0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0406**
Ból głowy		0 (0%)	1 (0,1%)*	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5003	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4787
Ból mięśni		0 (0%)	1 (0,1%)*	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5003	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4787
Gorączka		2 (0,2%)*	3 (0,3%)*	0,67 (0,11; 3,98) p = 0,6552	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6530

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w tabeli z suplementu do publikacji *Platt 2024*, w której przedstawiono ocenę nasilenia zdarzeń niepożądanych wartości te wyniosły odpowiednio 600 (51%) i 708 (60%) – różnice między grupami obliczone przez autorów raportu nadal były znamienne, wartości RR (95% CI) i RD (95% CI) były takie same, jak przy wartościach z tabeli powyżej.

Dodatkowo w badaniu *STRIDE-3* zaprezentowano dane na temat odsetka chorych z określonym czasem trwania poszczególnych przewidywanych AEs, zarówno miejscowych, jak i ogólnoustrojowych, bez względu na stopień nasilenia. Istotne różnice na korzyść Capvaxive dotyczyły jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, które utrzymywały się do 3 dni i bólu występujące do 3 dni, odpowiednio RR = 0,84 [95% CI: 0,77; 0,92), NNT = 13 [95% CI: 9; 26], p = 0,0001 i RR = 0,75 [95% CI: 0,68; 0,83), NNT = 9 [95% CI: 7; 14], p < 0,0001.

Tabela 51. Ocena bezpieczeństwa – czas utrzymywania się poszczególnych przewidywanych AEs; Capvaxive vs PCV20; badanie *STRIDE-3*.

Czas utrzymywania się AE	Capvaxive (N = 1177)	PCV20 (N = 1175)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiekolwiek AEs				
≤ 3 dni	492 (42%)	584 (50%)	**0,84 (0,77; 0,92) p = 0,0001**	**-0,08 (-0,12;-0,04) NNT = 13 (9; 26) p = 0,0001**
> 3 i ≤ 5 dni	92 (8%)	104 (9%)	0,88 (0,68; 1,16) p = 0,3644	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3640
> 5 i ≤ 10 dni	9 (1%)	15 (1%)	0,60 (0,26; 1,36) p = 0,2219	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2167
≥10 dni	4 (< 1%)	2 (< 1%)	2,00 (0,37; 10,88) p = 0,4241	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4146
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – rumień				
≤ 3 dni	53 (5%)	55 (5%)	0,96 (0,67; 1,39) p = 0,8367	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8367
> 3 i ≤ 5 dni	7 (1%)	15 (1%)	0,47 (0,19; 1,14) p = 0,0938	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,0858
> 5 i ≤ 10 dni	2 (< 1%)	4 (< 1%)	0,50 (0,09; 2,72) p = 0,4218	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4125
≥10 dni	2 (< 1%)	0 (0%)	4,99 (0,24; 103,86) p = 0,2992	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2475
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – ból				
≤ 3 dni	403 (34%)	538 (46%)	**0,75 (0,68; 0,83) p < 0,0001**	**-0,12 (-0,15;-0,08) NNT = 9 (7; 14) p < 0,0001**
> 3 i ≤ 5 dni	58 (5%)	62 (5%)	0,93 (0,66; 1,32) p = 0,7007	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7007
> 5 i ≤ 10 dni	3 (< 1%)	7 (1%)	0,43 (0,11; 1,65) p = 0,2178	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2040
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – obrzęk				
≤ 3 dni	57 (5%)	79 (7%)	0,72 (0,52; 1,00) p = 0,0520	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0506

Czas utrzymywania się AE	Capvaxive (N = 1177)	PCV20 (N = 1175)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
> 3 i ≤ 5 dni	13 (1%)	17 (1%)	0,76 (0,37; 1,56) p = 0,4609	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4595
> 5 i ≤ 10 dni	1 (< 1%)	2 (< 1%)	0,50 (0,05; 5,50) p = 0,5703	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5625
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – zmęczenie				
≤ 3 dni	203 (17%)	187 (16%)	1,08 (0,90; 1,30) p = 0,3852	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,3849
> 3 i ≤ 5 dni	28 (2%)	37 (3%)	0,76 (0,47; 1,23) p = 0,2564	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2546
> 5 i ≤ 10 dni	4 (< 1%)	5 (< 1%)	0,80 (0,21; 2,97) p = 0,7370	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,7365
≥10 dni	2 (< 1%)	1 (< 1%)	2,00 (0,18; 21,99) p = 0,5722	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5643
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból głowy				
≤ 3 dni	122 (10%)	129 (11%)	0,94 (0,75; 1,19) p = 0,6301	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6300
> 3 i ≤ 5 dni	13 (1%)	17 (1%)	0,76 (0,37; 1,56) p = 0,4609	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4595
> 5 i ≤ 10 dni	0 (0%)	4 (< 1%)	0,11 (0,01; 2,06) p = 0,1400	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0728
≥10 dni	0 (0%)	2 (< 1%)	0,20 (0,01; 4,15) p = 0,2982	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2472
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból mięśni				
≤ 3 dni	62 (5%)	70 (6%)	0,88 (0,63; 1,23) p = 0,4677	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4673
> 3 i ≤ 5 dni	7 (1%)	8 (1%)	0,87 (0,32; 2,40) p = 0,7932	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7931
> 5 i ≤ 10 dni	1 (< 1%)	1 (< 1%)	1,00 (0,06; 15,94) p = 0,9990	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9990

5.5.2.1 Ciężkie (*serious*) AEs

W badaniu *STRIDE-3* odnaleziono także dane dotyczące poszczególnych ciężkich (*serious*) AEs po zastosowaniu analizowanych szczepień (*www.clinicaltrials.gov*). Dla żadnego z nich nie stwierdzono istotnych różnic między szczepionkami.

Tabela 52. Ocena bezpieczeństwa – ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane; Capvaxive vs PCV20; badanie *STRIDE-3*.

Rodzaj SAEs	Badanie	Capvaxive (N = 1177)	PCV20 (N = 1175)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia sercowe					

Rodzaj SAEs	Badanie	Capvaxive (N = 1177)	PCV20 (N = 1175)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zatrzymanie akcji serca	*STRIDE-3*	1 (0,08%)	1 (0,09%)	1,00 (0,06; 15,94) p = 0,9990	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9990
Zator tętnicy wieńcowej		0 (0%)	1 (0,09%)	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5003	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4787
Zawał mięśnie sercowego		1 (0,08%)	4 (0,34%)	0,25 (0,03; 2,23) p = 0,2141	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1787
Zaburzenia ucha i błędnika					
Zawroty głowy	*STRIDE-3*	0 (0%)	1 (0,09%)	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5003	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4787
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe					
Ból brzucha	*STRIDE-3*	0 (0%)	1 (0,09%)	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5003	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4787
Ból brzucha w górnej części		1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791
Zapalenie jelita grubego		0 (0%)	1 (0,09%)	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5003	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4787
Perforacja wrzodu dwunastnicy		1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791
Przepuklina pachwinowa		1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791
Perforacja jelita czczego		0 (0%)	0 (0%)	-	-
Erozja błony śluzowej jamy ustnej		1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791
Niedrożność jelita cienkiego		0 (0%)	1 (0,09%)	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5003	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4787
Zaburzenia ogólne					
Ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem	*STRIDE-3*	0 (0%)	1 (0,09%)	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5003	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4787
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
Marskość wątroby	*STRIDE-3*	1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791
Martwica wątroby		1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791
Podtorebkowy krwiak wątroby		1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791
Zaburzenia układu immunologicznego					
Nadwrażliwość na leki	*STRIDE-3*	0 (0%)	1 (0,09%)	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5003	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4787
Zakażenia i zarażenia					

Rodzaj SAEs	Badanie	Capvaxive (N = 1177)	PCV20 (N = 1175)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ropnie jamy brzusznej	*STRIDE-3*	0 (0%)	1 (0,09%)	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5003	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4787
Ropnie ściany jamy brzusznej		1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791
Zapalenie wyrostka robaczkowego		1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791
Zapalenie tkanki łącznej		0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zapalenie uchyłków		1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791
Wirusowe zapalenie mózgu		0 (0%)	1 (0,09%)	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5003	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4787
Zapalenie żołądka i jelit		0 (0%)	1 (0,09%)	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5003	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4787
Zapalenie otrzewnej		1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791
Zapalenie płuc		0 (0%)	1 (0,09%)	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5003	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4787
Zachłystowe zapalenie płuc		1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791
Posocznica		2 (0,17%)	0 (0%)	4,99 (0,24; 103,86) p = 0,2992	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2475
Wstrząs septyczny		1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791
Ropień zęba		0 (0%)	0 (0%)	1,00 (0,02; 50,27) p = 0,9993	0,00 (0,00; 0,00) p = 1,0000
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
Stłuczenie mózgu	*STRIDE-3*	0 (0%)	1 (0,09%)	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5003	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4787
Złamanie biodra		0 (0%)	1 (0,09%)	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5003	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4787
Złamanie kończyny dolnej		0 (0%)	0 (0%)	-	-
Złamanie kończyny górnej		1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
Niewystarczająca kontrola cukrzycy	*STRIDE-3*	1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791
Hiponatremia		1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej					

Rodzaj SAEs	Badanie	Capvaxive (N = 1177)	PCV20 (N = 1175)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zwężenie kręgosłupa lędźwiowego	*STRIDE-3*	0 (0%)	1 (0,09%)	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5003	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4787
Choroba zwyrodnieniowa stawów		1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone					
Inwazyjny rak przewodowy piersi	*STRIDE-3*	1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791
Rak prostaty		0 (0%)	1 (0,09%)	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5003	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4787
Gruczolakorak odbytnicy		1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791
Zaburzenia układu nerwowego					
Udar mózgu	*STRIDE-3*	2 (0,17%)	0 (0%)	4,99 (0,24; 103,86) p = 0,2992	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2475
Zawroty głowy		1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791
Encefalopatia		0 (0%)	1 (0,09%)	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5003	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4787
Encefalopatia wątrobowa		1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791
Udar niedokrwienny		0 (0%)	1 (0,09%)	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5003	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4787
Encefalopatia metaboliczna		0 (0%)	1 (0,09%)	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5003	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4787
Porażenie nerwu promieniowego		0 (0%)	1 (0,09%)	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5003	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4787
Problemy z produktem					
Okluzja urządzenia	*STRIDE-3*	1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791
Zaburzenia psychiczne					
Zespół odstawienia alkoholu	*STRIDE-3*	0 (0%)	1 (0,09%)	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5003	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4787
Alkoholizm		1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791
Majaczenie alkoholowe		1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791
Zaburzenie nerek i dróg moczowych					
Ostre uszkodzenie nerek	*STRIDE-3*	0 (0%)	1 (0,09%)	0,33 (0,01; 8,16) p = 0,5003	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4787
Kamica nerkowa		1 (0,08%)	1 (0,09%)	1,00 (0,06; 15,94) p = 0,9990	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9990

Rodzaj SAEs	Badanie	Capvaxive (N = 1177)	PCV20 (N = 1175)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
Ostra niewydolność oddechowa	*STRIDE-3*	1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791
Duszność		1 (0,08%)	0 (0%)	2,99 (0,12; 73,44) p = 0,5016	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4791

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5.2.2 Nieciężkie (*not including serious*) AEs

W próbie *STRIDE-3* podano również dane na temat nieciężkich zdarzeń niepożądanych, które obserwowano w obu analizowanych schematach szczepienia (*www.clinicaltrials.gov*). Stwierdzono, że ryzyko wystąpienia jakiekolwiek nieciężkiego AEs oraz nieciężkiego przypadku bólu w miejscu wstrzyknięcia była istotnie niższe po szczepieniu Capvaxive w odniesieniu do PCV20, odpowiednio RR = 0,85 (95% CI: 0,79; 0,91), NNT = 11 (95% CI: 8; 20), p < 0,0001 i RR = 0,77 (95% CI: 0,71; 0,85), NNT = 9 (95% CI: 7; 13), p < 0,0001.

Tabela 53. Ocena bezpieczeństwa – nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane (przedstawiono AEs występujące u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup); Capvaxive vs PCV20; badanie *STRIDE-3*.

Rodzaj nie-SAEs	Capvaxive (N = 1177)	PCV20 (N = 1175)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiekolwiek	615 (52,25%)	722 (61,45%)	**0,85 (0,79; 0,91) p < 0,0001**	**-0,09 (-0,13;-0,05) NNT = 11 (8; 20) p < 0,0001**
Zaburzenia ogólne				
Zmęczenie	240 (20,39%)	235 (20,00%)	1,02 (0,87; 1,20) p = 0,8134	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8134
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	82 (6,97%)	86 (7,32%)	0,95 (0,71; 1,27) p = 0,7402	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7401
Ból w miejscu wstrzyknięcia	471 (40,02%)	608 (51,74%)	**0,77 (0,71; 0,85) p < 0,0001**	**-0,12 (-0,16;-0,08) NNT = 9 (7; 13) p < 0,0001**
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	79 (6,71%)	103 (8,77%)	0,77 (0,58; 1,01) p = 0,0633	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0621
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej				
Ból mięśni	75 (6,37%)	82 (6,98%)	0,91 (0,67; 1,24) p = 0,5558	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,5556
Zaburzenia układu nerwowego				
Ból głowy	162 (13,76%)	174 (14,81%)	0,93 (0,76; 1,13) p = 0,4692	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4691

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5.3 Capvaxive vs PCV15

5.5.3.1 AEs ogółem

Informacje na temat porównania bezpieczeństwa zastosowania szczepionki Capvaxive vs PCV15 pod względem analizy AEs ogółem podano w próbie *STRIDE-6*. W większości przypadków nie stwierdzono znamiennych różnic między tymi szczepionkami, z wyjątkiem istotniej mniejszej częstości występowania jakichkolwiek AEs, RR = 0,80 (95% CI: 0,67; 0,96), NNT = 8 (95% CI: 5; 51), p = 0,0183.

Tabela 54. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych ogółem; Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6* (kohorta 1).

Rodzaj AE	Capvaxive (N = 230)	PCV15 (N = 117)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiekolwiek AEs	118 (51,3%, 95% CI: 44,6%; 57,9%)	75 (64,1%, 95% CI: 54,7%; 28%)	**0,80 (0,67; 0,96) p = 0,0183**	**-0,13 (-0,24;-0,02) NNT = 8 (5; 51) p = 0,0205**
Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji	93 (40,4%)	56 (47,9%)	0,84 (0,66; 1,08) p = 0,1785	-0,07 (-0,18; 0,04) p = 0,1877
Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe	69 (30%)	44 (37,6%)	0,80 (0,59; 1,08) p = 0,1473	-0,08 (-0,18; 0,03) p = 0,1591
Jakiekolwiek AEs związane z podaną szczepionką	107 (46,5%, 95% CI: 39,9%; 53,2%)	66 (56,4%, 95% CI: 46,9%; 65,6%)	0,82 (0,67; 1,02) p = 0,0736	-0,10 (-0,21; 0,01) p = 0,0797
Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji, związane z podaną szczepionką	93 (40,4%)	56 (47,9%)	0,84 (0,66; 1,08) p = 0,1785	-0,07 (-0,18; 0,04) p = 0,1877
Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe, związane z podaną szczepionką	50 (21,7%)	27 (23,1%)	0,94 (0,62; 1,42) p = 0,7762	-0,01 (-0,11; 0,08) p = 0,7783
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane	2 (0,9%, 95% CI: 0,1%; 3,1%)	4 (3,4%, 95% CI: 0,9%; 8,5%)	0,25 (0,05; 1,37) p = 0,1108	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1539
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane związane z podaną szczepionką	1 (0,4%, 95% CI: 0%; 2,4%)	0 (0%, 95% CI: 0%; 3,1%)	1,53 (0,06; 37,33) p = 0,7933	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5859
Zgony	0 (0%, 95% CI: 0%; 1,6%)	0 (0%, 95% CI: 0%; 3,1%)	0,51 (0,01; 25,58) p = 0,7366	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5.3.2 Przewidywane AEs

W badaniu *STRIDE-6* wykonano też analizę bezpieczeństwa pod względem przewidywanych AEs po zastosowaniu szczepionki Capvaxive w porównaniu do PCV15. W żadnym z analizowanych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono znamiennych różnic między Capvaxive a PCV15.

Tabela 55. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie przewidywanych AEs; Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6* (kohorta 1).

Rodzaj AE	Capvaxive (N = 230)	PCV15 (N = 117)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiekolwiek przewidywane (*solicited*) AEs^	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji	92 (40%)	56 (47,9%)	0,84 (0,65; 1,07) p = 0,1538	-0,08 (-0,19; 0,03) p = 0,1630
Rumień	17 (7,4%)	9 (7,7%)	0,96 (0,44; 2,09) p = 0,9198	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9203
Ból	82 (35,7%)	51 (43,6%)	0,82 (0,62; 1,07) p = 0,1438	-0,08 (-0,19; 0,03) p = 0,1539
Obrzęk	19 (8,3%)	10 (8,5%)	0,97 (0,46; 2,01) p = 0,9274	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9278
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe	48 (20,9%)	25 (21,4%)	0,98 (0,64; 1,50) p = 0,9142	0,00 (-0,10; 0,09) p = 0,9146
Zmęczenie	33 (14,3%)	20 (17,1%)	0,84 (0,50; 1,40) p = 0,5000	-0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,5110
Ból głowy	16 (7,0%)	11 (9,4%)	0,74 (0,35; 1,54) p = 0,4217	-0,02 (-0,09; 0,04) p = 0,4415
Ból mięśni	17 (7,4%)	3 (2,6%)	2,88 (0,86; 9,64) p = 0,0856	**0,05 (0,00; 0,09)** **p = 0,0328**
Gorączka	4 (1,7%)	3 (2,6%)	0,68 (0,15; 2,98) p = 0,6072	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,6268

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ dane z dokumentu *GVD 2024*.

Dodatkowo w badaniu *STRIDE-6* podano informacje na temat odsetka chorych z danym czasem trwania poszczególnych przewidywanych AEs, zarówno miejscowych, jak i ogólnoustrojowych. Nie odnotowano istotnych różnic w żadnym z nich między wyróżnionymi grupami.

Tabela 56. Ocena bezpieczeństwa – czas utrzymywania się poszczególnych AEs; Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6* (kohorta 1).

Czas utrzymywania się AE	Capvaxive (N = 230)	PCV15 (N = 117)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – rumień				
≤ 3 dni	15 (6,5%)	7 (6,0%)	1,09 (0,46; 2,60) p = 0,8458	0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,8436
> 3 i ≤ 5 dni	2 (0,9%)	1 (0,9%)	1,02 (0,09; 11,10) p = 0,9887	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9887
> 5 i ≤ 10 dni	0 (0%)	1 (0,9%)	0,17 (0,01; 4,15) p = 0,2772	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4269
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – ból				
≤ 3 dni	77 (33,5%)	45 (38,5%)	0,87 (0,65; 1,17) p = 0,3529	-0,05 (-0,16; 0,06) p = 0,3622
> 3 i ≤ 5 dni	4 (1,7%)	5 (4,3%)	0,41 (0,11; 1,49) p = 0,1739	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2184
> 5 i ≤ 10 dni	1 (0,4%)	0 (0%)	1,53 (0,06; 37,33) p = 0,7933	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5859
> 10 dni	0 (0%)	1 (0,9%)	0,17 (0,01; 4,15) p = 0,2772	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4269
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – obrzęk				
≤ 3 dni	16 (7,0%)	10 (8,5%)	0,81 (0,38; 1,74) p = 0,5945	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,6057
> 3 i ≤ 5 dni	3 (1,3%)	0 (0%)	3,58 (0,19; 68,65) p = 0,3980	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1929
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – zmęczenie				
≤ 3 dni	30 (13,0%)	17 (14,5%)	0,90 (0,52; 1,56) p = 0,7015	-0,01 (-0,09; 0,06) p = 0,7062
> 3 i ≤ 5 dni	3 (1,3%)	3 (2,6%)	0,51 (0,10; 2,48) p = 0,4032	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4429
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból głowy				
≤ 3 dni	14 (6,1%)	10 (8,5%)	0,71 (0,33; 1,55) p = 0,3939	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4165
> 3 i ≤ 5 dni	2 (0,9%)	1 (0,9%)	1,02 (0,09; 11,10) p = 0,9887	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9887
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból mięśni				
≤ 3 dni	16 (7,0%)	3 (2,6%)	2,71 (0,81; 9,12) p = 0,1068	**0,04 (0,00; 0,09) p = 0,0483**
> 3 i ≤ 5 dni	1 (0,4%)	0 (0%)	1,53 (0,06; 37,33) p = 0,7933	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5859

5.5.3.3 Ciężkie (serious) AEs

W badaniu *STRIDE-6* odnaleziono dodatkowo dane na temat ciężkich (*serious*) AEs po zastosowaniu analizowanych szczepień. Dla żadnego z nich nie stwierdzono istotnych różnic między szczepionkami.

Tabela 57. Ocena bezpieczeństwa – ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane; Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6* (kohorta 1).

Kategoria SAEs	Capvaxive (N = 230)	PCV15 (n = 117)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia sercowe	1 (0,4%)	2 (1,7%)	0,25 (0,02; 2,78) p = 0,2616	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3173
Niewydolność serca^	0 (0%)	1 (0,85%)	0,17 (0,01; 4,15) p = 0,2772	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4269
Zastoinowa niewydolność serca^	1 (0,43%)	0 (0%)	1,53 (0,06; 37,33) p = 0,7933	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5859
Niedokrwienie mięśnia sercowego^	0 (0%)	1 (0,85%)	0,17 (0,01; 4,15) p = 0,2772	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4269
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0 (0%)	2 (1,7%)	0,10 (0,00; 2,11) p = 0,1398	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2089
Szczelina odbytu^	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Przetoka aorto-jelitowa^	0 (0%)	1 (0,85%)	0,17 (0,01; 4,15) p = 0,2772	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4269
Zespół Mallory'ego-Weissa^	0 (0%)	1 (0,85%)	0,17 (0,01; 4,15) p = 0,2772	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4269
Perforacja jelita cienkiego^	0 (0%)	1 (0,85%)	0,17 (0,01; 4,15) p = 0,2772	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4269
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zapalenie dróg żółciowych^	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Kamica żółciowa^	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zakażenia i zarażenia	1 (0,4%)	1 (0,9%)	0,51 (0,03; 8,06) p = 0,6316	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6602
Zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia^	1 (0,43%)	0 (0%)	1,53 (0,06; 37,33) p = 0,7933	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5859
Zapalenie płuc^	0 (0%)	1 (0,85%)	0,17 (0,01; 4,15) p = 0,2772	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4269
Zakażenie układu moczowego^	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	0 (0%)	0 (0%)	0,51 (0,01; 25,58) p = 0,7366	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Udar niedokrwienny^	0 (0%)	0 (0%)	-	-

Kategoria SAEs	Capvaxive (N = 230)	PCV15 (n = 117)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Przewlekła obturacyjna choroba płuc^	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zaburzenia naczyniowe	0 (0%)	1 (0,9%)	0,17 (0,01; 4,15) p = 0,2772	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4269
Niedociśnienie^	0 (0%)	1 (0,85%)	0,17 (0,01; 4,15) p = 0,2772	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4269

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ dane ze strony *www.clinicaltrials.gov*.

5.5.3.4 Nieciężkie (not including serious) AEs

W próbie *STRIDE-6* podano także dane na temat nieciężkich zdarzeń niepożądanych, które obserwowano w obu analizowanych schematach szczepienia (*www.clinicaltrials.gov*). Dla żadnego z ocenianych AEs nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami.

Tabela 58. Ocena bezpieczeństwa – nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane (przedstawiono AEs występujące u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup); Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6* (kohorta 1).

Rodzaj nie-SAEs	Capvaxive (N = 230)	PCV15 (n = 117)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiekolwiek	107 (46,52%)	66 (56,41%)	0,82 (0,67; 1,02) p = 0,0736	-0,10 (-0,21; 0,01) p = 0,0797
Zaburzenia ogólne				
Zmęczenie	33 (14,35%)	20 (17,09%)	0,84 (0,50; 1,40) p = 0,5000	-0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,5110
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	19 (8,26%)	9 (7,69%)	1,07 (0,50; 2,30) p = 0,8543	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,8526
Ból w miejscu wstrzyknięcia	82 (35,65%)	51 (43,59%)	0,82 (0,62; 1,07) p = 0,1438	-0,08 (-0,19; 0,03) p = 0,1539
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	20 (8,70%)	10 (8,55%)	1,02 (0,49; 2,10) p = 0,9629	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9628
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej				
Ból mięśni	17 (7,39%)	5 (4,27%)	1,73 (0,65; 4,57) p = 0,2693	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2204
Zaburzenia układu nerwowego				
Ból głowy	17 (7,39%)	11 (9,40%)	0,79 (0,38; 1,62) p = 0,5154	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5302

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5.4 Capvaxive vs inne szczepionki przeciw pneumokokom ogółem

W dokumencie *EPAR 2025* odnaleziono dodatkowo informacje na temat zestawienia szczepionki Capvaxive z innymi szczepionkami przeciw pneumokokom ogółem, które określono mianem grupy kontrolnej. W jej skład wchodziły osoby: szczepione PCV20 w badaniu *STRIDE-3*, szczepione PCV15 i PPSV23 w próbie *STRIDE-6*, szczepione PCV15 i PPSV23 w badaniu *STRIDE-7* oraz szczepione PPSV23 w próbie *STRIDE-10*. W przypadku próby *STRIDE-5* uwzględniono tylko pacjentów z grupy PBO+QIV→ Capvaxive wśród innych osób z pozostałych badań otrzymujących Capvaxive. Nie zastosowano podziału na osoby wcześniej szczepione i nieszczepione. Ze wspomnianego dokumentu zaprezentowano tylko dane, które dotyczyły wyłącznie podgrupy osób w wieku ≥50 lat.

5.5.4.1 AEs ogółem

Informacje na temat poszczególnych kategorii AEs w próbach *STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10* łącznie odnaleziono w dokumencie *EPAR 2025.* W tabeli poniżej przedstawiono informacje dla osób w wieku ≥50 lat. W większości wypadków nie odnotowano istotnych różnic między Capvaxive, a grupą kontrolną, jedynie ryzyko wystąpienia jakichkolwiek AEs i jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z podaną szczepionką (obu w okresie do 30 dni) był znamiennie niższe po szczepieniu Capvaxive, odpowiednio RR = 0,91 (95% CI: 0,87; 0,96), NNT = 19 (95% CI: 13; 37), p < 0,0001 i RR = 0,91 (95% CI: 0,87; 0,96), NNT = 21 (95% CI: 14; 49), p = 0,0006.

Tabela 59. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych ogółem; Capvaxive vs kontrola; badania *STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10*.

Rodzaj AE^	Badania	Capvaxive (N=2995)	Kontrola (N=2185)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiekolwiek AEs (do 30 dni)	*STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10*	1709 (57,1%)	1365 (62,5%)	**0,91 (0,87; 0,96) p < 0,0001**	**-0,05 (-0,08;-0,03) NNT = 19 (13; 37) p < 0,0001**
Jakiekolwiek AEs związane z podaną szczepionką (do 30 dni)		1546 (51,6%)	1233 (56,4%)	**0,91 (0,87; 0,96) p = 0,0006**	**-0,05 (-0,08;-0,02) NNT = 21 (14; 49) p = 0,0006**
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (do 30 dni)		16 (0,5%)	10 (0,5%)	1,17 (0,53; 2,57) p = 0,7005	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6968
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (do 6 miesięcy)		65 (2,2%)	51 (2,3%)	0,93 (0,65; 1,34) p = 0,6940	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6955

Rodzaj AE^	Badania	Capvaxive (N=2995)	Kontrola (N=2185)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane związane z podaną szczepionką (do 30 dni)		2 (0,1%)	0 (0%)	3,65 (0,18; 75,95) p = 0,4034	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2805
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane związane z podaną szczepionką (do 6 miesięcy)		2 (0,1%)	0 (0%)	3,65 (0,18; 75,95) p = 0,4034	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2805
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (do 30 minut)		1 (0,03%*)	0 (0%)	2,19 (0,09; 53,71) p = 0,6314	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5218
Zgony		6 (0,2%)	2 (0,1%)	2,19 (0,44; 10,83) p = 0,3371	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2965

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ dane z dokumentu *EPAR 2025*.

5.5.4.2 Przewidywane AEs

Dodatkowo, w dokumencie *EPAR 2025* zaprezentowano dane na temat poszczególnych rodzajów przewidywanych (*solicited*) zdarzeń niepożądanych w próbach *STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10* łącznie. Poniżej przedstawiono informacje dla osób w wieku ≥50 lat. W większości analizowanych przypadków nie stwierdzono, aby przewidywane zdarzenia niepożądane różniły się między Capvaxive, a kontrolą. Jedynie dla jakichkolwiek przewidywanych AEs, takich zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji ogółem, jak i ból w miejscu iniekcji, ryzyko ich wystąpienia było istotnie niższe po szczepieniu Capvaxive, odpowiednio RR = 0,90 (95% CI: 0,85; 0,94), NNT = 18 (95% CI: 12; 33), p < 0,0001, RR = 0,88 (95% CI: 0,83; 0,94), NNT = 19 (95% CI: 13; 36), p < 0,0001 i RR = 0,89 (95% CI: 0,83; 0,95), NNT = 20 (95% CI: 13; 43), p = 0,0002.

Tabela 60. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie przewidywanych AEs; Capvaxive vs kontrola; badania *STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10*.

Rodzaj AE^	Badanie	Capvaxive (N=2995)	Kontrola (N=2185)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiekolwiek przewidywane (*solicited*) AEs	*STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10*	1512 (50,5%)	1230 (56,3%)	**0,90 (0,85; 0,94) p < 0,0001**	**-0,06 (-0,09;-0,03) NNT = 18 (12; 33) p < 0,0001**
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji^		1276 (42,6%)	1052 (48,1%)	**0,88 (0,83; 0,94) p < 0,0001**	**-0,06 (-0,08;-0,03) NNT = 19 (13; 36) p < 0,0001**

Rodzaj AE^	Badanie	Capvaxive (N=2995)	Kontrola (N=2185)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Rumień		183 (6,1%)	139 (6,4%)	0,96 (0,78; 1,19) p = 0,7113	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7122
Ból		1216 (40,6%)	998 (45,7%)	**0,89 (0,83; 0,95) p = 0,0002**	**-0,05 (-0,08;-0,02) NNT = 20 (13; 43) p = 0,0003**
Obrzęk		190 (6,3%)	160 (7,3%)	0,87 (0,71; 1,06) p = 0,1659	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1701
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe^		799 (26,7%)	572 (26,2%)	1,02 (0,93; 1,12) p = 0,6876	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,6872
Zmęczenie		567 (18,9%)	390 (17,8%)	1,06 (0,94; 1,19) p = 0,3221	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3197
Ból głowy		347 (11,6%)	269 (12,3%)	0,94 (0,81; 1,09) p = 0,4256	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4277
Ból mięśni		200 (6,7%)	140 (6,4%)	1,04 (0,85; 1,28) p = 0,6980	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6970
Gorączka		41 (1,4%)	32 (1,5%)	0,93 (0,59; 1,48) p = 0,7732	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7743

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ dane z dokumentu *EPAR 2025*.

5.5.4.2.1 Ocena przewidywanych AEs w poszczególnych kategoriach wiekowych

W dokumencie *EPAR 2025* odnaleziono również dane na temat częstości przewidywanych AEs w podziale na 4 kategorie wiekowe (50-64 lat, 65-74 lat, 75-84 lat i ≥85 lat). Dodatkowo na podstawie zaprezentowanych danych obliczono również częstość występowania poszczególnych zdarzeń ogółem w populacji docelowej dla niniejszego raportu, a więc w wieku ≥65 lat.

W grupach wiekowych 75-84 lat i ≥85 lat nie odnotowano istotnych różnic między Capvaxive, a pozostałymi szczepionkami przeciwko pneumokokom w częstości występowania poszczególnych przewidywanych AEs. Z kolei wśród pacjentów w wieku 50-64 lat istotnie rzadziej występowały jakiekolwiek

przewidywane zdarzenia niepożądane (RR = 0,89 [95% CI: 0,83; 0,95], NNT = 15 [95% CI: 10; 32], p = 0,0004), takich zdarzeń w miejscu iniekcji (RR = 0,87 [95% CI: 0,81; 0,94], NNT = 14 [95% CI: 9; 30], p = 0,0003) i bólu w miejscu iniekcji (RR = 0,89 [95% CI: 0,83; 0,97], NNT = 18 [95% CI: 11; 56], p = 0,0044), a w podgrupie wiekowej 65-74 lat tylko dla jakiekolwiek przewidywanych AEs (RR = 0,91 [95% CI: 0,83; 0,99], NNT = 22 [95% CI: 12; 227], p = 0,0295).

W populacji docelowej dla niniejszego raportu, a więc osób w wieku ≥65 lat, w większości przypadków nie odnotowano znamiennych różnic między Capvaxive, a grupą kontrolną. Jedynie jakiekolwiek przewidywane zdarzenia niepożądane występowały znamiennie rzadziej po szczepieniu Capvaxive, RR = 0,92 (95% CI: 0,84; 0,99), NNT = 25 (95% CI: 13; 265), p = 0,0311.

Tabela 61. Ocena bezpieczeństwa – przewidywane zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wiekowe; Capvaxive vs kontrola; badania *STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10*.

Rodzaj AE^	Badanie	Capvaxive	Kontrola	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wiek 50-64 lat (N = 1369 vs N = 1046)					
Jakiekolwiek przewidywane (*solicited*) AEs	*STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10*	783 (57,2%)	672 (64,2%)	**0,89 (0,83; 0,95) p = 0,0004**	**-0,07 (-0,11;-0,03) NNT = 15 (10; 32) p = 0,0004**
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji		686 (50,1%)	601 (57,5%)	**0,87 (0,81; 0,94) p = 0,0003**	**-0,07 (-0,11;-0,03) NNT = 14 (9; 30) p = 0,0003**
Rumień		88 (6,4%)	73 (7,0%)	0,92 (0,68; 1,24) p = 0,5907	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,5926
Ból		673 (49,2%)	575 (55,0%)	**0,89 (0,83; 0,97) p = 0,0044**	**-0,06 (-0,10;-0,02) NNT = 18 (11; 56) p = 0,0045**
Obrzęk		102 (7,5%)	95 (9,1%)	0,82 (0,63; 1,07) p = 0,1470	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1514
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe		429 (31,3%)	318 (30,4%)	1,03 (0,91; 1,16) p = 0,6226	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6218
Zmęczenie		304 (22,2%)	219 (20,9%)	1,06 (0,91; 1,24) p = 0,4537	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4518
Ból głowy		209 (15,3%)	160 (15,3%)	1,00 (0,83; 1,21) p = 0,9839	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9839
Ból mięśni		123 (9,0%)	73 (7,0%)	1,29 (0,97; 1,70) p = 0,0751	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0692
Gorączka		16 (1,2%)	14 (1,3%)	0,87 (0,43; 1,78) p = 0,7093	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7116

Rodzaj AE^	Badanie	Capvaxive	Kontrola	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wiek 65-74 lat (N = 1276 vs N = 912)					
Jakiekolwiek przewidywane (*solicited*) AEs	*STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10*	588 (46,1%)	463 (50,8%)	**0,91 (0,83; 0,99) p = 0,0295**	**-0,05 (-0,09; 0,00) NNT = 22 (12; 227) p = 0,0304**
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji		489 (38,3%)	382 (41,9%)	0,91 (0,83; 1,01) p = 0,0919	-0,04 (-0,08; 0,01) p = 0,0938
Rumień		72 (5,6%)	54 (5,9%)	0,95 (0,68; 1,34) p = 0,7828	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7836
Ból		456 (35,7%)	361 (39,6%)	0,90 (0,81; 1,01) p = 0,0656	-0,04 (-0,08; 0,00) p = 0,0674
Obrzęk		77 (6,0%)	57 (6,3%)	0,97 (0,69; 1,35) p = 0,8358	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8362
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe		293 (23,0%)	207 (22,7%)	1,01 (0,87; 1,18) p = 0,8843	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8842
Zmęczenie		203 (15,9%)	140 (15,4%)	1,04 (0,85; 1,26) p = 0,7234	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7226
Ból głowy		120 (9,4%)	89 (9,8%)	0,96 (0,74; 1,25) p = 0,7809	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7816
Ból mięśni		58 (4,5%)	57 (6,3%)	0,73 (0,51; 1,04) p = 0,0792	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0855
Gorączka		20 (1,6%)	14 (1,5%)	1,02 (0,52; 2,01) p = 0,9520	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9519
Wiek 75-84 lat (N = 311 vs N = 205)					
Jakiekolwiek przewidywane (*solicited*) AEs	*STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10*	124 (39,9%)	88 (42,9%)	0,93 (0,75; 1,14) p = 0,4880	-0,03 (-0,12; 0,06) p = 0,4908
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji		92 (29,6%)	63 (30,7%)	0,96 (0,74; 1,26) p = 0,7801	-0,01 (-0,09; 0,07) p = 0,7809
Rumień		20 (6,4%)	11 (5,4%)	1,20 (0,59; 2,45) p = 0,6193	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6121
Ból		79 (25,4%)	56 (27,3%)	0,93 (0,69; 1,25) p = 0,6274	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,6297
Obrzęk		11 (3,5%)	7 (3,4%)	1,04 (0,41; 2,63) p = 0,9409	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9407
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe		63 (20,3%)	42 (20,5%)	0,99 (0,70; 1,40) p = 0,9492	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9493

Rodzaj AE^	Badanie	Capvaxive	Kontrola	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zmęczenie		48 (15,4%)	26 (12,7%)	1,22 (0,78; 1,90) p = 0,3856	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,3746
Ból głowy		16 (5,1%)	19 (9,3%)	0,56 (0,29; 1,05) p = 0,0720	-0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,0834
Ból mięśni		16 (5,1%)	9 (4,4%)	1,17 (0,53; 2,60) p = 0,6967	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,6916
Gorączka		4 (1,3%)	4 (2,0%)	0,66 (0,17; 2,61) p = 0,5523	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5658
Wiek ≥85 lat (N = 39 vs N = 22)					
Jakiekolwiek przewidywane (*solicited*) AEs		17 (43,6%)	7 (31,8%)	1,37 (0,67; 2,78) p = 0,3837	0,12 (-0,13; 0,37) p = 0,3545
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji		9 (23,1%)	6 (27,3%)	0,85 (0,35; 2,06) p = 0,7133	-0,04 (-0,27; 0,19) p = 0,7187
Rumień		3 (7,7%)	1 (4,5%)	1,69 (0,19; 15,30) p = 0,6396	0,03 (-0,09; 0,15) p = 0,6094
Ból		8 (20,5%)	6 (27,3%)	0,75 (0,30; 1,89) p = 0,5442	-0,07 (-0,29; 0,16) p = 0,5562
Obrzęk	*STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10*	0 (0%)	1 (4,5%)	0,19 (0,01; 4,51) p = 0,3054	-0,05 (-0,15; 0,06) p = 0,4034
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe		14 (35,9%)	5 (22,7%)	1,58 (0,66; 3,80) p = 0,3071	0,13 (-0,10; 0,36) p = 0,2637
Zmęczenie		12 (30,8%)	5 (22,7%)	1,35 (0,55; 3,34) p = 0,5108	0,08 (-0,15; 0,31) p = 0,4880
Ból głowy		2 (5,1%)	1 (4,5%)	1,13 (0,11; 11,75) p = 0,9196	0,01 (-0,11; 0,12) p = 0,9182
Ból mięśni		3 (7,7%)	1 (4,5%)	1,69 (0,19; 15,30) p = 0,6396	0,03 (-0,09; 0,15) p = 0,6094
Gorączka		1 (2,6%)	0 (0%)	1,73 (0,07; 40,63) p = 0,7352	0,03 (-0,06; 0,11) p = 0,5486
Wiek ≥65 lat (N = 1626* vs N = 1139*)					
Jakiekolwiek przewidywane (*solicited*) AEs	*STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10*	729 (44,8%)*	558 (%)*	**0,92 (0,84; 0,99) p = 0,0301**	**-0,04 (-0,08; 0,00) NNH = 25 (13; 265) p = 0,0311**
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji		590 (36,3%)*	451 (%)*	0,92 (0,83; 1,01) p = 0,0759	-0,03 (-0,07; 0,00) p = 0,0777

Rodzaj AE^	Badanie	Capvaxive	Kontrola	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Rumień		95 (5,8%)*	66 (%)*	1,01 (0,74; 1,37) p = 0,9577	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9577
Ból		543 (33,4%)*	423 (%)*	**0,90 (0,81; 1,00) p = 0,0414**	**-0,04 (-0,07; 0,00) NNH = 27 (14; 836) p = 0,0429**
Obrzęk		88 (5,4%)*	65 (%)*	0,95 (0,69; 1,29) p = 0,7386	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7398
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe		370 (22,8%)*	254 (%)*	1,02 (0,89; 1,17) p = 0,7783	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,7779
Zmęczenie		263 (16,2%)*	171 (%)*	1,08 (0,90; 1,29) p = 0,4093	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4060
Ból głowy		138 (8,5%)*	109 (%)*	0,89 (0,70; 1,13) p = 0,3258	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3304
Ból mięśni		77 (4,7%)*	67 (%)*	0,81 (0,59; 1,11) p = 0,1821	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,1894
Gorączka		25 (1,5%)*	18 (%)*	0,97 (0,53; 1,77) p = 0,9286	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9288

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ dane z dokumentu *EPAR 2025*.

5.5.5 Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive

5.5.5.1 AEs ogółem

Informacje na temat poszczególnych kategorii AEs w próbie *STRIDE-5* odnaleziono na stronie *www.clinicaltrials.gov* oraz w dokumencie *GVD 2024*. Nie odnotowano istotnych różnic między dwoma wyróżnionymi schematami leczenia w żadnej z analizowanych kategorii zdarzeń niepożądanych.

Tabela 62. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych ogółem; Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive; badanie *STRIDE-5*.

Rodzaj AE	Badanie	Capvaxive+QIV→PBO (N=534)	PBO+QIV→ Capvaxive (N=535)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiekolwiek AEs	*STRIDE-5*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Jakiekolwiek AEs związane z podaną szczepionką		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji, związane z podaną szczepionką		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe, związane z podaną szczepionką		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane^		10 (1,87%)	17 (3,18%)	0,59 (0,27; 1,28) p = 0,1794	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,1735
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane związane z podaną szczepionką^		0 (0%)	1 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5015	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4784
Zgony^		1 (0,19%)	2 (0,37%)	0,50 (0,05; 5,51) p = 0,5720	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5641
Przerwanie podawania szczepionki z powodu AEs		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przerwanie podawania szczepionki z powodu AEs		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rodzaj AE	Badanie	Capva-xive+QIV→PBO (N=534)	PBO+QIV→ Capva-xive (N=535)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
związanych z podaną szczepionką					
Przerwanie podawania szczepionki z powodu ciężkich AEs		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przerwanie podawania szczepionki z powodu ciężkich AEs związanych z podaną szczepionką		[redacted]	[redacted]	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ dane ze strony *www.clinicaltrials.gov*.

5.5.5.2 Przewidywane AEs

Dodatkowo, na stronie *www.clinicaltrials.gov* oraz w dokumencie *GVD 2024* zaprezentowano dane na temat poszczególnych rodzajów przewidywanych (*solicited*) zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas schematów szczepienia Capvaxive+QIV→PBO i PBO+QIV→ Capvaxive w badaniu *STRIDE-5*. Nie stwierdzono znamiennych różnic w ryzyku występowania jakiegokolwiek analizowanego AEs. Dodatkowo w dokumencie *GVD 2024* podano, że [redacted]

Tabela 63. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie przewidywanych AEs; Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive; badanie *STRIDE-5*.

Rodzaj AE	Badanie	Capva-xive+QIV→PBO (N=534)	PBO+QIV→ Capva-xive (N=535)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiekolwiek przewidywane (*solicited*) AEs	*STRIDE-5*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji^		317 (59,4%)	314 (58,7%)	1,01 (0,92; 1,12) p = 0,8233	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,8233
Rumień		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ból		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rodzaj AE	Badanie	Capva-xive+QIV→PBO (N=534)	PBO+QIV→ Capva-xive (N=535)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Obrzęk					
Przewidywane (*soli-cited*) zdarzenia nie-pożądane ogólnou-strojowe^		219 (41,0%)	224 (41,9%)	0,98 (0,85; 1,13) p = 0,7759	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7759
Zmęczenie					
Ból głowy					
Ból mięśni					
Gorączka					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ dane ze strony *www.clinicaltrials.gov*.

5.5.5.3 Ciężkie (*serious*) AEs

W badaniu *STRIDE-5* odnaleziono informacje na temat poszczególnych ciężkich (*serious*) AEs po zastosowaniu analizowanych szczepień (*www.clinicaltrials.gov*). Dla żadnego z nich nie stwierdzono istotnych różnic między szczepionkami.

Tabela 64. Ocena bezpieczeństwa – ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane; Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive; badanie *STRIDE-5*.

Rodzaj SAEs	Badanie	Capva-xive+QIV→PBO (N=534)	PBO+QIV→ Capva-xive (N=535)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia krwi i układ limfatycznego					
Niedokrwistość z utratą krwi	*STRIDE-5*	1 (0,19%)	0 (0%)	3,01 (0,12; 73,61) p = 0,5001	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4780
Zaburzenia sercowe					
Migotanie przed-sionków	*STRIDE-5*	1 (0,19%)	1 (0,19%)	1,00 (0,06; 15,98) p = 0,9989	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9989

Rodzaj SAEs	Badanie	Capva-xive+QIV→PBO (N=534)	PBO+QIV→ Capva-xive (N=535)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niewydolność zastoi-nowa serca		0 (0%)	1 (0,19%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5015	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4784
Zaburzenia oka					
Odwarstwienie siat-kówki	*STRIDE-5*	0 (0%)	1 (0,19%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5015	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4784
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe					
Krwawienie z wrzodu żołądka	*STRIDE-5*	1 (0,19%)	0 (0%)	3,01 (0,12; 73,61) p = 0,5001	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4780
Zapalenie trzustki		1 (0,19%)	0 (0%)	3,01 (0,12; 73,61) p = 0,5001	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4780
Niedrożność jelita cienkiego		0 (0%)	1 (0,19%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5015	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4784
Krwawienie z wrzodu jelita cien-kiego		0 (0%)	1 (0,19%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5015	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4784
Zaburzenia ogólne					
Ból w klatce piersio-wej	*STRIDE-5*	0 (0%)	1 (0,19%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5015	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4784
Zakażenia i zarażenia					
Powikłania zapalenia wyrostka robaczko-wego	*STRIDE-5*	0 (0%)	1 (0,19%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5015	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4784
Zapalenie uchyłków		1 (0,19%)	0 (0%)	3,01 (0,12; 73,61) p = 0,5001	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4780
Ropień Douglasa		0 (0%)	1 (0,19%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5015	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4784
Grypa		1 (0,19%)	0 (0%)	3,01 (0,12; 73,61) p = 0,5001	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4780
Zapalenie płuc		0 (0%)	1 (0,19%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5015	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4784
Posocznica		0 (0%)	1 (0,19%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5015	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4784
Wstrząs septyczny		0 (0%)	1 (0,19%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5015	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4784
Urosepsa		0 (0%)	1 (0,19%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5015	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4784
Zakażenie rany		1 (0,19%)	0 (0%)	3,01 (0,12; 73,61) p = 0,5001	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4780
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne					
Złamanie kostki	*STRIDE-5*	1 (0,19%)	0 (0%)	3,01 (0,12; 73,61) p = 0,5001	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4780

Rodzaj SAEs	Badanie	Capva-xive+QIV→PBO (N=534)	PBO+QIV→ Capva-xive (N=535)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Złamanie biodra		0 (0%)	1 (0,19%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5015	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4784
Uraz moszny		0 (0%)	1 (0,19%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5015	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4784
Złamanie kończyny górnej		0 (0%)	1 (0,19%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5015	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4784
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
Hipokaliemia	*STRIDE-5*	1 (0,19%)	0 (0%)	3,01 (0,12; 73,61) p = 0,5001	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4780
Hiponatremia		1 (0,19%)	0 (0%)	3,01 (0,12; 73,61) p = 0,5001	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4780
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe					
Skurcze mięśni	*STRIDE-5*	1 (0,19%)	0 (0%)	3,01 (0,12; 73,61) p = 0,5001	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4780
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone					
Łagodny nowotwór jajowodu	*STRIDE-5*	0 (0%)	1 (0,19%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5015	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4784
Czerniak złośliwy		0 (0%)	1 (0,19%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5015	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4784
Czerniak złośliwy przerzutowy		1 (0,19%)	0 (0%)	3,01 (0,12; 73,61) p = 0,5001	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4780
Zaburzenia układu nerwowego					
Krwotok wewnątrz-czaszkowy	*STRIDE-5*	0 (0%)	1 (0,19%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5015	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4784
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
Skurcz oskrzeli	*STRIDE-5*	0 (0%)	1 (0,19%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5015	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4784
Przewlekła obtura-cyjna choroba płuc		1 (0,19%)	0 (0%)	3,01 (0,12; 73,61) p = 0,5001	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4780
Zatorowość płucna		2 (0,37%)	0 (0%)	5,01 (0,24; 104,10) p = 0,2979	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2462
Okoliczności społeczne					
Ofiara zabójstwa	*STRIDE-5*	0 (0%)	1 (0,19%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5015	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4784
Zaburzenia naczyniowe					
Niedośnienie orto-statyczne	*STRIDE-5*	0 (0%)	1 (0,19%)	0,33 (0,01; 8,18) p = 0,5015	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4784
Niedokrwienie ob-wodowe		1 (0,19%)	0 (0%)	3,01 (0,12; 73,61) p = 0,5001	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4780

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5.5.4 Nieciężkie (*not including serious*) AEs

W próbie *STRIDE-5* podano także dane na temat nieciężkich zdarzeń niepożądanych, które obserwowano w obu analizowanych schematach szczepienia (*www.clinicaltrials.gov*). Dla żadnego z nich nie odnotowano znamiennych różnic w częstości występowania.

Tabela 65. Ocena bezpieczeństwa – nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane (przedstawiono AEs występujące u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup); Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive; badanie *STRIDE-5*.

Rodzaj nie-SAEs	Capvaxive+QIV→PBO (N=534)	PBO+QIV→ Capvaxive (N=535)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiekolwiek	362 (76,79%)	348 (65,05%)	1,04 (0,96; 1,13) p = 0,3425	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3421
Zaburzenia ogólne				
Zmęczenie	162 (30,34%)	175 (32,71%)	0,93 (0,78; 1,11) p = 0,4040	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4035
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	63 (11,80%)	60 (11,21%)	1,05 (0,75; 1,47) p = 0,7653	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7653
Ból w miejscu wstrzyknięcia	310 (58,05%)	303 (56,64%)	1,03 (0,92; 1,14) p = 0,6396	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,6395
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	68 (12,73%)	66 (12,34%)	1,03 (0,75; 1,42) p = 0,8444	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,8444
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej				
Ból mięśni	74 (13,86%)	80 (14,95%)	0,93 (0,69; 1,24) p = 0,6101	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6100
Zaburzenia układu nerwowego				
Ból głowy	109 (20,41%)	120 (22,43%)	0,91 (0,72; 1,15) p = 0,4217	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4212

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5.6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa Capvaxive w badaniu *STRIDE-6*

W próbie *STRIDE-6* poza porównaniem Capvaxive z PPSV23 (po szczepieniu PCV13 ≥1 rok wcześniej) i Capvaxive z PCV15 (po szczepieniu PPSV23 ≥1 rok wcześniej) wyróżniono jeszcze grupę, która otrzymywała Capvaxive (kohorta 3 badania), a ≥1 rok wcześniej była szczepiona PCV13+PPSV23, PCV15+PPSV23, PCV15, PCV20 lub PPSV23+PCV13. Informacje na temat bezpieczeństwa szczepionki Capvaxive z tej grupy przedstawiono w rozdziałach poniżej.

5.5.6.1 AEs ogółem

Odsetek poszczególnych kategorii AEs ogółem po szczepieniu Capvaxive w kohorcie 3 badania *STRIDE-6* był porównywalny do tego odsetka w grupach Capvaxive z pozostałych kohort tej próby. Jakiekolwiek AEs wystąpiły u nieco ponad połowy chorych, z czego więcej było zdarzeń w miejscu iniekcji niż ogólnoustrojowych. Nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego (*serious*) zdarzenia niepożądanego związanego z podaną szczepionką ani zgonu.

Tabela 66. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych ogółem; Capvaxive; badanie *STRIDE-6* (kohorta 3).

Rodzaj AE	Capvaxive (N = 105)
Jakiekolwiek AEs	55 (52,4%, 95% CI: 42,4%; 62,2%)
Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji	46 (43,8%)
Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe	33 (31,4%)
Jakiekolwiek AEs związane z podaną szczepionką	51 (48,6%, 95% CI: 38,7%; 58,5%)
Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji, związane z podaną szczepionką	46 (43,8%)
Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe, związane z podaną szczepionką	26 (24,8%)
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane	2 (1,9%, 95% CI: 0,2%; 6,7%)
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane związane z podaną szczepionką	0 (0%, 95% CI: 0%; 3,5%)
Zgony	0 (0%, 95% CI: 0%; 3,5%)

5.5.6.2 Przewidywane AEs

Odsetek poszczególnych kategorii AEs ogółem po szczepieniu Capvaxive w kohorcie 3 badania *STRIDE-6* był porównywalny do tego odsetka w grupach Capvaxive z pozostałych kohort tej próby. Ogółem

wystąpiły one u [redacted] pacjentów – najczęstszych takim zdarzeniem w miejscu iniekcji był ból (43,8%), a w przypadku ogólnoustrojowych AEs zmęczenie (21,9%).

Tabela 67. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie przewidywanych AEs; Capvaxive; badanie *STRIDE-6* (kohorta 3).

Rodzaj AE	Capvaxive (N = 230)
Jakiekolwiek przewidywane (*solicited*) AEs^	[redacted]
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji	46 (43,8%)
Rumień	8 (7,6%)
Ból	46 (43,8%)
Obrzęk	11 (10,5%)
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe	26 (24,8%)
Zmęczenie	23 (21,9%)
Ból głowy	9 (8,6%)
Ból mięśni	9 (8,6%)
Gorączka	0 (0%)

^ dane z dokumentu *GVD 2024*.

5.5.6.3 Ciężkie (*serious*) AEs

Po szczepieniu Capvaxive w kohorcie 3 badania *STRIDE-6* odnotowano tylko dwa ciężkie zdarzenia niepożądane – kamicę żółciową i zakażenia układu moczowego.

Tabela 68. Ocena bezpieczeństwa – ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane; Capvaxive; badanie *STRIDE-6* (kohorta 3).

Kategoria SAEs	Capvaxive (N = 230)
Zaburzenia sercowe	0 (0%)
Niewydolność serca^	0 (0%)
Zastoinowa niewydolność serca^	0 (0%)
Niedokrwienie mięśnia sercowego^	0 (0%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0 (0%)
Szczelina odbytu^	0 (0%)
Przetoka aorto-jelitowa^	0 (0%)
Zespół Mallory'ego-Weissa^	0 (0%)
Perforacja jelita cienkiego^	0 (0%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1 (1,0%)

Kategoria SAEs	Capvaxive (N = 230)
Zapalenie dróg żółciowych^	0 (0%)
Kamica żółciowa^	1 (0,95%)
Zakażenia i zarażenia	1 (1,0%)
Zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia^	0 (0%)
Zapalenie płuc^	0 (0%)
Zakażenie układu moczowego^	1 (0,95%)
Zaburzenia układu nerwowego	0 (0%)
Udar niedokrwienny^	0 (0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	0 (0%)
Przewlekła obturacyjna choroba płuc^	0 (0%)
Zaburzenia naczyniowe	0 (0%)
Niedociśnienie^	0 (0%)

^ dane ze strony *www.clinicaltrials.gov*.

5.5.6.4 Nieciężkie (*not including serious*) AEs

Odsetek nieciężkich AEs ogółem po szczepieniu Capvaxive w kohorcie 3 badania *STRIDE-6* był porównywalny do tego odsetka w grupach Capvaxive z pozostałych kohort tej próby. Ogółem wystąpiły one u 48,57% osób uwzględnionych w badaniu.

Tabela 69. Ocena bezpieczeństwa – nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane (przedstawiono AEs występujące u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup); Capvaxive; badanie *STRIDE-6* (kohorta 3).

Rodzaj nie-SAEs	Capvaxive (N = 230)
Jakiekolwiek	51 (48,57%)
Zaburzenia ogólne	
Zmęczenie	23 (21,90%)
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	8 (7,62%)
Ból w miejscu wstrzyknięcia	46 (43,81%)
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	11 (10,48%)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	
Ból mięśni	9 (8,57%)
Zaburzenia układu nerwowego	
Ból głowy	9 (8,57%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Capvaxive z dnia 10 czerwcarca 2025 roku (*ChPL Capvaxive 2025*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane po zaszczepieniu szczepionką CAPVAXIVE u osób w wieku 18 lat i starszych były spodziewane. Ogółem, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból w miejscu wstrzyknięcia (52,9%), zmęczenie (25,3%), ból głowy (17,7%) i ból mięśni (10,4%).

Większość miejscowych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych u osób, które otrzymały szczepionkę CAPVAXIVE, miała charakter łagodny lub umiarkowany (w zależności od nasilenia lub wielkości) i trwała krótko (≤ 3 dni); ciężkie reakcje (określane jako zdarzenie uniemożliwiające wykonywanie zwykłych codziennych czynności lub wielkość > 10 cm) wystąpiły u ≤ 1,0% osób dorosłych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane po zaszczepieniu szczepionką CAPVAXIVE u osób w wieku 18 lat i starszych były spodziewane. Ogółem, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból w miejscu wstrzyknięcia (52,9%), zmęczenie (25,3%), ból głowy (17,7%) i ból mięśni (10,4%).

Większość miejscowych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych u osób, które otrzymały szczepionkę CAPVAXIVE, miała charakter łagodny lub umiarkowany (w zależności od nasilenia lub wielkości) i trwała krótko (≤ 3 dni); ciężkie reakcje (określane jako zdarzenie uniemożliwiające wykonywanie zwykłych codziennych czynności lub wielkość > 10 cm) wystąpiły u ≤ 1,0% osób dorosłych.

Działania niepożądane wymienione w tabeli poniżej zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥1/1000 do < 1/100), rzadko (≥1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000) i częstość nieznana (nie może być oceniana na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 70. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych (*ChPL Capvaxive 2025*).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Powiększenie węzłów chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja nadwrażliwości, w tym skurcz oskrzeli	Rzadko
Zaburzenia układ nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Biegunka Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Często
	Ból stawów	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często
	Rumień w miejscu wstrzyknięcia Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia Gorączka	Często
	Świąd skóry w miejscu wstrzyknięcia Dreszcze Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często

Inne specjalne grupy pacjentów

Bezpieczeństwo stosowania u osób w wieku 65 lat i starszych

U osób w wieku 75 lat i starszych obserwowano mniejszą częstość występowania miejscowych reakcji w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do uczestników w wieku od 65 do 74 lat. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w przypadku innych zdarzeń niepożądanych u uczestników w wieku od 65 do 74 lat i w wieku 75 lat i starszych, którzy otrzymali szczepionkę CAPVAXIVE.

Bezpieczeństwo stosowania u osób dorosłych żyjących z wirusem HIV

Profil bezpieczeństwa stosowania szczepionki CAPVAXIVE u osób dorosłych żyjących z wirusem HIV był zasadniczo porównywalny z profilem bezpieczeństwa stosowania 15-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom (PCV15), a następnie podawanej 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom (PPSV23).

7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania szczepionki Capvaxive, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. Food and Drug Administration). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz VigiAccess™ prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej szczepionki (*URPL 2025*).

Na portalu *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że najczęstszymi (występującymi u > 1/10 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem blinatumomabu są: ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, ból głowy i ból mięśni. Większość zdarzeń niepożądanych ma charakter łagodny lub umiarkowany i ustępuje do trzech dni po szczepieniu. Przejrzano również sprawozdania ze spotkań komisji PRAC i nie znaleziono dodatkowych sygnałów odnośnie bezpieczeństwa (*EMA 2025*).

Z kolei w rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA podano, że najczęstsze (występujące u >10% pacjentów) przewidywane działania niepożądane w grupie zbliżonej do docelowej dla niniejszego raportu, a więc osób w wieku ≥50 lat to: ból w miejscu iniekcji (41,2%), zmęczenie (19,7%) i ból głowy (11,0%) (*FDA 2025*).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 69914 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem skoniugowanej, polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom (nie znaleziono informacji tylko o produkcie Capvaxive) (stan na 8

czerwca 2025 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 45429; 65,0%), zakażenia i zarażenia (n = 16450; 23,5%), zaburzenia układu nerwowego (n = 16324; 23,3%), zaburzenia skórne i tkanki podskórnej (n = 12441; 17,8%), oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 8426; 12,1%) (*EudraVigilance 2025*).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach. W bazie zgromadzono zgłoszenia o 638419 działaniach niepożądanych u chorych stosujących szczepionkę przeciw pneumokokom (nie znaleziono informacji tylko o produkcie Capvaxive) (stan na 8 czerwca 2025 r.). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (liczba zdarzeń: 213153; 33,4% wszystkich zdarzeń), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (67812; 10,6%), zaburzenia układu nerwowego (56310; 8,8%), zakażenia i zarażenia (49919; 7,8%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (37773; 5,9%) (*VigiAccess 2025*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 31.12.2024 r.) odnotowano łącznie 633 przypadków zdarzeń niepożądanych związanych z poliwalentną szczepionką przeciw pneumokokom (w bazie były dostępne dane dla poszczególnych szczepionek przeciw pneumokokom, ale nie odnaleziono informacji dla produktu Capvaxive, stąd przedstawiono informacje ogólnie dla poliwalentnych szczepionek przeciw pneumokokom), w tym 508 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 34 zgony. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku wspomnianej wcześniej szczepionki, należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 464; 73,3%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 255; 40,3%), zakażenia i zarażenia (n = 246; 38,9%), urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (n = 239; 37,8%) oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (n = 209; 33,0%) (*FAERS 2025*).

Data ostatniego dostępu: 13.06.2025 r.

8 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających szczepionkę Capvaxive w populacji chorych w wieku > 65 lat lub zbliżonej, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę: Capvaxive OR V116 OR „21-valent pneumococcal vaccine" OR PCV21 (w pierwszej bazie dodatkowo z filtrem ustawionym wyłącznie na pacjentów w wieku ≥18 lat). Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej II fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 12.06.2025 r. i otrzymano 11 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 5 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany" (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie nie odnaleziono żadnych badań w toku spełniających przedstawione powyżej kryteria.

9 Wyniki

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych, które spełniłby założone kryteria włączenia.

Nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie z 13-walentną skoniugowaną polisacharydową adsorbowaną szczepionką PCV13 Prevenar 13, niemniej dostępne dane umożliwiają porównanie ze szczepionkami obejmującymi co najmniej skład antygenowy tej szczepionki.

Wyniki zaprezentowane poniżej dowodzą, że produkt Capvaxive w porównaniu do innych szczepionek przeciw pneumokokom skutkuje co najmniej równoważną aktywnością opsonofagocytarną w zakresie serotypów wspólnych i wyższością w zakresie serotypów unikatowych oraz wyższością w istotnej odpowiedzi immunologicznej (co najmniej 4-krotne zwiększenie aktywności opsonofagocytarnej) w zakresie serotypów unikatowych u dorosłych, z których w większości analizowanych prób przynajmniej połowa miała 65 lat i więcej, a więc w populacji docelowej. Szczepionka ta charakteryzuje się ponadto profilem bezpieczeństwa, który jest zgodny, a w niektórych przypadkach nawet lepszy, niż w przypadku innych licencjonowanych szczepionek przeciw pneumokokom. Podobne wnioskowanie dotyczy też *stricte* podgrupy pacjentów w wieku 65+. Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Capvaxive vs inne szczepionki przeciw pneumokokom - badania z randomizacją

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono 6 badań, w których porównywano pod względem immunogenności i bezpieczeństwa szczepionkę Capvaxive w odniesieniu do innych szczepionek przeciw pneumokokom: *V116-001*, *STRIDE-3*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10.* Ponadto w niniejszym opisie uwzględniono także próbę *STRIDE-5*, gdzie zestawiono dane na temat immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Capvaxive stosowanej jednocześnie z QIV (czterowalentna szczepionka przeciw grypie) lub sekwencyjnie, po jej otrzymaniu wcześniej niż Capvaxive, u pacjentów w wieku ≥50 lat.

Nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie z **13-walentną skoniugowaną polisacharydową adsorbowaną szczepionką PCV13 Prevenar 13** (zawierającą serotypy: **1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F**). Niemniej dostępne dane umożliwiają porównanie ze szczepionkami obejmującymi co najmniej skład antygenowy tej szczepionki.

Dostępne dane kliniczne umożliwiają zatem porównanie 21-walentnej skoniugowanej **szczepionki Capvaxive V116 [PCV21]** (zawierającej w swoim składzie antygeny [3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F i 35B], o których wiadomo, że przyczyniają się do patogenności pneumokoków u osób dorosłych, w tym 8 unikatowych serotypów [15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B] nieobecnych w innych obecnie zarejestrowanych szczepionkach pneumokokowych, a odgrywające istotną rolę w inwazyjnej chorobie pneumokokowej u dorosłych, skoniugowane z białkiem nośnikowym, co wywołuje odpowiedź immunologiczną zależną od limfocytów T, która jest silniejsza i trwalsza od odpowiedzi T-niezależnej) ze szczepionkami obejmującymi co najmniej skład antygenowy szczepionki PCV13 (wyróżniono serotypy występujące w Prevenar 13):

- **15-walentną polisacharydową skoniugowaną szczepionką adsorbowaną PCV15 Vaxneuvance** (**1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F**, oraz dodatkowo 22F i 33F).
- **20- walentną polisacharydową skoniugowaną szczepionką adsorbowaną PCV20 Prevenar 20/Apexxnar** (**1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F** oraz dodatkowo 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F);
- **23-walentną polisacharydową szczepionką PPSV23 Pneumovax 23** (**1**, 2, **3, 4, 5**, **6B, 7F**, 8, 9N, **9V**, 10A, 11A, 12F, **14**, 15B, 17F, **18C**, 19F, **19A**, 20, 22F, **23F**, 33F).

W czterech próbach klinicznych 21-walentną skoniugowaną szczepionkę Capvaxive porównano z **PPSV23**: *V116-001*, *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*. W badaniu *V116-001* (faza II) i *STRIDE-10* uwzględniono osoby w wieku ≥50 lat, które wcześniej nie otrzymały szczepienia PCV/PPSV. Natomiast do próby *STRIDE-9* włączano pacjentów w wieku ≥65 lat, które były Japończykami i nie otrzymały wcześniej szczepienia PCV/PPSV. Z kolei w próbie *STRIDE-6* uwzględniono osoby dorosłe w wieku ≥50 lat, ale które były wcześniej szczepione PCV/PPSV (kohorta 2). Dodatkowo w badaniu *STRIDE-6* zaprezentowano informacje dla zestawienia szczepionek Capvaxive i **PCV15** wśród pacjentów, którzy byli wcześniej szczepieni PCV/PPSV (kohorta 1), jak i osób, które otrzymały szczepionkę Capvaxive po wcześniejszym szczepieniu PCV13+PPSV23, PCV15+PPSV23, PCV15, PCV20 lub PPSV23+PCV13. W próbie *STRIDE-3* przedstawiono natomiast zestawienie szczepionek Capvaxive i **PCV20** wśród osób w wieku ≥50 lat (kohorta 1), które wcześniej nie były szczepione. Do analizy włączono także badanie *STRIDE-7*, w którym zamieszczono informacje na temat porównania Capvaxive+PBO→PCV15 z PCV15+PPSV23 w populacji osób w wieku ≥18 lat, zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności, ale uwzględniono go jedynie w ramach zbiorczej analizy bezpieczeństwa badań *STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10* w podgrupie pacjentów w wieku ≥50 lat z dokumentu *EPAR 2025*.

Wszystkie wyżej wymienione próby wchodziły w skład tzw. „*The V116 clinical program*", który analizuje immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Capvaxive w różnych populacjach osób dorosłych. Dodatkowo zidentyfikowano 2 inne badania z tego programu: *STRIDE-4* (porównanie Capvaxive z PPSV23 u osób w wieku 18-49 lat) i *STRIDE-8* (porównanie Capvaxive z PCV15+PPSV23 u osób w wieku 18-64 lat ze zwiększonym ryzykiem choroby pneumokokowej), jednak nie zostały one uwzględnione w niniejszej analizie, gdyż nie spełniły kryteriów wiekowych dotyczących poszukiwanej populacji docelowej.

Łącznie w analizowanych próbach uwzględniono 6891 pacjentów – szczepionkę Capvaxive otrzymało 4133 pacjentów, PPSV23 1462 osób (w tym 157 pacjentów z grupy PCV15+PPSV23 z badania *STRIDE-7*), PCV20 1177 pacjentów, a PCV15 276 osób (w tym 157 pacjentów z grupy PCV15+PPSV23 z badania *STRIDE-7*). Sponsorem wszystkich włączonych do analizy badań był *Merck Sharp & Dohme LLC*.

Immunogenność

Porównawcza ocena immunogenności powinna obejmować wykazanie spełnienia kryterium co najmniej równoważności aktywności opsonofagocytarnej (*non-inferiority*) w zakresie serotypów wspólnych i wyższości (*superiority*) w zakresie serotypów unikatowych oraz wyższości (*superiority*) w istotnej odpowiedzi immunologicznej (co najmniej 4-krotne zwiększenie aktywności opsonofagocytarnej) w zakresie serotypów unikatowych.

Ocena immunogenności dla każdego z serotypów wspólnych dla ocenianych szczepionek i unikatowych dla Capvaxive obejmowała:

- aktywność opsonofagocytarną (OPA, ang. *opsonophagocytic activity*), a w tym:
  - średnią geometryczną miana przeciwciał opsonizujących w 1 i 30 dniu po szczepieniu (GMT, ang. *geometric mean titres*),
  - stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał opsonizujących 30 dni po szczepieniu między szczepionkami (GMTR, ang. *geometric mean titres ratio*)
  - krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał opsonizujących 30 dni od szczepienia (GMFR, z ang. *geometric mean fold rise*)
  - odsetek pacjentów z co najmniej 4-krotnym wzrostem miana przeciwciał opsonizujących 30 dni po szczepieniu
- oraz stężenia swoistych dla serotypu immunoglobulin G (IgG), a w tym:

- średnią geometryczną stężenia immunoglobulin G w 1 i 30 dniu po szczepieniu (GMC, ang. *geometric mean concentration*),
- stosunek średnich geometrycznych stężenia immunoglobulin G 30 dni po szczepieniu między szczepionkami (GMCR, ang. *geometric mean concentration ratio*)
- krotność wzrostu średniej geometrycznej stężenia immunoglobulin G 30 dni od szczepienia (GMFR, z ang. *geometric mean fold rise*)
- odsetek pacjentów z co najmniej 4-krotnym wzrostem stężenia immunoglobulin G 30 dni po szczepieniu.

Capvaxive vs 23-walentna polisacharydowa szczepionka PPSV23 (*V116-001*, *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*)

Wcześniej nieszczepieni przeciw pneumokokom (*V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*)

Aktywność opsonofagocytarna (OPA) - średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek GMT 30 dni po szczepieniu między szczepionkami (GMTR). Aktywność opsonofagocytarna (OPA) to ocena funkcjonalnych przeciwciał zdolnych do opsonizacji polisacharydów otoczkowych pneumokoków celem prezentacji ich komórkom fagocytarnym, pochłonięcia, a następnie uśmiercenia. Odpowiedzi OPA uważane są za ważny immunologiczny zastępczy wskaźnik ochrony przed chorobą pneumokokową u osób dorosłych.

Aktywność opsonofagocytarna ogólnie była w badaniach porównywalna dla wszystkich serotypów wspólnych między szczepionką Capvaxive i PPSV23 oraz wyższa dla serotypów unikatowych szczepionki Capvaxive – podobnie było także w analizach wykonanych w poszczególnych podgrupach wiekowych w badaniu *V116-001* i *STRIDE-10*.

Kryterium dotyczące **co najmniej równoważności** (*non-inferiority*) między szczepionkami dla **serotypów wspólnych** było spełnione, jeśli dolna granica dwustronnego 95% CI dla szacunkowej wartości stosunku GMT (GMTR) wynosiła > 0,5. Kryterium to spełniono dla wszystkich 12 wspólnych serotypów Capvaxive i PPSV23 w ocenianych badaniach.

Kryterium **nadrzędności** (*superiority*) dla **serotypów dodatkowych w szczepionce Capvaxive** było spełnione, jeśli dolna granica dwustronnego 95% CI dla szacunkowej wartości stosunku GMT (GMTR) wynosiła: > 1,0 w próbie *V116-001* lub > 2,0 w badaniach *STRIDE-9* i *STRIDE-10*. W próbie *V116-001* hipotezę *superiority* spełniono dla wszystkich 9 serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive.

Tożsame wnioskowanie wynika z oceny wykonanej w badaniach *STRIDE-9* i *STRIDE-10*, z pojedynczymi wyjątkami w przypadku analizy serotypów unikatowych dla Capvaxive (wszystkie te przypadki dotyczą jednak uproszczonych obliczeń własnych). Ogólnie **krotności wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał** w teście OPA (GMFR, ang. *geometric mean fold rise*) były porównywalne lub większe dla serotypów wspólnych między szczepionkami Capvaxive i PPSV23, a wyraźnie wyższe dla serotypów występujących tylko w składzie szczepionki Capvaxive.

Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał w teście OPA. W przypadku wszystkich serotypów powtarzających się w obu analizowanych szczepionkach nie stwierdzono istotnych różnic w częstości uzyskiwania takiej odpowiedzi bądź prawdopodobieństwo jej uzyskania było istotnie większe. Natomiast dla serotypów unikatowych dla szczepionki Capvaxive prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi było dla wszystkich z nich znamiennie, około 1-13 razy większe w odniesieniu do PPSV23.

Szczepionka Capvaxive spełnia kryterium ***superiority*** w odniesieniu do szczepionki PPSV23 dla serotypów unikatowych, jeśli różnica punktów procentowych w odsetku chorych uzyskujących ≥4-krotny wzrost odpowiedzi OPA będzie większa niż 10. Kryterium to spełniono dla prawie wszystkich serotypów unikatowych dla Capvaxive, z wyjątkiem serotypu 15C w badaniu *STRIDE-10*.

Dodatkowo ocenie poddano oczekiwaną odpowiedź krzyżową na serotyp 6C, a którą wywołuje zawarty w składzie Capvaxive serotyp 6A oraz na 15B, którą wywołuje serotyp 15C (a dokładniej zawarty w Capvaxive polisacharyd deOAc15B o podobnej budowie do 15C). Kryteria akceptowalnej odpowiedzi krzyżowej wymagały, by dolna granica 95% CI dla odsetka pacjentów z co najmniej 4-krotnym wzrostem w OPA przekraczał 50%. W przypadku serotypu 6C akceptowalną odpowiedź krzyżową odnotowano tylko w badaniu *V116-001*, natomiast dla serotypu 15B we wszystkich 3 badaniach.

Stężenie immunoglobulin G (IgG). Oprócz oceny funkcjonalnej, w badaniach mierzono również stężenie swoistych przeciwciał klasy G skierowanych przeciwko antygenom polisacharydowym pneumokoków. Pomiar ten mierzy ilość przeciwciał (stężenie), podczas gdy OPA mierzy ich funkcję (zdolność opsonizacyjną). Wykazanie silnej odpowiedzi IgG obok dobrych wyników OPA wzmacnia ogólny dowód na immunogenność szczepionki.

Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC) oraz stosunek średnich geometrycznych stężenia 30 dni po szczepieniu między szczepionkami (GMCR). Wartości GMCR wskazują na porównywalne stężenie przeciwciał dla serotypów podobnych między analizowanymi szczepionkami oraz na wyższe stężenie przeciwciał dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive. Ponadto w próbie *V116-001*

przyjęto, że szczepionka Capvaxive charakteryzuje się niegorszą immunogennością pod względem oceny średniej geometrycznej stężenia przeciwciał, jeśli dolna granica 95% CI GMCR jest >0,5 (jednostronne p < 0,025), natomiast jest bardziej immunogenna w przypadku, gdy dolna granica 95% CI GMCR jest >1,0 (jednostronne p < 0,025). Choć w pozostałych próbach nie sprecyzowano takich kryteriów *non-inferiority* i *superiority*, autorzy ocenili spełnienie w tych badaniach kryteriów przyjętych w badaniu *V116-001*. Ogółem można stwierdzić, że przyjęte w badaniu *V116-001* kryteria zostało w nim spełnione dla wszystkich zarówno podobnych, jak i unikatowych serotypów, tak w populacji ogólnej, jak i w wyodrębnionych kategoriach wiekowych. Podobnie było w pozostałych próbach. Wykazano, że **krotności przyrostu stężenia przeciwciał IgG** (GMFR) były porównywalne lub większe dla serotypów podobnych między szczepionkami Capvaxive i PPSV23, a wyraźnie wyższe dla serotypów występujących tylko w składzie szczepionki Capvaxive.

Co najmniej 4-krotny wzrost stężenia immunoglobulin G. W większości przypadków dla serotypów powtarzających się w obu analizowanych szczepionkach nie stwierdzono istotnych różnic w częstości uzyskiwania takiej odpowiedzi bądź prawdopodobieństwo jest uzyskania było istotnie większe – istotnie mniejsze prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi IgG dotyczyło tylko serotypu 8 w próbie *V116-001* i serotypu 17F w badaniu *STRIDE-9*. Natomiast dla serotypów unikatowych dla szczepionki Capvaxive prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi było dla wszystkich z nich znamiennie, około 1-395 razy większe w odniesieniu do PPSV23.

Wcześniej szczepieni przeciw pneumokokom (*STRIDE-6*)

Aktywność opsonofagocytarna (OPA) - średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek GMT 30 dni po szczepieniu między szczepionkami (GMTR) ogólnie były porównywalne dla wszystkich serotypów wspólnych między szczepionką Capvaxive i PPSV23 oraz wyższe dla serotypów występujących tylko w składzie szczepionki Capvaxive. Podobnie było dla podgrupy pacjentów w wieku ≥65 lat. Kryterium dotyczące **co najmniej równoważności** (*non-inferiority*) między szczepionkami było spełnione dla wszystkich 12 serotypów wspólnych, natomiast kryterium **nadrzędności** (*superiority*) spełniono dla 7 z 9 serotypów unikatowych w szczepionce Capvaxive (obliczenia własne). **Krotności wzrostu GMT** były porównywalne lub większe dla serotypów podobnych między szczepionkami Capvaxive i PPSV23, a wyraźnie wyższe dla serotypów występujących tylko w składzie szczepionki Capvaxive.

Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał w teście OPA. W większości przypadków dla serotypów powtarzających się w obu analizowanych szczepionkach nie stwierdzono istotnych różnic w częstości

uzyskiwania takiej odpowiedzi bądź prawdopodobieństwo jest uzyskania było istotnie większe. Natomiast dla serotypów unikatowych dla szczepionki Capvaxive prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi było dla prawie wszystkich z nich znamiennie, około 2-17 razy większe w odniesieniu do PPSV23. Kryterium ***superiority*** spełniono dla wszystkich serotypów unikatowych dla Capvaxive.

Stężenie immunoglobulin G (IgG). **Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC) oraz stosunek średniego stężenia przeciwciał 30 dni po szczepieniu między szczepionkami (GMCR).** Wartości GMCR wskazują na porównywalne stężenie przeciwciał dla serotypów podobnych między analizowanymi szczepionkami oraz na wyższe stężenie przeciwciał dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive. Podobnie, wartości GMFR były porównywalne lub większe dla serotypów podobnych między szczepionkami Capvaxive i PPSV23, a wyraźnie wyższe dla serotypów występujących tylko w składzie szczepionki Capvaxive.

Co najmniej 4-krotny wzrost stężenia immunoglobulin G. W większości przypadków dla serotypów powtarzających się w obu analizowanych szczepionkach nie stwierdzono istotnych różnic w częstości uzyskiwania takiej odpowiedzi bądź prawdopodobieństwo jest uzyskania było istotnie większe – istotnie mniejsze prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi IgG dotyczyło w badaniu *STRIDE-6* tylko serotypu 3 i 19A. Natomiast dla serotypów unikatowych dla szczepionki Capvaxive prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi było dla prawie wszystkich z nich znamiennie, około 1-144 razy większe w odniesieniu do PPSV23, z wyjątkiem serotypu 15C.

Capvaxive vs polisacharydowa skoniugowana szczepionka adsorbowana PCV20 (*STRIDE-3*)

Aktywność opsonofagocytarna (OPA) - średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek GMT 30 dni po szczepieniu między szczepionkami (GMTR). W próbie *STRIDE-3* hipotezę ***non-inferiority*** spełniono dla wszystkich 10 serotypów wspólnych między szczepionkami Capvaxive i PCV20, a hipotezę ***superiority*** dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive dla 10 z 11 serotypów (kryteriów nie spełniono w przypadku serotypu 15C). Podobnie było także w podgrupach pacjentów bez czynników ryzyka, z jednym czynnikiem ryzyka i z ≥2 czynnikami ryzyka, a także pacjentów w wieku ≥60 lat. **Krotności wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał** w teście OPA (GMFR) były porównywalne lub większe dla serotypów podobnych między szczepionkami Capvaxive i PCV20, a widocznie wyższe dla serotypów występujących tylko w składzie szczepionki Capvaxive.

Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał w teście OPA. W większości przypadków dla serotypów powtarzających się w obu analizowanych szczepionkach nie stwierdzono istotnych różnic w częstości uzyskiwania takiej odpowiedzi bądź prawdopodobieństwo jest uzyskania było istotnie większe (dla serotypów 3, 7F, 8, 11A i 33F). Tylko dla serotypu 19A ≥4-krotny wzrost odpowiedzi OPA był istotnie większy po szczepieniu PCV20. Natomiast dla serotypów unikatowych dla szczepionki Capvaxive prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi było dla każdego z nich znamiennie, około 1-13 razy większe w odniesieniu do PCV20. Kryterium ***superiority*** zostało spełnione dla wszystkich serotypów unikatowych szczepionki Capvaxive, z wyjątkiem 15C.

Stężenie immunoglobulin G (IgG). Wartości **GMCR** wskazują na porównywalne stężenie przeciwciał dla serotypów podobnych między analizowanymi szczepionkami oraz na wyższe stężenie przeciwciał dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive. Podobnie, wartości **GMFR** były porównywalne lub większe dla serotypów podobnych między szczepionkami Capvaxive i PCV20, a widocznie wyższe dla serotypów występujących tylko w składzie szczepionki Capvaxive.

Co najmniej 4-krotny wzrost stężenia immunoglobulin G. W większości przypadków dla serotypów powtarzających się w obu analizowanych szczepionkach nie stwierdzono istotnych różnic w częstości uzyskiwania takiej odpowiedzi bądź prawdopodobieństwo jest uzyskania było istotnie większe (dla serotypów 3, 8, 11A i 33F). Tylko dla serotypu 6A i 19A ≥4-krotny wzrost odpowiedzi IgG był istotnie częstszy po szczepieniu PCV20. Natomiast dla serotypów unikatowych dla szczepionki Capvaxive prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi było dla każdego z nich znamiennie, około 1-58 razy większe w odniesieniu do PCV20.

Capvaxive vs polisacharydowa skoniugowana szczepionka adsorbowana PCV15 (*STRIDE-6*)

Aktywność opsonofagocytarna (OPA). Wartości **GMTR** wskazują, że aktywność opsonofagocytarna była ogólnie porównywalna dla wszystkich serotypów wspólnych między szczepionką Capvaxive i PCV15 oraz wyższa dla serotypów unikatowych szczepionki Capvaxive. Wyniki w populacji ≥65 lat były zgodne z rezultatami w populacji ogólnej. Kryterium ***non-inferiority*** spełniono dla wszystkich 6 wspólnych serotypów, a kryterium ***superiority*** dla 14 z 15 serotypów unikatowych dla Capvaxive (z wyjątkiem 9N). Wykazano, że wartości **GMFR** w teście OPA były porównywalne lub większe dla serotypów podobnych między analizowanymi szczepionkami i wyraźnie wyższe dla serotypów występujących tylko w składzie szczepionki Capvaxive.

Co najmniej4-krotny wzrost miana przeciwciał w teście OPA. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości uzyskiwania takiej odpowiedzi dla serotypów podobnych między analizowanymi szczepionkami, natomiast dla serotypów unikatowych dla szczepionki Capvaxive prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi było istotnie, około 2-19 razy większe w odniesieniu do PCV15. Kryterium ***superiority*** spełniono dla wszystkich serotypów unikatowych dla szczepionki Capvaxive.

Stężenie immunoglobulin G (IgG). Wartości **GMCR** wskazują na porównywalne stężenie przeciwciał dla serotypów podobnych między analizowanymi szczepionkami oraz na wyższe stężenie przeciwciał dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive. Podobnie, wartości **GMFR** były porównywalne lub większe dla serotypów podobnych między analizowanymi szczepionkami i wyraźnie wyższe dla serotypów unikatowych szczepionki Capvaxive.

Co najmniej 4-krotny wzrost stężenia immunoglobulin G. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości uzyskiwania takiej odpowiedzi dla większości serotypów podobnych między analizowanymi szczepionkami (z wyjątkiem serotypu 19A, która była istotnie częstsza po szczepieniu PCV15), natomiast dla serotypów unikatowych dla szczepionki Capvaxive prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi było istotnie, około 4-201 razy większe w odniesieniu do PCV15.

Ocena sekwencji szczepień Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive (*STRIDE-5*)

Aktywność opsonofagocytarna (OPA). Wartości **GMTR** wskazują, że aktywność opsonofagocytarna była ogólnie porównywalna między wyróżnionymi schematami szczepienia dla wszystkich serotypów występujących w szczepionce Capvaxive i dla prawie wszystkich z nich spełniono przyjęte kryteria *non-inferiority* (nie zostało ono spełnione jedynie dla serotypu 23B). Wartości **GMFR** były porównywalne między wyróżnionymi w próbie schematami szczepienia.

Stężenie immunoglobulin G (IgG). Wartości **GMCR** wskazują na porównywalne stężenie przeciwciał dla poszczególnych serotypów między analizowanymi schematami. Podobnie wartości **GMFR** były porównywalne między Capvaxive+QIV→PBO i PBO+QIV→ Capvaxive.

Dodatkowa ocena immunogenności Capvaxive w badaniu *STRIDE-6*

Wcześniej szczepieni przeciw pneumokokom

W próbie *STRIDE-6* poza porównaniem Capvaxive z PPSV23 (po szczepieniu PCV13 ≥1 rok wcześniej) i Capvaxive z PCV15 (po szczepieniu PPSV23 ≥1 rok wcześniej) wyróżniono jeszcze grupę, która

otrzymywała Capvaxive (kohorta 3 badania), a ≥1 rok wcześniej była szczepiona PCV13+PPSV23, PCV15+PPSV23, PCV15, PCV20 lub PPSV23+PCV13.

Odnotowane wyniki w poszczególnych punktach końcowych wskazują na immunogenność szczepionki Capvaxive i są zgodne z rezultatami dotyczącymi analizowanej szczepionki odnotowanymi w pozostałych zestawieniach tej próby. Podobnie było dla punktów końcowych ocenionych w podgrupie osób w wieku ≥65 lat.

Bezpieczeństwo

Capvaxive vs 23-walentna polisacharydowa szczepionka PPSV23 (*V116-001*, *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*)

Wcześniej nieszczepieni przeciw pneumokokom (*V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*)

AEs ogółem. W większości przypadków nie stwierdzono istotnych różnic między Capvaxive, a PPSV23, z wyjątkiem znamiennie większego ryzyka pojawienia się jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji w badaniach *V116-001* i *STRIDE-10* (odpowiednio RR = 1,26 [95% CI: 1,04; 1,52), NNH = 8 [95% CI: 4; 203], p = 0,0378 i RR = 0,80 [95% CI: 0,65; 0,99), NNH = 8 [95% CI: 4; 203], p = 0,0378), jakichkolwiek AEs związanych z podaną szczepionką w badaniach *V116-001* i *STRIDE-10* (odpowiednio RR = 1,22 [95% CI: 1,04; 1,42), NNH = 10 [95% CI: 6; 41], p = 0,0129 i RR = 1,12 [95% CI: 1,01; 1,24), NNH = 18 [95% CI: 10; 170], p = 0,0293) oraz jakichkolwiek zdarzeń w miejscu iniekcji, związanych z podaną szczepionką w badaniach *V116-001* i *STRIDE-10* (odpowiednio RR = 1,26 [95% CI: 1,04; 1,52), NNH = 10 [95% CI: 6; 50], p = 0,0171 i RR = 1,20 [95% CI: 1,06; 1,35), NNH = 14 [95% CI: 8; 40], p = 0,0034). W żadnej z prób nie stwierdzono ani jednego przypadku jakichkolwiek ciężkich AEs związanych z podaną szczepionką. Przeprowadzone metaanalizy z wykorzystaniem danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* wskazały jednak na brak istotnych różnic między analizowanymi szczepionkami odnośnie wszystkich rozpatrywanych kategorii zdarzeń niepożądanych ogółem.

Dodatkowo w badaniu *STRIDE-10* odnaleziono informacje na temat występowania przewidywanych AEs w podziale na 3 kategorie wiekowe (50-64 lat, 65-74 lat i ≥75 lat), a w oparciu o przedstawione dane obliczono także ich częstość w populacji docelowej dla niniejszego raportu, a więc w wieku ≥65 lat. Tylko w podgrupie pacjentów w wieku 50-64 lat odnotowano istotnie różnice w częstości występowania jakichkolwiek AEs w miejscu iniekcji (RR = 1,22 [95% CI: 1,04; 1,42], NNH = 11 [95% CI: 6; 46], p = 0,0121),

jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z podaną szczepionką (RR = 1,15 [95% CI: 1,01; 1,30], NNH = 13 [95% CI: 7; 192], p = 0,0372) i jakichkolwiek AEs w miejscu iniekcji, związanych z podaną szczepionką (RR = 1,21 [95% CI: 1,04; 1,41], NNH = 11 [95% CI: 6; 53], p = 0,0150), które były istotnie częstsze po szczepieniu Capvaxive w odniesieniu do PPSV23. W przypadku pozostałych kategorii wiekowych, w tym także docelowej dla niniejszego raportu, czyli osób w wieku ≥65 lat, dla żadnej z ocenianych kategorii AEs ogółem nie odnotowano znamiennych różnic między Capvaxive i PPSV23.

Przewidywane (*solicited*) AEs. W większości przypadków nie stwierdzono istotnych różnic między Capvaxive, a PPSV23, z wyjątkiem istotniej mniejszej częstości przewidywanego bólu w miejscu wstrzyknięcia odpowiednio w próbie *STRIDE-9* ([redacted]) oraz znamiennie większego ryzyka pojawienia się jakichkolwiek przewidywanych AEs oraz bólu w miejscu iniekcji w badaniu *V116-001*, odpowiednio RR = 1,20 (95% CI: 1,03; 1,40), NNH = 10 (95% CI: 6; 61), p = 0,0209 i RR = 1,23 (95% CI: 1,00; 1,51), NNH = 12 (95% CI: 6; 934), p = 0,0493. Przeprowadzone metaanalizy z wykorzystaniem danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* wskazały jednak na brak istotnych różnic między analizowanymi szczepionkami odnośnie każdego rozpatrywanego przewidywanego AEs.

Dodatkowo w badaniu *STRIDE-10* odnaleziono informacje na temat występowania przewidywanych AEs w podziale na 3 kategorie wiekowe (50-64 lat, 65-74 lat i ≥75 lat), a w oparciu o przedstawione dane obliczono także ich częstość w populacji docelowej dla niniejszego raportu, a więc w wieku ≥65 lat. Jedynie w podgrupie pacjentów w wieku 50-64 lat odnotowano istotnie różnice w częstości występowania przewidywanych AEs w miejscu iniekcji (RR = 1,18 [95% CI: 1,01; 1,37], NNH = 13 [95% CI: 7; 235], p = 0,0397), bólu w miejscu iniekcji (RR = 1,22 [95% CI: 1,03; 1,43], NNH = 12 [95% CI: 7; 62], p = 0,0182) i przewidywanych zdarzeń niepożądanych ogólnoustrojowych (RR = 1,52 [95% CI: 1,23; 1,87], NNH = 7 [95% CI: 5; 14], p = 0,0001), których ryzyko wystąpienia było znamiennie większe po szczepieniu Capvaxive w odniesieniu do PPSV23. W przypadku pozostałych kategorii wiekowych, w tym także docelowej dla niniejszego raportu, czyli osób w wieku ≥65 lat, dla większości ocenianych przewidywanych AEs nie odnotowano znamiennych różnic między Capvaxive i PPSV23, tylko ból mięśni występował istotnie rzadziej po szczepieniu Capvaxive w porównaniu do szczepienia PPSV23, RR = 0,43 (95% CI: 0,20; 0,93), NNT = 28 (95% CI: 15; 222), p = 0,0313 wśród osób w wieku 65-74 lat i RR = 0,50 (95% CI: 0,25; 0,99), NNT = 34 (95% CI: 18; 870), p = 0,0470 wśród osób w wieku ≥65 lat.

Odnalezione informacje na temat odsetka chorych z danym czasem trwania poszczególnych przewidywanych AEs wskazywały, że istotne różnice między Capvaxive, a PPSV23 na niekorzyść Capvaxive

dotyczyły bólu występującego maksymalnie 3 dni w badaniu *STRIDE-10* (RR = 1,20 [95% CI: 1,04; 1,39], NNH = 17 [95% CI: 10; 80], p = 0,0132) i zmęczenia występującego do 3 dni w próbie *V116-001* (RR = 1,64 [95% CI: 1,03; 2,61), NNH = 16 [95% CI: 9; 210], p = 0,0339). Przeprowadzone metaanalizy z wykorzystaniem danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* wskazały jednak na brak istotnych różnic między analizowanymi szczepionkami odnośnie wszystkich rozpatrywanych kategorii czasu trwania poszczególnych przewidywanych AEs.

Nie stwierdzono istotnych różnic między Capvaxive, a PPSV23 w analizie poszczególnych **ciężkich zdarzeń niepożądanych** (tak w pojedynczych próbach, jak w metaanalizach badań *V116-001* i *STRIDE-10*). W przypadku **nieciężkich AEs** Istotne różnice na niekorzyść Capvaxive odnotowano w badaniu *V116-001* dla jakichkolwiek nie-SAEs, zmęczenia oraz bólu w miejsca wstrzyknięcia (odpowiednio RR = 1,20 [95% CI: 1,03; 1,39], NNH = 10 [95% CI: 6, 60], p = 0,0205, RR = 1,56 [95% CI: 1,04; 2,35], NNH = 15 [95% CI: 8, 140], p = 0,0321 i RR = 1,23 [95% CI: 1,00; 1,51], NNH = 12 [95% CI: 6, 934], p = 0,0493) i w próbie *STRIDE-10* dla bólu w miejscu wstrzyknięcia (odpowiednio RR = 1,16 [95% CI: 1,01; 1,32], NNH = 19 [95% CI: 10, 176], p = 0,0294). Z kolei ryzyko ból w miejscu iniekcji w badaniu *STRIDE-9* było znamiennie niższe po szczepieniu Capvaxive, RR = 0,74 (95% CI: 0,56; 0,98), NNT = 11 (95% CI: 6; 125), p = 0,0344. Przeprowadzone metaanalizy z wykorzystaniem danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* wskazały jednak na brak istotnych różnic między analizowanymi szczepionkami odnośnie wszystkich rozpatrywanych nie-SAEs.

Wcześniej szczepieni przeciw pneumokokom (*STRIDE-6*)

AEs ogółem. W większości przypadków nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi szczepionkami istotniej mniejszej częstości występowania jakichkolwiek AEs (RR = 0,80 [95% CI: 0,65; 0,99), NNT = 8 [95% CI: 4; 203], p = 0,0378).

Przewidywane (*solicited*) AEs. W większości AEs tego typu nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi szczepionkami, z wyjątkiem istotniej mniejszej częstości przewidywanego obrzęku w miejscu wstrzyknięcia, RR = 0,28 (95% CI: 0,12; 0,64), NNT = 9 (95% CI: 5; 30), p = 0,0026.

Istotne różnice odnośnie czasu trwania poszczególnych przewidywanych AEs, zarówno miejscowych, jak i ogólnoustrojowych na korzyść Capvaxive dotyczyły rumienia w miejscu iniekcji utrzymującego się w okresie > 5 i ≤ 10 dni po szczepieniu (RR = 0,40 [95% CI: 0,32; 0,49], NNT = 2 [95% CI: 2; 3], p < 0,0001) i obrzęku w miejscu iniekcji, który występował maksymalnie 3 dni (RR = 0,26 [95% CI: 0,11; 0,64], NNT = 9 [95% CI: 6; 33], p = 0,0030).

Nie stwierdzono istotnych różnic między Capvaxive, a PCV15 w analizie poszczególnych **ciężkich zdarzeń niepożądanych**. Natomiast znamienne różnice na korzyść Capvaxive w ocenie **nieciężkich AEs** dotyczyły tylko obrzęku w miejscu wstrzyknięcia, RR = 0,28 (95% CI: 0,12; 0,64), NNT = 9 (95% CI: 5; 30), p = 0,0026.

Capvaxive vs polisacharydowa skoniugowana szczepionka adsorbowana PCV20 (*STRIDE-3*)

Wcześniej nieszczepieni przeciw pneumokokom

Na podstawie danych z próbie *STRIDE-3* wykazano, że ryzyko wystąpienia **jakichkolwiek AEs**, jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji, jakichkolwiek AES związanych z podaną szczepionką oraz jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji, związanych z podaną szczepionką jest istotnie mniejsze po szczepieniu Capvaxive w odniesieniu do szczepienia PCV20, odpowiednio RR = 0,88 (95% CI: 0,82; 0,94), NNT = 13 (95% CI: 9; 24), p < 0,0001, [redacted], RR = 0,85 (95% CI: 0,79; 0,91), NNT = 11 (95% CI: 8; 20), p < 0,0001 i [redacted].

Z kolei w większości poszczególnych **przewidywanych (*solicited*) AEs** nie odnotowano istotnych różnic między tymi szczepionkami, ale jakiekolwiek przewidywane zdarzenia niepożądane i takie AEs w miejscu iniekcji, a także ból i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia występowały istotnie rzadziej po szczepieniu Capvaxive, odpowiednio: RR = 0,85 (95% CI: 0,79; 0,91), NNT = 11 (95% CI: 8; 19), p < 0,0001, RR = 0,77 (95% CI: 0,71; 0,84), NNT = 9 (95% CI: 7; 13), p < 0,0001, RR = 0,76 (95% CI: 0,70; 0,83), NNT = 9 (95% CI: 7; 13), p < 0,0001 i RR = 0,72 (95% CI: 0,54; 0,97), NNT = 44 (95% CI: 23; 450), p = 0,0311. W ocenie przewidywanych zdarzeń niepożądanych w ≥3. stopniu nasilenia nie stwierdzono znamiennych różnic między analizowanymi szczepionkami. W ocenie odsetka chorych z poszczególnym czasem trwania przewidywanych AEs wykazano natomiast, że istotne różnice na korzyść Capvaxive dotyczyły jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, które utrzymywały się do 3 dni i bólu występujące do 3 dni, odpowiednio RR = 0,84 [95% CI: 0,77; 0,92), NNT = 13 [95% CI: 9; 26], p = 0,0001 i RR = 0,75 [95% CI: 0,68; 0,83), NNT = 9 [95% CI: 7; 14], p < 0,0001.

W analizie **ciężkich AEs** nie odnotowano znamiennych różnic między Capvaxive, a PCV20. Natomiast w ocenie **nieciężkich zdarzeń niepożądanych** stwierdzono, że ryzyko wystąpienia jakiekolwiek AEs tego typu oraz przypadku bólu w miejscu wstrzyknięcia była znamiennie niższa po szczepieniu Capvaxive w

odniesieniu do PCV20, odpowiednio RR = 0,85 (95% CI: 0,79; 0,91), NNT = 11 (95% CI: 8; 20), p < 0,0001 i RR = 0,77 (95% CI: 0,71; 0,85), NNT = 9 (95% CI: 7; 13), p < 0,0001.

Capvaxive vs polisacharydowa skoniugowana szczepionka adsorbowana PCV15 (*STRIDE-6*)

Wcześniej szczepieni przeciw pneumokokom

W ramach powyższego porównania w oparciu o dane z badania *STRIDE-6* w większości przypadków **ogólnych kategorii AEs** nie odnotowano znamiennych różnic, z wyjątkiem istotniej mniejszej częstości występowania jakichkolwiek AEs, RR = 0,80 (95% CI: 0,67; 0,96), NNT = 8 (95% CI: 5; 51), p = 0,0183.

Z kolei dla żadnego z ocenianych **przewidywanych (*solicited*) zdarzeń niepożądanych** (tak miejscowych, jak i ogólnoustrojowych) ryzyko ich występowania nie różniło się znamiennie między Capvaxive, a PCV15. Brak różnic dotyczył też wszystkich kategorii czasu ich trwania.

Także w przypadku poszczególnych **ciężkich**, jak i **nieciężkich zdarzeń niepożądanych** nie stwierdzono istotnych różnic między Capvaxive, a PCV15.

Capvaxive vs inne szczepionki przeciw pneumokokom ogółem

Wcześniej szczepieni i nieszczepieni przeciw pneumokokom

W dokumencie *EPAR 2025* odnaleziono dodatkowo informacje na temat zestawienia szczepionki Capvaxive z innymi szczepionkami przeciw pneumokokom ogółem, które określono mianem grupy kontrolnej. W jej skład wchodziły osoby: szczepione PCV20 w badaniu *STRIDE-3*, szczepione PCV15 i PPSV23 w próbie *STRIDE-6*, szczepione PCV15 i PPSV23 w badaniu *STRIDE-7* oraz szczepione PPSV23 w próbie *STRIDE-10*. W przypadku próby *STRIDE-5* uwzględniono tylko pacjentów z grupy PBO+QIV→ Capvaxive wśród innych osób z pozostałych badań otrzymujących Capvaxive. Nie zastosowano podziału na osoby wcześniej szczepione i nieszczepione.

W większości wypadków **AEs ogółem** nie stwierdzono istotnych różnic między Capvaxive, a grupą kontrolną, jedynie ryzyko wystąpienia jakichkolwiek AEs i jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z podaną szczepionką (obu w okresie do 30 dni) był znamiennie niższe po szczepieniu Capvaxive, odpowiednio RR = 0,91 (95% CI: 0,87; 0,96), NNT = 19 (95% CI: 13; 37), p < 0,0001 i RR = 0,91 (95% CI: 0,87; 0,96), NNT = 21 (95% CI: 14; 49), p = 0,0006.

W analizie **przewidywanych zdarzeń niepożądanych**, w większości ich częstość nie różniła się znamiennie między Capvaxive, a kontrolą. Jedynie dla jakichkolwiek przewidywanych AEs, takich zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji ogółem, jak i ból w miejscu iniekcji, ryzyko ich wystąpienia było istotnie niższe po szczepieniu Capvaxive, odpowiednio RR = 0,90 (95% CI: 0,85; 0,94), NNT = 18 (95% CI: 12; 33), p < 0,0001, RR = 0,88 (95% CI: 0,83; 0,94), NNT = 19 (95% CI: 13; 36), p < 0,0001 i RR = 0,89 (95% CI: 0,83; 0,95), NNT = 20 (95% CI: 13; 43), p = 0,0002.

W dokumencie *EPAR 2025* odnaleziono również dane na temat częstości przewidywanych AEs w podziale na 4 kategorie wiekowe (50-64 lat, 65-74 lat, 75-84 lat i ≥85 lat). Dodatkowo na podstawie zaprezentowanych danych obliczono również częstość występowania poszczególnych zdarzeń ogółem w populacji docelowej dla niniejszego raportu, a więc w wieku ≥65 lat.

W grupach wiekowych 75-84 lat i ≥85 lat nie odnotowano istotnych różnic między Capvaxive, a pozostałymi szczepionkami przeciwko pneumokokom w częstości występowania poszczególnych przewidywanych AEs. Z kolei wśród pacjentów w wieku 50-64 lat istotnie rzadziej występowały jakiekolwiek przewidywane zdarzenia niepożądane (RR = 0,89 [95% CI: 0,83; 0,95], NNT = 15 [95% CI: 10; 32], p = 0,0004), takich zdarzeń w miejscu iniekcji (RR = 0,87 [95% CI: 0,81; 0,94], NNT = 14 [95% CI: 9; 30], p = 0,0003) i bólu w miejscu iniekcji (RR = 0,89 [95% CI: 0,83; 0,97], NNT = 18 [95% CI: 11; 56], p = 0,0044), a w podgrupie wiekowej 65-74 lat tylko dla jakiekolwiek przewidywanych AEs (RR = 0,91 [95% CI: 0,83; 0,99], NNT = 22 [95% CI: 12; 227], p = 0,0295).

W populacji docelowej dla niniejszego raportu, a więc osób w wieku ≥65 lat, w większości przypadków **przewidywanych AEs** nie odnotowano znamiennych różnic między Capvaxive, a grupą kontrolną. Jedynie jakiekolwiek przewidywane zdarzenia niepożądane pojawiały się znamiennie rzadziej po szczepieniu Capvaxive, RR = 0,92 (95% CI: 0,84; 0,99), NNT = 25 (95% CI: 13; 265), p = 0,0311.

Ocena sekwencji szczepień Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive (*STRIDE-5*)

Wcześniej nieszczepieni przeciw pneumokokom

W badaniu *STRIDE-5* nie odnotowano istotnych różnic między dwoma wyróżnionymi schematami szczepienia pod względem częstości występowania **poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych ogółem**, w tym jakichkolwiek (zarówno ogółem, jak i w miejscu iniekcji czy ogólnoustrojowych), związanych z podaną szczepionką, jak i ciężkich, a także zgonów i przerwania podawania szczepionki z powodu różnych typów AEs.

Także częstość występowania poszczególnych **przewidywanych (*solicited*) zdarzeń niepożądanych**, tak miejscowych, jak i ogólnoustrojowych, była podobna między wyróżnionymi grupami. Podano, że [redacted]

W przypadku poszczególnych **ciężkich**, jak i **nieciężkich zdarzeń niepożądanych** nie stwierdzono istotnych różnic między Capvaxive+QIV→PBO i PBO+QIV→ Capvaxive.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa Capvaxive w badaniu *STRIDE-6*

Wcześniej szczepieni przeciw pneumokokom

W próbie *STRIDE-6* poza porównaniem Capvaxive z PPSV23 (po szczepieniu PCV13 ≥1 rok wcześniej) i Capvaxive z PCV15 (po szczepieniu PPSV23 ≥1 rok wcześniej) wyróżniono jeszcze grupę, która otrzymywała Capvaxive (kohorta 3 badania), a ≥1 rok wcześniej była szczepiona PCV13+PPSV23, PCV15+PPSV23, PCV15, PCV20 lub PPSV23+PCV13.

Odsetek poszczególnych kategorii **AEs ogółem**, jak i **przewidywanych zdarzeń niepożądanych** po szczepieniu Capvaxive w kohorcie 3 badania *STRIDE-6* był porównywalny do tego odsetka w grupach Capvaxive z pozostałych kohort tej próby. Jakiekolwiek AEs wystąpiły u nieco ponad połowy chorych, z czego więcej było zdarzeń w miejscu iniekcji niż ogólnoustrojowych. Nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego (*serious*) zdarzenia niepożądanego związanego z podaną szczepionką ani zgonu. Najczęstszych przewidywanym AEs w miejscu iniekcji był ból (43,8%), a w przypadku ogólnoustrojowych takich AEs zmęczenie (21,9%). Po szczepieniu Capvaxive w kohorcie 3 badania *STRIDE-6* odnotowano tylko dwa **ciężkie zdarzenia niepożądane** – kamicę żółciową i zakażenia układu moczowego. **Nieciężkie AEs** stwierdzono u 48,57% osób.

10 Dyskusja

Zakażenia pneumokokowe wywoływane są przez *Streptococcus pneumoniae*, Gram-dodatniego ziarniaka występującego na błonie śluzowej części nosowej gardła u 5-10% zdrowych dorosłych i u 20-60% dzieci (*PTMR 2024*, *Przybyłowski 2024, Stencel 2019*). Pneumokoki mogą się rozprzestrzeniać, wywołując zapalenie ucha środkowego lub zapalenie zatok przynosowych. Możliwa jest także ich aspiracja, prowadząca do zapalenia płuc lub ich inwazja jałowa w warunkach fizjologicznych tkanek i narządów (*Przybyłowski 2024*). Inwazyjna choroba pneumokokowa (IChP), tzn. bakteriemia, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych lub obecność *S. pneumoniae* w innej tkance lub w płynie ustrojowym jałowym w warunkach fizjologicznych, jest jedną z ważniejszych przyczyn zachorowań i zgonów na świecie, także w Polsce (*Kuchar 2019, Mrukowicz 2014*, *PTMR 2024*, *Przybyłowski 2024, Stencel 2019*).

Zakażenia pneumokokowe mają cechy zakażeń oportunistycznych. Najczęściej i najciężej chorują dzieci do 2. roku życia oraz osoby powyżej 65. roku życia. Wśród osób starszych zakażenia pneumokokowe są jednym z najpoważniejszych zagrożeń zdrowotnych dla osób starszych, stanowiąc główną przyczynę hospitalizacji i śmierci w tej grupie wiekowej. Zakażenia te mogą prowadzić do ciężkich chorób, takich jak zapalenie płuc, bakteriemia czy zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, dla których charakterystyczne są wysokie ryzyko powikłań i śmiertelność.

W Polsce odnotowuje się wyraźny wzrost obciążenia opisywaną chorobą w ostatnich latach. Wzrost zachorowań jest szczególnie widoczny w latach po pandemii COVID-19, po spadkach odnotowanych w 2020 i 2021 roku, kiedy to wprowadzone restrykcje i ograniczenia dostępu do diagnostyki mogły wpłynąć na zmniejszenie wykrywalności przypadków. Ponadto, analiza przypadków zapalenia opon mózgowych i/lub mózgu, posocznicy oraz innych postaci IChP wskazuje na wyraźny wzrost liczby zachorowań w ostatnich latach, szczególnie w grupie wiekowej 65+, gdzie odnotowano wyższy wskaźnik zachorowalności, co wskazuje na większe ryzyko ciężkich przebiegów tej choroby wśród osób starszych. Niepokojący jest również wzrost częstości występowania serotypów antybiotykoodpornych, w tym serotypu 19A, szczególnie w populacji osób powyżej 65. roku życia. Jak podkreślają wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia, obecność tego serotypu powinna być uwzględniana przy wyborze szczepionek przeciwpneumokokowych, aby skutecznie przeciwdziałać rozprzestrzenianiu się zakażeń. W dodatku analizując na podstawie danych z rejestru KOROUN okres od 2017 do 2024 r. (nie uwzględniając spowodowanego pandemią COVID-19 spadku w latach 2020-2021) widocznym jest, że w populacji 65+ wrasta liczba pacjentów, u których wykrywa się poszczególne serotypy inwazyjne pneumokoków. Pięć najczęściej

występujących w 2024 r. serotypów w grupie wiekowej 65+ to 3 (27,3%), 19A (11,2%), 22F (8,80%), 4 (7,18%) i 9N (5,76%) (*KOROUN 2017-2024*).

Eksperci kliniczni wskazują, że w grupie osób 65+ mogą być zastosowane zalecane od dłuższego już czasu starsze szczepionki jak PCV15 (w przypadku osób wcześniej nieszczepionych [ACIP, CDC]), PCV20 (ACIP, CDC, NACI) czy PPSV23 (STIKO) oraz nowoczesna szczepionka PCV21 (ACIP, CDC, NACI). Wśród osób 65+ serotypy pneumokokowe objęte analizowaną szczepionką odpowiadają za 77-82% przypadków IChP – z czego prawie 25% może prowadzi do zgonów, a najwięcej z nich jest związanych z serotypami 16F i 15A, a więc serotypami, które są obecne tylko w składzie szczepionki Capvaxive i nie ma ich w innych szczepionkach przeciw pneumokokom, obecnym aktualnie na rynku (*CDC 2023*). Natomiast według danych europejskich ECDC za zgony z powodu IChP najczęściej odpowiedzialne były serotypy 3, 19A, 8, 6C i 22F – te pięć serotypów odpowiadało za 54,4% wszystkich przypadków śmiertelnych, dla których serotyp był znany (*ECDC 2025*). Również w Polsce 2024 r. w grupie wiekowej 65+ najczęściej zgon powodowały właśnie te z nich: 3 – 31,3%, 19A – 9,7% i 22F – 6,9% (*KOROUN 2024*).

W Polsce od 1 stycznia 2022 r. refundacją jest objęta 13-walentna skoniugowana szczepionka PCV13, która jest finansowana dla osób w wieku ≥65 lat ze zwiększonym ryzykiem choroby pneumokokowej. Pozostałe szczepionki nie są finansowane ze środków publicznych w ramach refundacji aptecznej. Nieodstępna jest również szczepionka PCV21, która jest szeroko rekomendowana przez wszystkie wiodące organizacje zdrowotne. Dodatkowo pomimo wzrastającej liczby przypadków zachorowań, wskaźnik szczepień przeciw pneumokokom wśród osób 65+ jest nadal niski – dla Polski wynosi jedynie 1,8% w przypadku grup ryzyka. To wskazuje na wyraźną lukę w zakresie dostępności i stosowania skutecznej profilaktyki, jaką stanowi szczepienie. Rozwiązaniem może być zwiększenie dostępu do nowych szczepionek dostosowanych do specyficznych populacji, zwłaszcza te, które celują w serotypy szczególnie związane z obciążeniem chorobą pneumokokową w populacji starszych dorosłych. Dwa serotypy obecne jedynie w składzie szczepionki Capvaxive (23A i 35B) są jednymi z 5, które najczęściej prowadziły do wystąpienia przypadków IChP w populacji osób w wieku ≥65 lat w Stanach Zjednoczonych między 2018, a 2021 r. (*CDC 2023*).

Dlatego też celem niniejszej analizy jest ocena immunogenności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Capvaxive (21-walentnej szczepionki skoniugowanej przeciw pneumokokom) w ramach refundacji aptecznej, stosowanej w profilaktyce zakażeń pneumokokowych u osób powyżej 65 r.ż.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 badań, które umożliwiły porównanie szczepionki Capvaxive do innych szczepionek przeciw pneumokokom (PCV15, PCV20 lub PPSV23): *V116-001*, *STRIDE-3*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10.* Ponadto w niniejszym opisie uwzględniono także próbę *STRIDE-5*, gdzie zestawiono dane na temat immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Capvaxive stosowanej jednocześnie z QIV lub sekwencyjnie, po jej otrzymaniu wcześniej niż Capvaxive. Tylko jedno z włączonych badań (*STRIDE-9*) zostało przeprowadzone w populacji odpowiadającej *stricte* jednej z wnioskowanych, czyli osób dorosłych w wieku powyżej 65 r.ż., jednak było to próba wśród pacjentów japońskich. Niemniej jednak osoby w wieku ≥65 lat w prawie wszystkich badaniach (z wyjątkiem *V116-001* i próby *STRIDE-7*) stanowiły co najmniej 50% analizowanej populacji, a w próbie *STRIDE-6* było ich aż 70,6%. Dodatkowo w badaniu *STRIDE-10*, jak i zbiorczej analizie bezpieczeństwa z prób *STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10* na podstawie dokumentu *EPAR 2025* (prezentującej zestawienie Capvaxive z grupą kontrolną innych szczepionek przeciwko pneumokokom ogółem) przedstawiono informacje na temat oceny zdarzeń niepożądanych ogółem i przewidywanych AEs, które umożliwiły obliczenia częstości ich występowania wśród pacjentów w wieku ≥65 lat. Co więcej, w badaniu *STRIDE-3* odnaleziono informacje na temat wartości GMTR w podgrupie pacjentów w wieku ≥60 lat, a w próbie *STRIDE-6* także dla tego punktu końcowego w podgrupie osób w wieku ≥65 lat.

W ramach analizy immunogenności wykazano, że aktywność opsonofagocytarna pod względem GMT u osób wcześniej nieszczepionych była ogólnie porównywalna dla wszystkich serotypów wspólnych między szczepionką Capvaxive i PPSV23 oraz wyższa dla serotypów unikatowych szczepionki Capvaxive – podobnie było także w analizach wykonanych w poszczególnych podgrupach wiekowych w badaniu *V116-001* i *STRIDE-10*, w tym w podgrupach w wieku 65-74 i ≥75 lat. W próbie *V116-001* hipotezę *non-inferiority* spełniono dla wszystkich serotypów wspólnych między analizowanymi szczepionkami, podobnie jak hipotezę *superiority* dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive. Podobnie było dla oceny wykonanej w badaniach *STRIDE-9* i *STRIDE-10*, z pojedynczymi wyjątkami w przypadku analizy serotypów unikatowych dla Capvaxive.

Takie same wnioski dla zestawienia Capvaxive i PPSV23 dotyczą średniej geometrycznej stężenia przeciwciał mierzonego po 30 dniach po szczepieniu (GMC 30) oraz stosunku średniego stężenia przeciwciał po szczepieniu między szczepionkami (GMCR 30), a także oceny średniej geometrycznej zakresu wzrostu dla odpowiedzi OPA i IgG. Ponadto w badaniu *V116-001* kryteria *non-inferiority* i *superiority* dla GMCR zostały w nim spełnione dla wszystkich zarówno podobnych, jak i unikatowych serotypów Capvaxive.

Wskazać należy, że zaobserwowano także porównywalny lub znamiennie wyższy (w przypadku serotypów tożsamych dla szczepionki Capvaxive i szczepionki kontrolnej) oraz istotnie wyższy (dla prawie wszystkich serotypów unikatowych szczepionki Capvaxive) odsetek pacjentów uzyskujących ≥4-krotny wzrost odpowiedzi OPA, z pojedynczymi wyjątkami – co więcej, w próbach *STRIDE-9* i *STRIDE-10* kryterium *superiority* w ocenie tego punktu końcowego spełniono dla prawie wszystkich serotypów unikatowych dla Capvaxive, z wyjątkiem serotypu 15C. Podobne wyniki zaobserwowano też w analizie ≥4-krotnego wzrostu odpowiedzi IgG.

Zbliżone rezultaty odnotowane też w populacji osób szczepionych wcześniej z badania *STRIDE-6* z kohorty porównującej Capvaxive z PPSV23. Dla oceny GMTR wnioski z populacji ogólnej zostały również potwierdzone w podgrupie pacjentów w wieku ≥65 lat.

Tożsame wnioskowanie odnośnie powyższych punktów końcowych oceny immunogenności odnosi się również do porównania szczepionki Capvaxive ze szczepionkami: PCV20 (osoby wcześniej nieszczepione) i PCV15 (osoby wcześniej szczepione). Doprecyzować trzeba, że w próbie *STRIDE-3* w ocenie GMTR hipotezę *non-inferiority* spełniono dla wszystkich serotypów wspólnych między szczepionkami Capvaxive i PCV20, a hipotezę *superiority* dla serotypów występujących tylko w szczepionce Capvaxive dla 10 z 11 serotypów (kryteriów nie spełniono w przypadku serotypu 15C). Podobnie było także w podgrupach pacjentów bez czynników ryzyka, z jednym czynnikiem ryzyka i z ≥2 czynnikami ryzyka, a także pacjentów w wieku ≥60 lat. W badaniu tym przyjęto także założenie, że szczepionka Capvaxive spełni kryterium *superiority*, jeśli różnica punktów procentowych w odsetku chorych uzyskujących ≥4-krotny wzrost odpowiedzi OPA będzie większa niż 10. Kryterium to zostało spełnione dla wszystkich serotypów unikatowych szczepionki Capvaxive, z wyjątkiem 15C. Z kolei dla porównania Capvaxive i PCV15 pod względem GMTR wyniki w populacji ogólnej zostały również potwierdzone w podgrupie pacjentów w wieku ≥65 lat.

W przypadku zestawienia schematów Capvaxive+QIV→PBO i PBO+QIV→ Capvaxive (czyli szczepienia przeciw grypie i pneumokokom jednocześnie lub najpierw szczepienie przeciw grypie, a potem przeciw pneumokokom) w próbie *STRIDE-5* pod względem oceny immunogenności obserwowano podobne wyniki. Ponadto w próbie *STRIDE-6* poza porównaniem Capvaxive z PPSV23 (po szczepieniu PCV13 ≥1 rok wcześniej) i Capvaxive z PCV15 (po szczepieniu PPSV23 ≥1 rok wcześniej) wyróżniono jeszcze grupę, która otrzymywała Capvaxive (kohorta 3 badania), a ≥1 rok wcześniej była szczepiona PCV13+PPSV23, PCV15+PPSV23, PCV15, PCV20 lub PPSV23+PCV13. Odnotowane wyniki w poszczególnych punktach końcowych wskazują na immunogenność szczepionki Capvaxive i są zgodne z rezultatami dotyczącymi

analizowanej szczepionki odnotowanymi w pozostałych zestawieniach tej próby. Podobnie było dla oceny GMTR w podgrupie osób w wieku ≥65 lat.

W żadnej z analizowanych prób nie przedstawiono co prawda informacji na temat punktów końcowych dotyczących skuteczności analizowanej szczepionki (np. częstości zapalenia płuc, ryzyka hospitalizacji czy liczby zgonów), ale zaprezentowano w nich ocenę immunogenności, która stanowi miarę dopuszczalną i jest uważana za zastępczy marker skuteczności szczepionki, zwłaszcza w sytuacji, gdy są dostępne już inne skuteczne szczepionki przeciw pneumokokom. Dotyczy to także analizy trwania ochrony zapewnianej przez szczepionkę, którą można przewidywać na podstawie rezultatów odnośnie innych dostępnych już na rynków szczepionek PCV (w przypadku PCV13 wynosi ona ponad 4 lata) (*WHO 2013*). Za jeden z najbardziej obiektywnych punktów końcowych w ocenie immunogenności uważa się odpowiedź wg OPA, która naśladuje naturalne reakcje obronne gospodarza – krytycznie zależne od opsonofagocytozy zależnej od przeciwciał – zwłaszcza w kontekście oceny krzyżowej (serotyp 19A), jak i w ściśle określonych populacjach (np. pacjentów w podeszłym wieku lub z obniżoną odpornością). Jest to zgodne ze wskazaniami WHO, która wykazanie aktywności funkcjonalnej przeciwciał mierzonej metodą OPA uznaje za dopuszczalny drugorzędowy punkt końcowy przy ocenie nowych szczepionej przeciwko pneumokokom w celu uzyskanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wskazuje je jako potencjalny główny punkt końcowy w analizie badań z udziałem osób starszych (*Song 2013*, *Käyhty 2009*, *WHO 2009*, *WHO 2013, FDA 2021*). Obserwacje te potwierdza fakt, że u pacjentów z neutropenią wyższa jest częstość występowania IChP, chorzy niezdolni do wytwarzania przeciwciał przeciwko otoczce PS są wysoce podatni na zakażenia pneumokokowe, a niedobory dopełniacza, nabyte lub dziedziczne, sprawiają, że osoby, u których występują, są bardziej narażone na zakażenia związane z pneumokokami (*Johansson 1992*, *Nahm 1986* i *Ram 2010*). Aktywność OPA (w tym GMT, GMFR, jak i odsetek chorych z ≥4-krotnym wzrostem odpowiedzi OPA) odzwierciedla zatem zdolność przeciwciał do wspomagania fagocytozy zależnej od opsoniny przez komórki układu odpornościowego, co jest istotnym mechanizmem ochrony przed zakażeniami i dlatego może być dobrym korelatem ochrony *in vitro* (*Atkins 2004*, *Jotterand 2025*, *Vakevainen 2001*, *Mt-Isa 2022*). Takie założenia są tożsame z rekomendacjami EMA w tym zakresie, wskazującymi jednocześnie na korelat odpornościowy ochrony (ICP, z ang. *immune correlate of protection*), czyli zdefiniowany rodzaj i wielkość odpowiedzi immunologicznej, która koreluje z ochroną przed chorobą zakaźną wywołaną przez szczepionkę i która jest uważana za predykcyjną względem skuteczności klinicznej (*EMEA 2023*). Warto przy tym zaznaczyć, że w dokumencie *EPAR 2025* wskazano, że aktualna wiedza odnośnie odpowiedzi immunologicznej oraz dane dotyczące immunogenności analizowanej szczepionki „pozwalają rozsądnie założyć, że szczepionka Capvaxive zapewnia ochronę przed

objawami klinicznymi zapalenia płuc wywołanego przez pneumokoki i inwazyjnej choroby pneumokokowej". Ale ponieważ rzeczywista ocena skuteczności jest nieznana, Wnioskodawca zobowiązał się do jej analizy za pomocą dwóch strategii – w odniesieniu do IChP będzie to monitorowanie w ramach nadzoru epidemiologicznego danych z obszarów USA i EU, gdzie szczepionka Capvaxive będzie stosowana, a w przypadku zapalenia płuc wywołanego przez pneumokoki przygotowanie protokołu badania kliniczno-kontrolnego typu *test-negative design*, w którym głównym punktem końcowym ma być ocena efektywności zapobiegania u osób w wieku ≥65 lat przez szczepionkę Capvaxive pozaszpitalnego, potwierdzonego zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji (CAP, z ang. *community acquired pneumonia*), inzwazyjnego lub nieinwazyjnego, które zostało spowodowane przez serotypy S. pneumoniae zawarte w szczepionce Capvaxive. Badanie ma się rozpocząć po zatwierdzeniu szczepionki Capvaxive do obrotu, wprowadzeniu jej na rynek i odpowiednim przyjęciu wśród osób starszych. Jego zakończenie jest planowane po 5 latach przy ocenie około 15 tys. pacjentów z CAP, a więc wielkości próby obliczonej na potrzeby badania. Jednocześnie dokument *EPAR 2025* zaznacza, że opisywane badanie jest jedynie zaleceniem, a nie jest warunkiem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie UE, ponieważ nie jest uważane za kluczowe dla bilansu korzyści/ryzyka szczepionki Capvaxive, który jest uznawany przez EMA za pozytywny. EMA wykazała też konieczność dostarczenia przez Wnioskodawcę danych na temat trwałości odpowiedzi immunologicznej, co ma zgodnie z deklaracją nastąpić pod koniec 2025 r., bez wcześniejszych analiz pośrednich w tym zakresie.

W przypadku analizy bezpieczeństwa dla porównania Capvaxive i PPSV23 w populacji osób wcześniej nieszczepionych wykazano, że w niektórych próbach ryzyko pojawienia się jakichkolwiek AEs w miejscu iniekcji czy związanych z podaną szczepionką ogółem i w miejscu iniekcji jest istotnie wyższa po szczepieniu Capvaxive, ale przeprowadzone metaanalizy z wykorzystaniem danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* wskazały na brak istotnych różnic między tymi szczepionkami odnośnie wszystkich rozpatrywanych kategorii zdarzeń niepożądanych ogółem. Analiza w podgrupie pacjentów w wieku ≥65 lat, czyli jednej z populacji docelowej dla niniejszego raportu, która była możliwa na podstawie informacji z próby *STRIDE-10* potwierdziła wnioskowanie o podobnym profilu bezpieczeństwa odnośnie AEs ogółem między Capvaxive i PPSV23. Podobnie w przypadku przewidywanych AEs na podstawie wykonanych metaanaliz nie stwierdzono istotnych różnic między wspomnianymi szczepionkami, a dodatkowo analiza w podgrupie pacjentów w wieku 65+ dowiodła braku różnic w większości rozpatrywanych zdarzeń niepożądanych, a w przypadku bólu mięśni stwierdzono istotnie mniejszego ryzyko jego pojawienia się po szczepieniu Capvaxive. Nie stwierdzono istotnych różnic między Capvaxive, a PPSV23 w analizie poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (tak w pojedynczych próbach, jak w metaanalizach

badań *V116-001* i *STRIDE-10*). Wykonane metaanalizy wskazują też na brak znamiennych różnic w częstości występowania poszczególnych nie-SAEs między analizowanymi szczepionkami. Podobne wnioskowanie o braku różnic poszczególnych obserwowanych typów zdarzeń niepożądanych między Capvaxive i PPSV23 dotyczyło też populacji pacjentów wcześniej szczepionych z badania *STRIDE-6*, ale dodatkowo wykazano też, że jakiekolwiek AEs ogółem, przewidywany obrzęk w miejscu wstrzyknięcia oraz przewidywany rumień w miejscu iniekcji utrzymujący się w okresie > 5 i ≤ 10 dni po szczepieniu i obrzęku w miejscu iniekcji, który trwał maksymalnie 3 dni, a także nieciężki obrzęk w miejscu wstrzyknięcia występowały znamiennie rzadziej po szczepieniu Capvaxive.

Zestawienie profili bezpieczeństwa szczepionek Capvaxive i PCV20 z badania *STRIDE-3* wykazało, że ryzyko wystąpienia jakichkolwiek AEs, jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji, jakichkolwiek AES związanych z podaną szczepionką oraz jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji, związanych z podaną szczepionką jest istotnie mniejsze po szczepieniu Capvaxive. Znamiennie mniej przypadków po szczepieniu Capvaxive odnotowano także dla: przewidywanych zdarzeń niepożądanych i takich AEs w miejscu iniekcji, a także bólu i obrzęku w miejscu wstrzyknięcia czy jakichkolwiek przewidywanych zdarzeń niepożądanych, które utrzymywały się do 3 dni i bólu występujące do 3 dni. W analizie ciężkich AEs nie odnotowano znamiennych różnic między Capvaxive, a PCV20. Natomiast w ocenie nieciężkich zdarzeń niepożądanych stwierdzono, że ryzyko wystąpienia jakiekolwiek AEs tego typu oraz przypadku bólu w miejscu wstrzyknięcia była znamiennie niższe po szczepieniu Capvaxive w odniesieniu do PCV20.

Analiza porównująca bezpieczeństwo szczepienia Capvaxive i PCV15 w oparciu o próbę *STRIDE-6* wykazała brak istotnych różnic w większości analizowanych zdarzeń niepożądanych, w tym także ciężkich. Stwierdzono tylko istotnie mniejsze ryzyko pojawienia się jakichkolwiek AEs ogółem po szczepieniu Capvaxive.

Także zestawienie schematów szczepienia Capvaxive+QIV→PBO i PBO+QIV→ Capvaxive dowiodło ich podobnego profilu bezpieczeństwa. Ponadto w próbie *STRIDE-6* poza porównaniem Capvaxive z PPSV23 (po szczepieniu PCV13 ≥1 rok wcześniej) i Capvaxive z PCV15 (po szczepieniu PPSV23 ≥1 rok wcześniej) wyróżniono jeszcze grupę, która otrzymywała Capvaxive (kohorta 3 badania), a ≥1 rok wcześniej była szczepiona PCV13+PPSV23, PCV15+PPSV23, PCV15, PCV20 lub PPSV23+PCV13. Odsetek poszczególnych kategorii AEs ogółem, jak i przewidywanych zdarzeń niepożądanych po szczepieniu Capvaxive w kohorcie 3 badania *STRIDE-6* był porównywalny do tego odsetka w grupach Capvaxive z pozostałych kohort tej próby. Jakiekolwiek AEs wystąpiły u nieco ponad połowy chorych, z czego więcej było zdarzeń w

miejscu iniekcji niż ogólnoustrojowych. Nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego (*serious*) zdarzenia niepożądanego związanego z podaną szczepionką ani zgonu.

Dodatkowo, w dokumencie *EPAR 2025*, odnaleziono dane dotyczące na temat zestawienia szczepionki Capvaxive z innymi szczepionkami przeciw pneumokokom ogółem, które określono mianem grupy kontrolnej. W jej skład wchodziły osoby: szczepione PCV20 w badaniu *STRIDE-3*, szczepione PCV15 i PPSV23 w próbie *STRIDE-6*, szczepione PCV15 i PPSV23 w badaniu *STRIDE-7* oraz szczepione PPSV23 w próbie *STRIDE-10*. Nie zastosowano podziału na osoby wcześniej szczepione i nieszczepione. W większości wypadków AEs ogółem nie stwierdzono istotnych różnic między Capvaxive, a grupą kontrolną, jedynie ryzyko wystąpienia jakichkolwiek AEs i jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z podaną szczepionką (obu w okresie do 30 dni) był znamiennie niższe po szczepieniu Capvaxive. Podobnie było w ocenie przewidywanych zdarzeń niepożądanych – jakiekolwiek przewidywane AEs, takie zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji ogółem, jak i ból w miejscu iniekcji występowały istotnie rzadziej po szczepieniu Capvaxive. W populacji docelowej dla niniejszego raportu, a więc osób w wieku ≥65 lat, w większości przypadków przewidywanych AEs nie odnotowano znamiennych różnic między Capvaxive, a grupą kontrolną – natomiast jakiekolwiek przewidywane zdarzenia niepożądane pojawiały się znamiennie rzadziej po szczepieniu Capvaxive. Obserwacje dla włączonych prób łącznie potwierdzają profil bezpieczeństwa Capvaxive wynikający z osobnych porównań z innymi komparatorami.

Szczepionka Capvaxive, będąca 21-walentną szczepionką skoniugowaną przeciw pneumokokom, stanowi zatem nowoczesną i skuteczną metodę profilaktyki zakażeń wywoływanych przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*. Zapewnia ona ochronę przed serotypami, które są głównymi przyczynami zachorowań na inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP) w populacji dorosłych osób powyżej 65. roku życia. Co więcej, zawiera ona osiem serotypów, które nie są uwzględnione w innych dostępnych szczepionkach, przez co może istotnie przyczynić się do zwiększenia efektywności ochrony przed pneumokokowymi zakażeniami. Wśród osób 65+ serotypy pneumokokowe objęte tą szczepionką odpowiadają za 77-82% przypadków IChP – z czego prawie 25% może prowadzi do zgonów, a najwięcej z nich jest związanych z serotypami 16F i 15A, a więc serotypami, które są obecne tylko w składzie szczepionki Capvaxive i nie ma ich w innych szczepionkach przeciw pneumokokom, obecnym aktualnie na rynku. Co więcej, dwa serotypy obecne jedynie w składzie szczepionki Capvaxive (23A i 35B) są jednymi z 5, które najczęściej prowadziły do wystąpienia przypadków IChP w populacji osób w wieku ≥65 lat w Stanach Zjednoczonych między 2018, a 2021 r. (*CDC 2023*). Dlatego też potencjał analizowanej szczepionki w zmniejszaniu liczby hospitalizacji i zgonów we wspomnianej grupie wiekowej jest wyraźny. Szczepionka ta jest

dobrze tolerowana i ma profil bezpieczeństwa zgodny, a w niektórych przypadkach nawet lepszy, niż obecnie licencjonowane szczepionki przeciw pneumokokom.

11 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- W ramach wyszukiwania systematycznego odnaleziono tylko jedno badanie (*STRIDE-9*), które zostało przeprowadzone w populacji odpowiadającej *stricte* wnioskowanej, czyli osób dorosłych w wieku powyżej 65 r.ż., jednak zaznaczenia wymaga, że próba ta uwzględniała tylko pacjentów japońskich. Niemniej jednak osoby w wieku ≥65 lat w prawie wszystkich badaniach (z wyjątkiem *V116-001* i próby *STRIDE-7*) stanowiły co najmniej 50% analizowanej populacji, a w próbie *STRIDE-6* było ich aż 70,6%. Dodatkowo w badaniu *STRIDE-10*, jak i zbiorczej analizie bezpieczeństwa z prób *STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10* na podstawie dokumentu *EPAR 2025* (prezentującej zestawienie Capvaxive z grupą kontrolną innych szczepionek przeciwko pneumokokom ogółem) przedstawiono informacje na temat oceny zdarzeń niepożądanych ogółem i przewidywanych AEs, które umożliwiły obliczenia częstości ich występowania wśród pacjentów w wieku ≥65 lat. Co więcej, w badaniu *STRIDE-3* odnaleziono informacje na temat wartości GMTR w podgrupie pacjentów w wieku ≥60 lat, a w próbie *STRIDE-6* także dla tego punktu końcowego w podgrupie osób w wieku ≥65 lat. W przypadku pozostałych prób uwzględniono populację szerszą, a mianowicie w badaniach *V116-001*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6* i *STRIDE-10* włączano osoby w wieku ≥50 lat, a w próbie *STRIDE-3* w wieku ≥18 lat, z tym, że wyróżniono w niej podgrupę pacjentów w wieku ≥50 lat. Natomiast w próbie *STRIDE-7* włączano pacjentów w wieku ≥18 lat i nie zaprezentowano dla niej informacji i podgrupie pacjentów w wieku ≥50 lat, jednak w dokumencie *EPAR 2025* odnaleziono zbiorczą analizę badań *STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10*, w której w podgrupie chorych w wieku ≥50 lat uwzględniono także badanie *STRIDE-7*.
- Nie odnaleziono badań, w których zaprezentowano bezpośrednio wyniki dla populacji zgodnej z aktualną populacją refundacyjną produktu leczniczego Prevenar 13, a więc osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym – umiarkowanym do wysokiego – ryzykiem choroby pneumokokowej, choć wskazania wymaga, że w trzech analizowanych próbach (*STRIDE-3*, *STRIDE-6* i *STRIDE-10*) przedstawiono informacje o częstości schorzeń uważanych za czynniki zwiększające ryzyko choroby pneumokokowej, z których najczęstszymi były: cukrzyca (w zależności od grupy: 11,8-31,1%) i przewlekła choroba płuc (6,6-20,2%) – w pozostałych publikacjach nie przedstawiono takich danych w wyjściowych charakterystykach klinicznych ocenianej populacji; dodatkowo w próbie

STRIDE-3 przedstawiono dane o wartościach GMTR w podgrupie pacjentów bez czynników ryzyka, z 1 czynnikiem ryzyka oraz ≥2 czynnikami ryzyka.

- Nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie z 13-walentną skoniugowaną polisacharydową adsorbowaną szczepionką PCV13 Prevenar 13 (objętą refundacją w populacji osób powyżej 65 r.ż., ze zwiększonym – umiarkowanym do wysokiego – ryzykiem choroby pneumokokowej, wywołującą odpowiedź T-zależną, zawierającą serotypy: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F). Niemniej dostępne dane kliniczne umożliwiają porównanie 21-walentnej skoniugowanej szczepionki Capvaxive V116 [PCV21] (zawierającej w swoim składzie antygeny [3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F i 35B], o których wiadomo, że przyczyniają się do patogenności pneumokoków u osób dorosłych, w tym 8 unikatowych serotypów [15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B] nieobecnych w innych obecnie zarejestrowanych szczepionkach pneumokokowych, a odgrywające istotną rolę w inwazyjnej chorobie pneumokokowej u dorosłych, skoniugowane z białkiem nośnikowym, co wywołuje odpowiedź immunologiczną zależną od limfocytów T, która jest silniejsza i trwalsza od odpowiedzi T-niezależnej) ze szczepionkami rekomendowanymi w PSO/wytycznych, obejmującymi co najmniej skład antygenowy PCV13 (wyróżniono serotypy obecne w Prevenar 13):
  - 15-walentną polisacharydową skoniugowaną szczepionką adsorbowaną PCV15 Vaxneuvance (**1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F**, oraz dodatkowo 22F i 33F).
  - 20- walentną polisacharydową skoniugowaną szczepionką adsorbowaną PCV20 Prevenar 20/Apexxnar (**1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F** oraz dodatkowo 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F);
  - 23-walentną polisacharydową szczepionką PPSV23 Pneumovax 23 (**1**, 2, **3, 4, 5**, **6B, 7F**, 8, 9N, **9V**, 10A, 11A, 12F, **14**, 15B, 17F, **18C**, 19F, **19A**, 20, 22F, **23F**, 33F).

Ograniczenia odnalezionych badań

- Trzy analizowane badania (*STRIDE-5*, *STRIDE-7* i *STRIDE-9*), jak i część wyników z pozostałych prób została opisana jedynie w oparciu o dane ze strony *www.clinicaltrials.gov* lub na podstawie dokumentów *EPAR 2025*, dostępnego na stronie *www.ema.europa.eu* i *GVD 2024*, dostarczonego przez Wnioskodawcę – w przypadku prób *STRIDE-5*, *STRIDE-7* i *STRIDE-9* nie odnaleziono w ogóle publikacji pełnotekstowych, co obniża wiarygodność prezentowanych z nich danych; co więcej rezultaty badania *STRIDE-7* zostało opisane tylko w ramach zbiorczych wyników z prób

STRIDE dotyczących bezpieczeństwa w populacji chorych w wieku ≥50 lat z dokumentu *EPAR 2025* (nie odnaleziono dla niego osobnych wyników w poszukiwanej populacji wiekowej).

- W części badań (*V116-001*, *STRIDE-3* i *STRIDE-10*) wskazano, że odsetek włączonych osób w wieku ≥75 lat był niski, co może wpływać na wnioskowanie w tej grupie pacjentów, która jest bardziej narażona na wystąpienie IChP niż osoby młodsze; badacze tłumaczyli, że jest to spowodowane trudnościami w rekrutacji w tej grupie wiekowej z uwagi przyjęte kryterium włączenia w postaci braku wcześniejszego szczepienia przeciw pneumokokom, które wśród osób w podeszłym wieku jest często niemożliwe do spełnienia.
- W fazie II badania *V116-001*, pacjentom podawano szczepionkę Capvaxive w dawce 4 µg każdego serotypu w objętości 1 ml – jest to większa objętość niż zakładana w ChPL; w ramach oceny immunogenności nie wykonywano metaanaliz z jego udziałem, a rezultaty dotyczące poszczególnych punktów końcowych w nim otrzymane nie odbiegały liczbowo od wyników analizy immunogenności w pozostałych próbach przedstawiających zestawienie Capvaxive z PPSV23, natomiast jego uwzględnienie w metaanalizach dotyczących porównania bezpieczeństwa Capvaxive z PPSV23 sprawia, że otrzymane wyniki są bardziej konserwatywne, gdyż większa objętość może powodować np. zwiększenie reakcji miejscowych, np. obrzęku czy bólu.
- W żadnej z analizowanych prób nie przedstawiono informacji na temat punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej analizowanej szczepionki (np. częstości inwazyjnej choroby pneumokokowej, zapalenia płuc, ryzyka hospitalizacji i liczby zgonów). Nie odnaleziono także badań umożliwiających porównanie z brakiem szczepienia przeciw pneumokokom. Należy jednak podkreślić, że skuteczność szczepień przeciw pneumokokom jest już uznana i postępowanie takie jest refundowane w polskich warunkach i zalecane przez wytyczne kliniczne, a szczepionka Capvaxive charakteryzuje się jedynie zmienionym składem serotypowym, w tym zawierając osiem serotypów (15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B), których nie ma w żadnej innej zarejestrowanej szczepionce, dostosowanym do ochrony przed serotypami, które są głównymi przyczynami zachorowań na inwazyjną chorobę pneumokokową (IChP) w populacji osób starszych. Szacuje się, że to właśnie te 21 serotypów powoduje około 85% przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej u osób w wieku 65 lat i starszych w USA (*Platt 2024*). W przypadku wielowalentnych szczepionek takich jak Capvaxive, gdzie przeprowadzenie badań skuteczności klinicznej na dużą skalę, oceniających bezpośrednio zapobieganie chorobie, może być skomplikowane lub czasochłonne (zwłaszcza w przypadku porównania z innymi wielowalentnymi szczepionkami przeciw pneumokokom, różniącymi się składem serotypowym), dane dotyczące

immunogenności często służą jako główny dowód skuteczności klinicznej. Ocena immunogenności obejmuje przede wszystkim pomiar swoistej aktywności opsonofagocytarnej (OPA, z ang. *opsonophagocytic activity*) dla poszczególnych serotypów pneumokoków. Główny mechanizm ochronny indukowany przez skoniugowane szczepionki przeciw pneumokokom polega na wytworzeniu przeciwciał, które ułatwiają pochłanianie i zabijanie bakterii *Streptococcus pneumoniae* przez komórki fagocytarne układu odpornościowego w procesie zwanym opsonofagocytozą. Opsonizacja pneumokoków w celu fagocytozy jest ważnym mechanizmem, dzięki któremu przeciwciała przeciwko polisacharydom chronią przed chorobą. Test OPA, mierząc bezpośrednio pożądaną funkcję biologiczną (opsonizację prowadzącą do fagocytozy), jest uważany za bardziej biologicznie wiarygodny surogat ochrony przed chorobą pneumokokową w porównaniu do samego pomiaru stężenia przeciwciał IgG, w tym w ściśle określonych populacjach (np. pacjentów w podeszłym wieku lub z obniżoną odpornością). Jest to zgodne z jest zgodne ze zaleceniami WHO, gdzie wykazanie aktywności funkcjonalnej przeciwciał mierzonej metodą OPA uznaje za dopuszczalny drugorzędowy punkt końcowy przy ocenie nowych szczepionej przeciwko pneumokokom w celu uzyskanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wskazuje ją jako potencjalny główny punkt końcowy w analizie badań z udziałem osób starszych (*Song 2013*, *Käyhty 2009*). Porównawcza ocena immunogenności powinna obejmować wykazanie spełnienia kryterium co najmniej równoważności aktywności opsonofagocytarnej (*non-inferiority*) w zakresie serotypów wspólnych i wyższości (*superiorit*y) w zakresie serotypów unikatowych oraz wyższości (*superiority*) w istotnej odpowiedzi immunologicznej (co najmniej 4-krotne zwiększenie aktywności opsonofagocytarnej) w zakresie serotypów unikatowych.

12 Wnioski końcowe

Celem profilaktyki zakażeń pneumokokowych u osób powyżej 65. roku życia, u których przebieg inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) i zapalenia płuc jest najcięższy, jest uniknięcie dzięki uodparnianiu czynnemu ich najpoważniejszych konsekwencji, czyli hospitalizacji i zgonu. W Polsce odnotowuje się wyraźny wzrost obciążenia opisywaną chorobą w ostatnich latach. Dane wskazują, że dotyczy to zwłaszcza grupy wiekowej 65+. Dla tych osób, ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej, aktualnie jest dostępna i objęta refundacją jedynie 13-walentna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom.

Produkt leczniczy Capvaxive to 21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom, szeroko rekomendowana przez wszystkie wiodące organizacje zdrowotne, która zapewnia ochronę przed serotypami, które są głównymi przyczynami zachorowań na IChP w populacji dorosłych osób powyżej 65. roku życia. Co więcej, zawiera ona osiem serotypów, które nie są obecne w żadnej innej zarejestrowanej szczepionce, a dwa z nich (16F i 15A) są w dodatku uznawane za powodujące największą liczbę zgonów wśród pacjentów w wieku ≥65 lat. W wiarygodnych badaniach z randomizacją wykazano, że zarówno u osób wcześniej nieszczepionych, jak i takich, które już otrzymały wcześniej inną szczepionkę przeciw pneumokokom, podanie produktu Capvaxive w porównaniu do innych szczepionek przeciw pneumokokom skutkuje co najmniej równoważną aktywnością opsonofagocytarną w zakresie serotypów wspólnych i wyższością w zakresie serotypów unikatowych oraz wyższością w istotnej odpowiedzi immunologicznej (co najmniej 4-krotne zwiększenie aktywności opsonofagocytarnej) w zakresie serotypów unikatowych u dorosłych, z których w większości analizowanych prób przynajmniej połowa miała 65 lat i więcej, a więc w populacji docelowej analizowanej w niniejszym raporcie. Zgodnie z zaprezentowanymi wynikami badań szczepionka ta charakteryzuje się ponadto profilem bezpieczeństwa, który jest zgodny, a w niektórych przypadkach nawet lepszy, niż w przypadku innych licencjonowanych szczepionek przeciw pneumokokom. Podobne wnioskowanie na podstawie odnalezionych prób dotyczy też *stricte* podgrupy pacjentów w wieku 65+. Refundacja szczepionki o szerszym pokryciu serotypowym, dostosowanym do serotypów odpowiedzialnych za inwazyjną chorobę pneumokokową i zapalenia płuc w populacji osób starszych, stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby zdrowotne. Zwłaszcza, że w związku z postępującym starzeniem się społeczeństwa polskiego, a co za tym idzie, zwiększaniem się populacji z czynnikami ryzyka IChP, obciążenie kliniczne i ekonomiczne pneumokokowymi zapaleniem płuc będzie systematycznie wzrastać.

13 Załączniki

13.1 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

Tabela 71. Ocena RoB2 badania *V116-001* – ocena immunogenności.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	*V116-001*	
Oceniane porównanie	V116 vs PPSV23	
Oceniany punkt końcowy	Ocena immunogenności	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	różny w zależności od punktu końcowego	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa przeprowadzana centralnie w stosunku 1:1 z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi, w opisywanej fazie badania przyjęto za rozmiar bloku 4 oraz czynnik stratyfikacji w postaci wieku (50-64 lat, 65-74 lat i ≥75 lat).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja blokowa przeprowadzana centralnie w stosunku 1:1 z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi, w opisywanej fazie badania przyjęto za rozmiar bloku 4 oraz czynnik stratyfikacji w postaci wieku (50-64 lat, 65-74 lat i ≥75 lat).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne – szczepionki były wydawane i podawane przez niezaślepiony personel, który nie brał udziału w późniejszej ocenie pacjentów.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne – szczepionki były wydawane i podawane przez niezaślepiony personel, który nie brał udziału w późniejszej ocenie pacjentów.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Tak.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena punktu końcowego za pomocą ściśle określonych kryteriów.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z opublikowanym wcześniej protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 72. Ocena RoB2 badania *V116-001* – ocena bezpieczeństwa.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	*V116-001*	
Oceniane porównanie	V116 vs PPSV23	
Oceniany punkt końcowy	Ocena bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	różny w zależności od punktu końcowego	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa przeprowadzana centralnie w stosunku 1:1 z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi, w opisywanej fazie badania przyjęto za rozmiar bloku 4 oraz czynnik stratyfikacji w postaci wieku (50-64 lat, 65-74 lat i ≥75 lat).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja blokowa przeprowadzana centralnie w stosunku 1:1 z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi, w opisywanej fazie badania przyjęto za rozmiar bloku 4 oraz czynnik stratyfikacji w postaci wieku (50-64 lat, 65-74 lat i ≥75 lat).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne – szczepionki były wydawane i podawane przez niezaślepiony personel, który nie brał udziału w późniejszej ocenie pacjentów.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne – szczepionki były wydawane i podawane przez niezaślepiony personel, który nie brał udziału w późniejszej ocenie pacjentów.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Tak.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z opublikowanym wcześniej protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 73. Ocena RoB2 badania *STRIDE-3* – ocena immunogenności.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	*STRIDE-3*	
Oceniane porównanie	V116 vs PCV20	
Oceniany punkt końcowy	Ocena immunogenności	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	różny w zależności od punktu końcowego	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 z wykorzystaniem centralnego interaktywnego systemu odpowiedzi, w opisywanej kohorcie 1 badania przyjęto za rozmiar bloku 4 oraz czynnik stratyfikacji w postaci wieku (50-64 lat, 65-74 lat, 75-84 i ≥85 lat).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 z wykorzystaniem centralnego interaktywnego systemu odpowiedzi, w opisywanej kohorcie 1 badania przyjęto za rozmiar bloku 4 oraz czynnik stratyfikacji w postaci wieku (50-64 lat, 65-74 lat, 75-84 i ≥85 lat).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne – szczepionki były wydawane i podawane przez niezaślepiony personel, który nie brał udziału w późniejszej ocenie pacjentów.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne – szczepionki były wydawane i podawane przez niezaślepiony personel, który nie brał udziału w późniejszej ocenie pacjentów.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Tak.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena punktu końcowego za pomocą ściśle określonych kryteriów.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z opublikowanym wcześniej protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 74. Ocena RoB2 badania *STRIDE-3* – ocena bezpieczeństwa.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	*STRIDE-3*	
Oceniane porównanie	V116 vs PCV20	
Oceniany punkt końcowy	Ocena bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	różny w zależności od punktu końcowego	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 z wykorzystaniem centralnego interaktywnego systemu odpowiedzi, w opisywanej kohorcie 1 badania przyjęto za rozmiar bloku 4 oraz czynnik stratyfikacji w postaci wieku (50-64 lat, 65-74 lat, 75-84 i ≥85 lat).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 z wykorzystaniem centralnego interaktywnego systemu odpowiedzi, w opisywanej kohorcie 1 badania przyjęto za rozmiar bloku 4 oraz czynnik stratyfikacji w postaci wieku (50-64 lat, 65-74 lat, 75-84 i ≥85 lat).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne – szczepionki były wydawane i podawane przez niezaślepiony personel, który nie brał udziału w późniejszej ocenie pacjentów.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne – szczepionki były wydawane i podawane przez niezaślepiony personel, który nie brał udziału w późniejszej ocenie pacjentów.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Tak.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena punktu końcowego za pomocą ściśle określonych kryteriów.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z opublikowanym wcześniej protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 75. Ocena RoB2 badania *STRIDE-5* – ocena immunogenności.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	*STRIDE-5*	
Oceniane porównanie	V116+QIV→PBO vs PBO+QIV→ V116	
Oceniany punkt końcowy	Ocena immunogenności	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	różny w zależności od punktu końcowego	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Tak.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena punktu końcowego za pomocą ściśle określonych kryteriów.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 76. Ocena RoB2 badania *STRIDE-5* – ocena bezpieczeństwa.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	*STRIDE-5*	
Oceniane porównanie	V116+QIV→PBO vs PBO+QIV→ V116	
Oceniany punkt końcowy	Ocena bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	różny w zależności od punktu końcowego	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w	

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), dokumenty regulacyjne (np. CSR)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Tak.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena punktu końcowego za pomocą ściśle określonych kryteriów.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 77. Ocena RoB2 badania *STRIDE-6* – ocena immunogenności.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	*STRIDE-6*	
Oceniane porównanie	V116 vs PPSV23 (kohorta 2) lub V116 vs PCV15 (kohorta 1) lub V116 (kohorta 3)	
Oceniany punkt końcowy	Ocena immunogenności	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	różny w zależności od punktu końcowego	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 2:1 (w obu kohortach z porównaniem), z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi oraz czynnikiem stratyfikacji w postaci wieku (50-64 lat, 65-74 lat, 75-84 i ≥85 lat) oraz czasu od ostatniego szczepienia przeciw pneumokokom.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja w stosunku 2:1 (w obu kohortach z porównaniem), z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi oraz czynnikiem stratyfikacji w postaci wieku (50-64 lat, 65-74 lat, 75-84 i ≥85 lat) oraz czasu od ostatniego szczepienia przeciw pneumokokom.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne – szczepionki były wydawane i podawane przez niezaślepiony personel, który nie brał udziału w późniejszej ocenie pacjentów.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne – szczepionki były wydawane i podawane przez niezaślepiony personel, który nie brał udziału w późniejszej ocenie pacjentów.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Tak.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena punktu końcowego za pomocą ściśle określonych kryteriów.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 78. Ocena RoB2 badania *STRIDE-6* – ocena bezpieczeństwa.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	*STRIDE-6*	
Oceniane porównanie	V116 vs PPSV23 (kohorta 2) lub V116 vs PCV15 (kohorta 1) lub V116 (kohorta 3)	
Oceniany punkt końcowy	Ocena bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	różny w zależności od punktu końcowego	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 2:1 (w obu kohortach z porównaniem), z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi oraz czynnikiem stratyfikacji w postaci wieku (50-64 lat, 65-74 lat, 75-84 i ≥85 lat) oraz czasu od ostatniego szczepienia przeciw pneumokokom.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja w stosunku 2:1 (w obu kohortach z porównaniem), z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi oraz czynnikiem stratyfikacji w postaci wieku (50-64 lat, 65-74 lat, 75-84 i ≥85 lat) oraz czasu od ostatniego szczepienia przeciw pneumokokom.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne – szczepionki były wydawane i podawane przez niezaślepiony personel, który nie brał udziału w późniejszej ocenie pacjentów.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne – szczepionki były wydawane i podawane przez niezaślepiony personel, który nie brał udziału w późniejszej ocenie pacjentów.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Tak.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena punktu końcowego za pomocą ściśle określonych kryteriów.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z planem analizy statystycznej.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 79. Ocena RoB2 badania *STRIDE-7* – ocena bezpieczeństwa.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	STRIDE-10	
Oceniane porównanie	V116+PBO vs PCV15+PPSV23	
Oceniany punkt końcowy	Ocena bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	różny w zależności od punktu końcowego	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Randomizacja w stosunku 1:1
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Tak.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena punktu końcowego za pomocą ściśle określonych kryteriów.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 80. Ocena RoB2 badania *STRIDE-9* – ocena immunogenności.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	*STRIDE-9*	
Oceniane porównanie	V116 vs PPSV23	
Oceniany punkt końcowy	Ocena immunogenności	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	różny w zależności od punktu końcowego	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Tak.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena punktu końcowego za pomocą ściśle określonych kryteriów.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 81. Ocena RoB2 badania *STRIDE-9* – ocena bezpieczeństwa.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	*STRIDE-9*	
Oceniane porównanie	V116 vs PPSV23	
Oceniany punkt końcowy	Ocena bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	różny w zależności od punktu końcowego	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w	

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), dokumenty regulacyjne (np. CSR)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Tak.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena punktu końcowego za pomocą ściśle określonych kryteriów.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 82. Ocena RoB2 badania *STRIDE-10* – ocena immunogenności.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		*STRIDE-10*
Oceniane porównanie		V116 vs PPSV23
Oceniany punkt końcowy		Ocena immunogenności
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		różny w zależności od punktu końcowego
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), dokumenty regulacyjne (np. CSR)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna w stosunku 1:1, z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego, z czynnikiem stratyfikacji w postaci wieku (50-64 lat, 65-74 lat i ≥75 lat). Losowy harmonogram przydziału został wygenerowany przez sponsora.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna w stosunku 1:1, z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego, z czynnikiem stratyfikacji w postaci wieku (50-64 lat, 65-74 lat i ≥75 lat). Losowy harmonogram przydziału został wygenerowany przez sponsora.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne uczestników, badaczy i personelu sponsora – za wydawanie, przygotowywanie i podawanie szczepionek był odpowiedzialny niezaślepiony farmaceuta (lub inny wykwalifikowany personel ośrodka); aby uniknąć stronniczości, kontakt między niezaślepionym personelem ośrodka, a uczestnikami badania był zabroniony, a za inne procedury i oceny był odpowiedzialny personel zaślepiony.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne uczestników, badaczy i personelu sponsora – za wydawanie, przygotowywanie i podawanie szczepionek był odpowiedzialny niezaślepiony farmaceuta (lub inny wykwalifikowany personel ośrodka); aby uniknąć stronniczości, kontakt między niezaślepionym personelem ośrodka, a uczestnikami badania był zabroniony, a za inne procedury i oceny był odpowiedzialny personel zaślepiony.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Tak.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena punktu końcowego za pomocą ściśle określonych kryteriów.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 83. Ocena RoB2 badania *STRIDE-10* – ocena bezpieczeństwa.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	*STRIDE-10*	
Oceniane porównanie	V116 vs PPSV23	
Oceniany punkt końcowy	Ocena bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	różny w zależności od punktu końcowego	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna w stosunku 1:1, z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego, z czynnikiem stratyfikacji w postaci wieku (50-64 lat, 65-74 lat i ≥75 lat). Losowy harmonogram przydziału został wygenerowany przez sponsora.

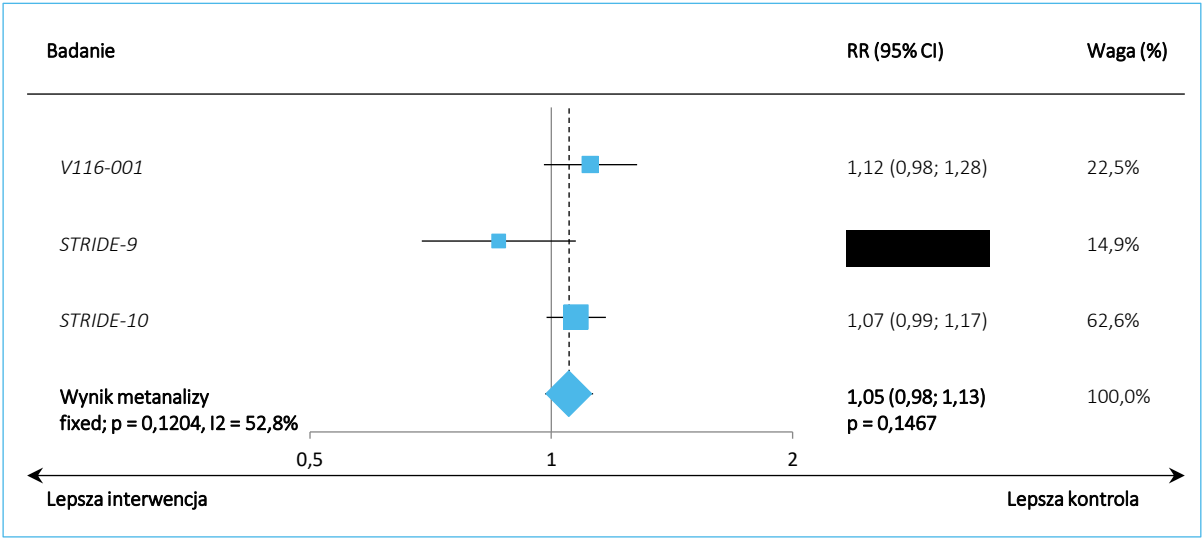
Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna w stosunku 1:1, z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego, z czynnikiem stratyfikacji w postaci wieku (50-64 lat, 65-74 lat i ≥75 lat). Losowy harmonogram przydziału został wygenerowany przez sponsora.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne uczestników, badaczy i personelu sponsora – za wydawanie, przygotowywanie i podawanie szczepionek był odpowiedzialny niezaślepiony farmaceuta (lub inny wykwalifikowany personel ośrodka); aby uniknąć stronniczości, kontakt między niezaślepionym personelem ośrodka, a uczestnikami badania był zabroniony, a za inne procedury i oceny był odpowiedzialny personel zaślepiony.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie podwójne uczestników, badaczy i personelu sponsora – za wydawanie, przygotowywanie i podawanie szczepionek był odpowiedzialny niezaślepiony farmaceuta (lub inny wykwalifikowany personel ośrodka); aby uniknąć stronniczości, kontakt między niezaślepionym personelem ośrodka, a uczestnikami badania był zabroniony, a za inne procedury i oceny był odpowiedzialny personel zaślepiony.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Tak.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena punktu końcowego za pomocą ściśle określonych kryteriów.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

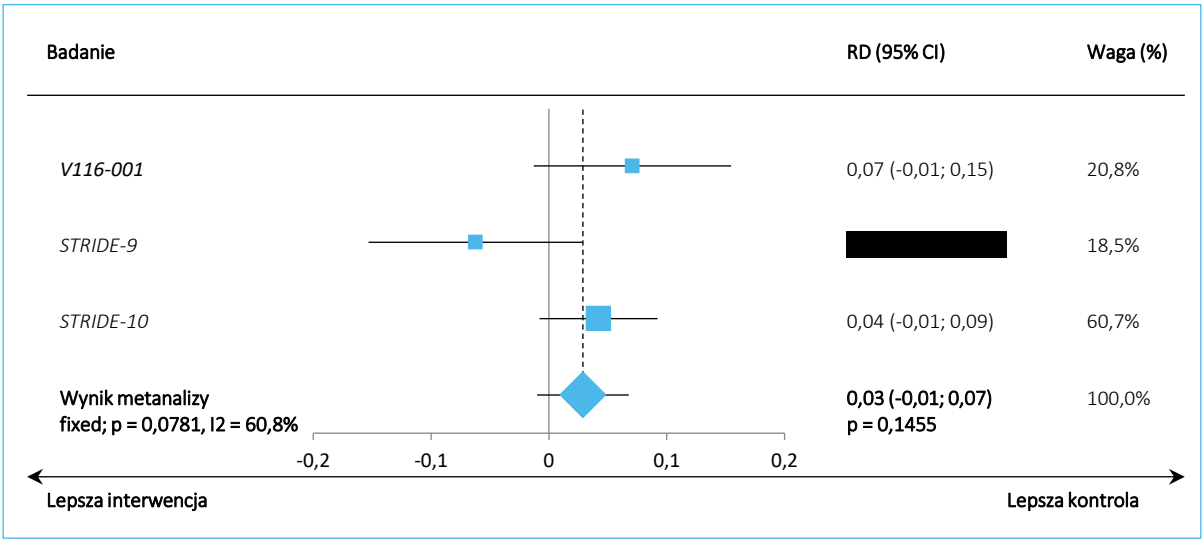
13.2 Wyniki metaanaliz z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* – ocena bezpieczeństwa Capvaxive vs PPSV23

13.2.1 AEs ogółem

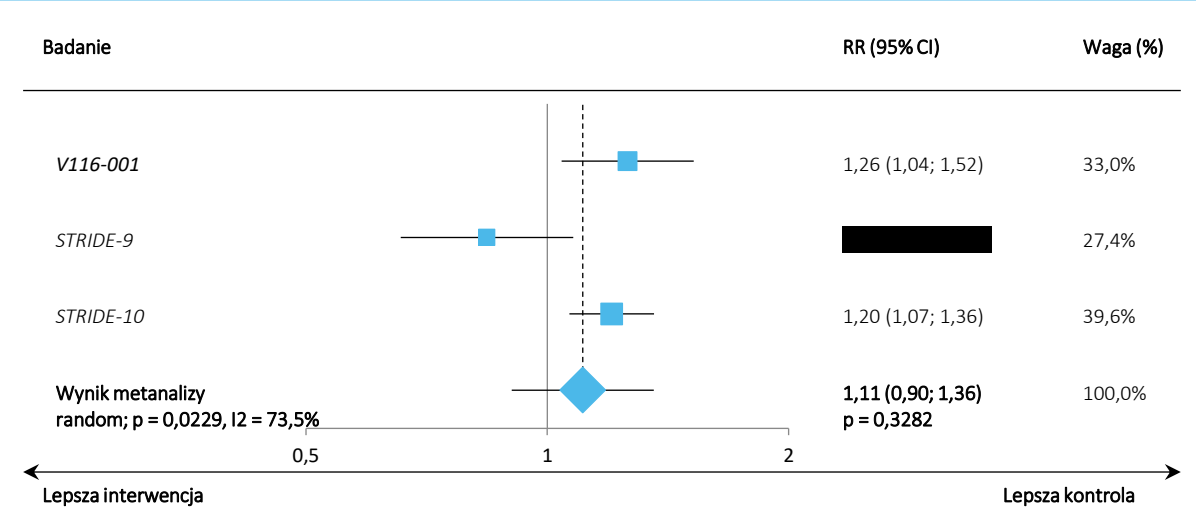
Wykres 4. Jakiekolwiek AEs – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



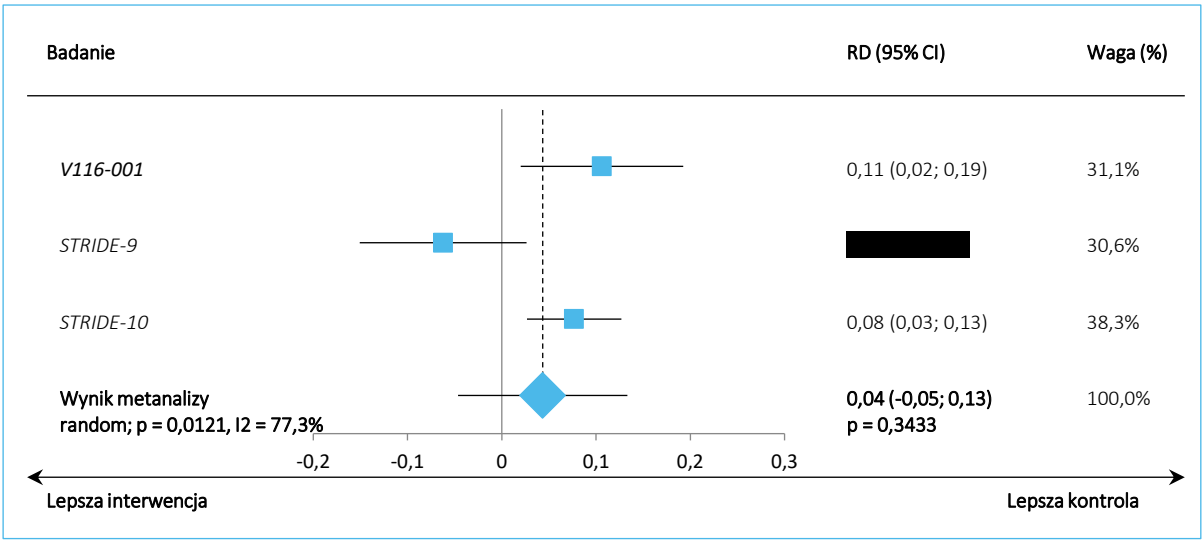
Wykres 5. Jakiekolwiek AEs – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



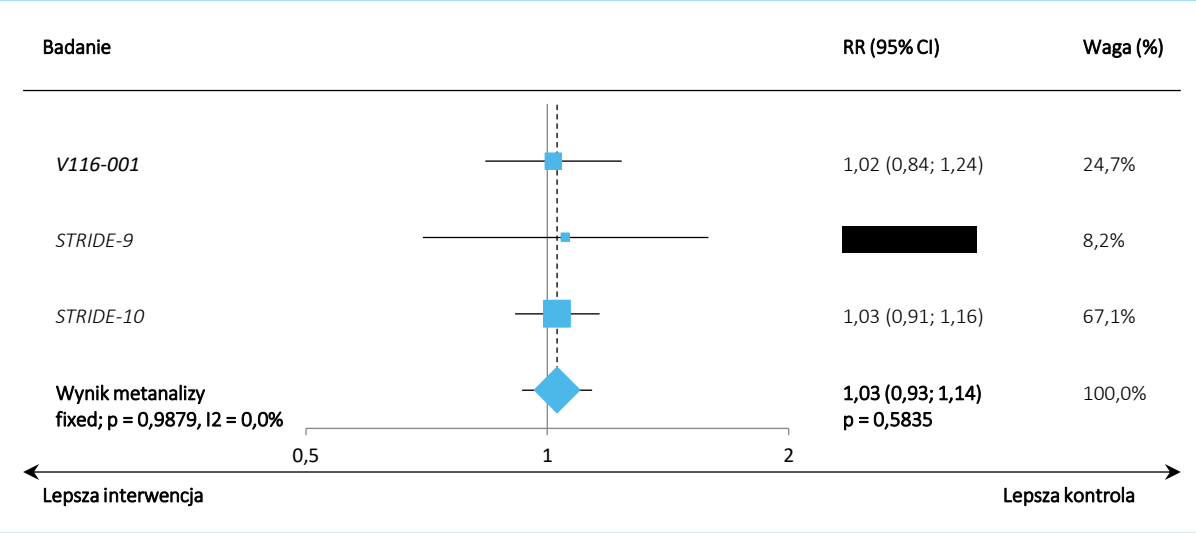
Wykres 6. Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



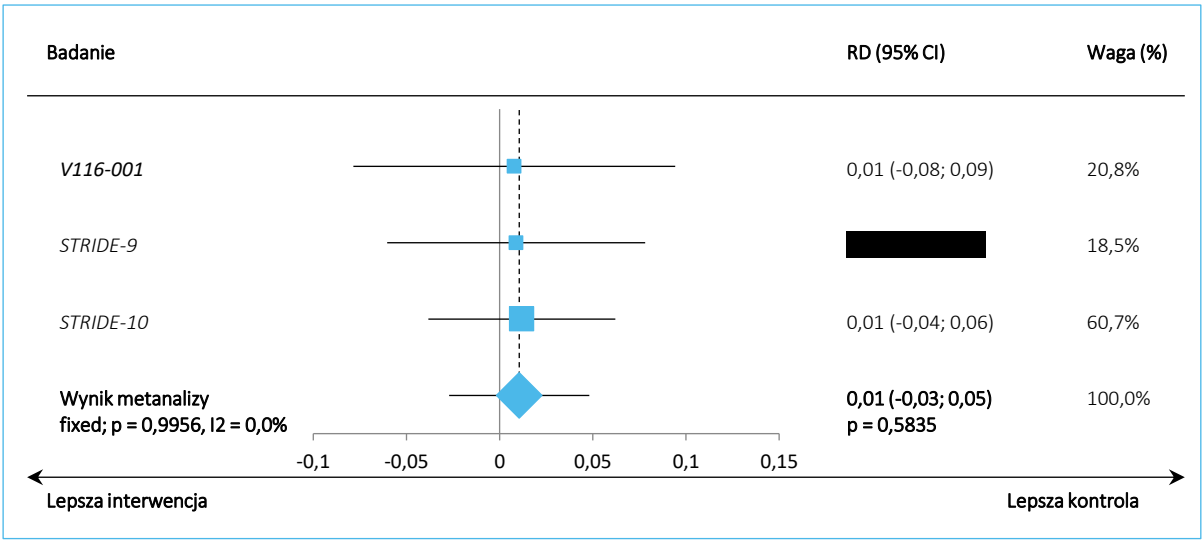
Wykres 7. Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



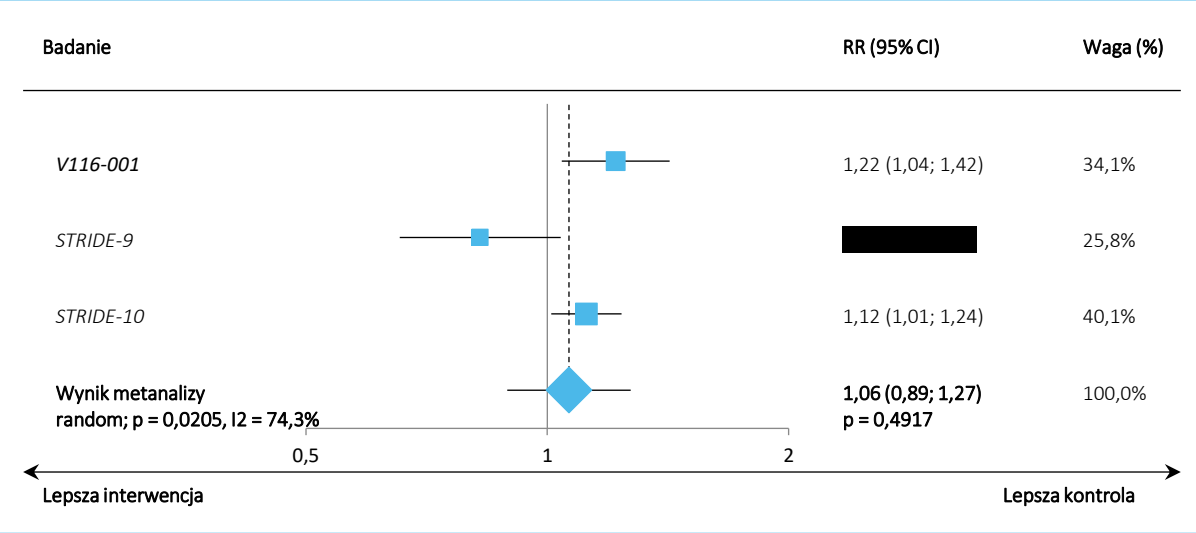
Wykres 8. Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



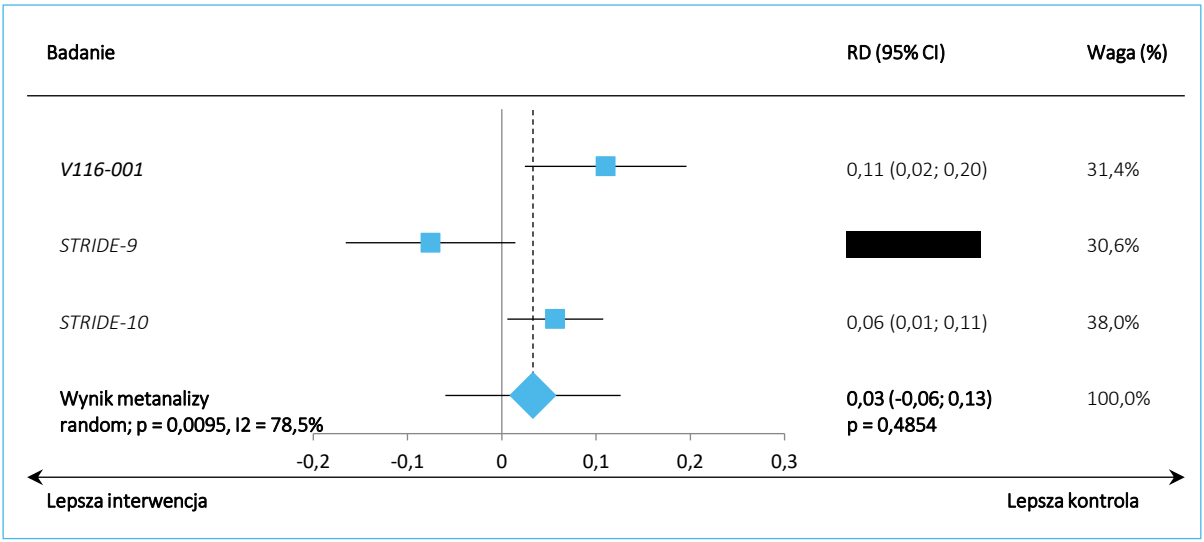
Wykres 9. Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



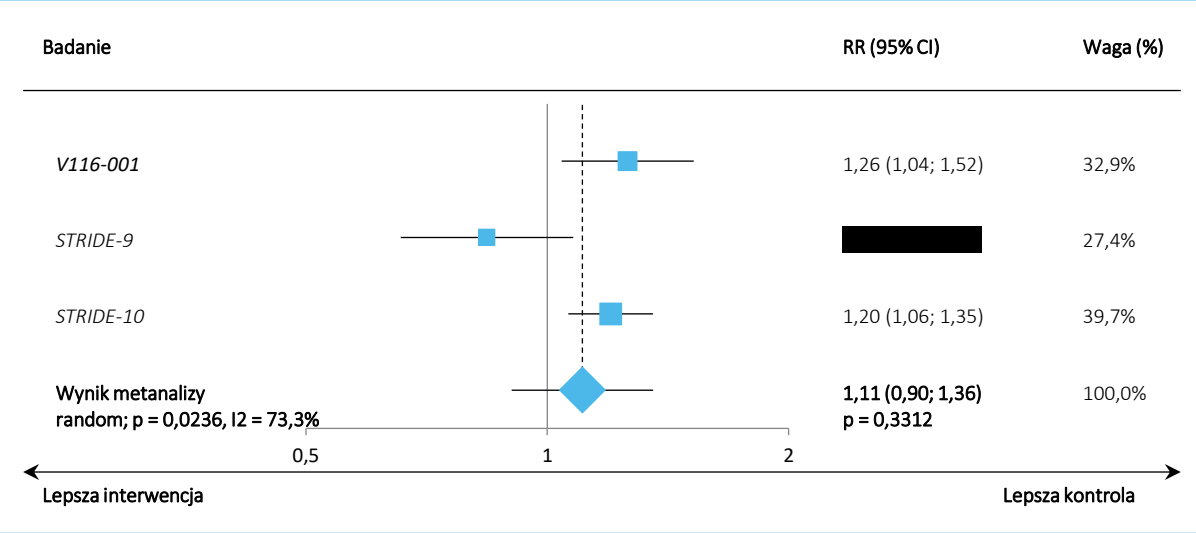
Wykres 10. Jakiekolwiek AEs związane z podaną szczepionką – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



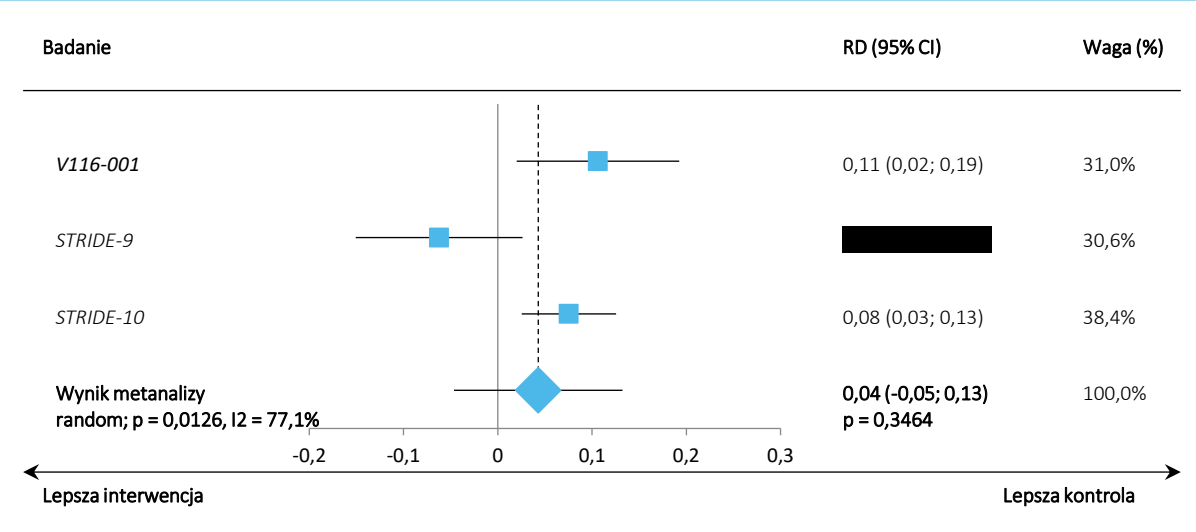
Wykres 11. Jakiekolwiek AEs związane z podaną szczepionką – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



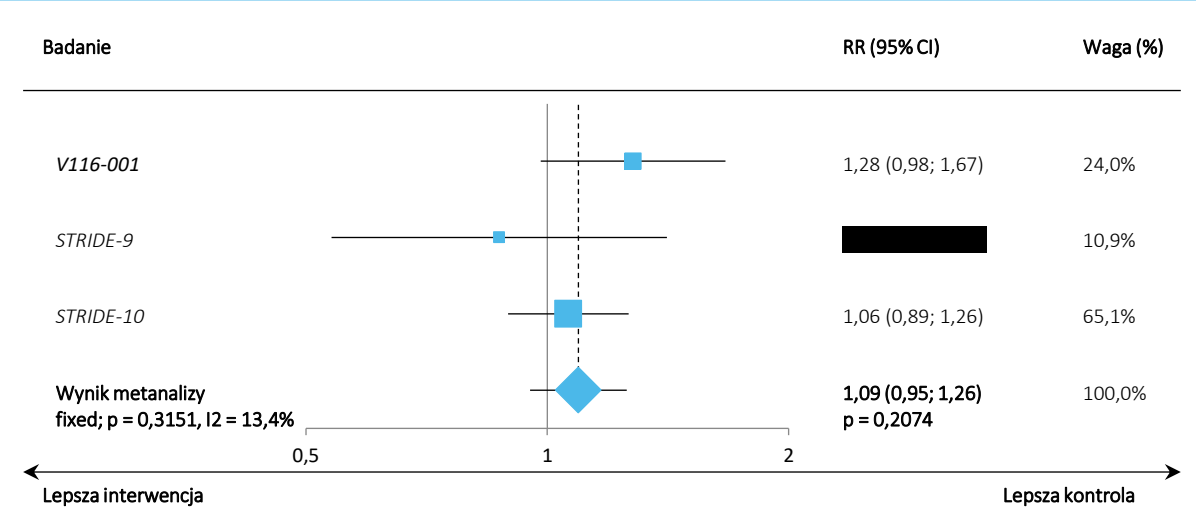
Wykres 12. Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji, związane z podaną szczepionką – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



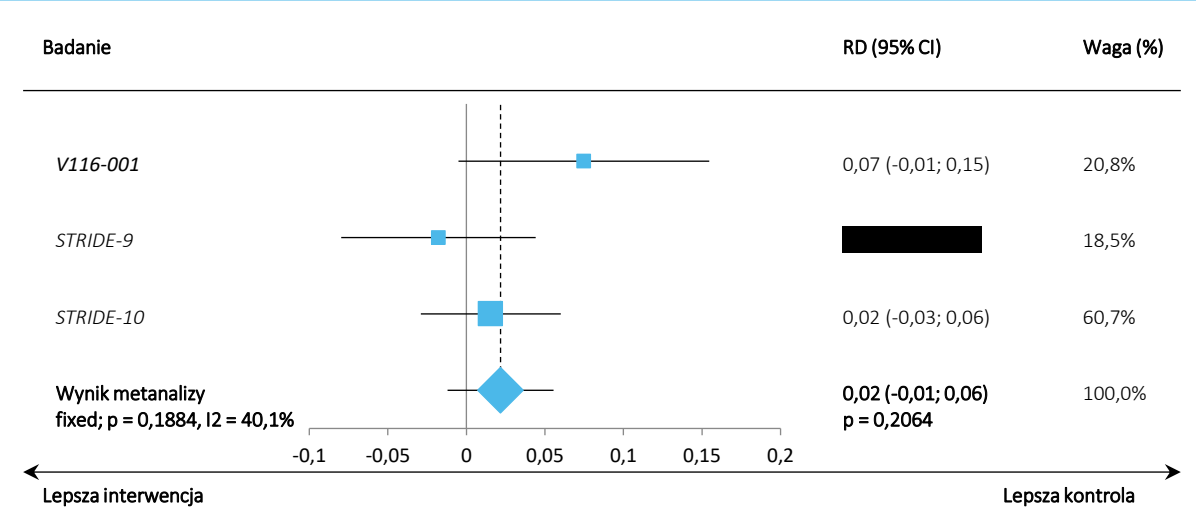
Wykres 13. Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji, związane z podaną szczepionką – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



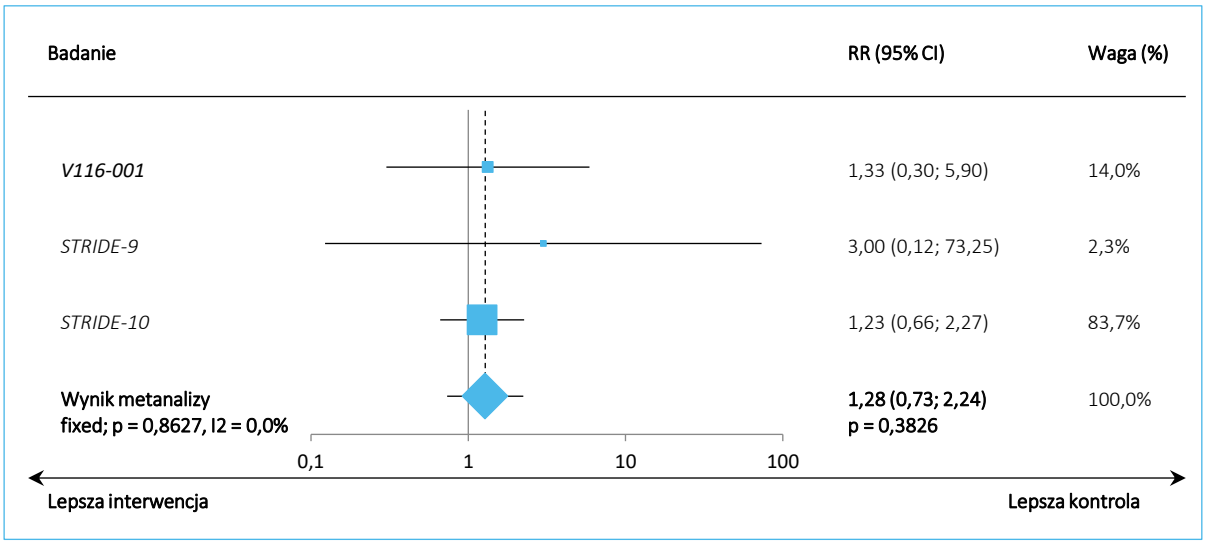
Wykres 14. Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe, związane z podaną szczepionką – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



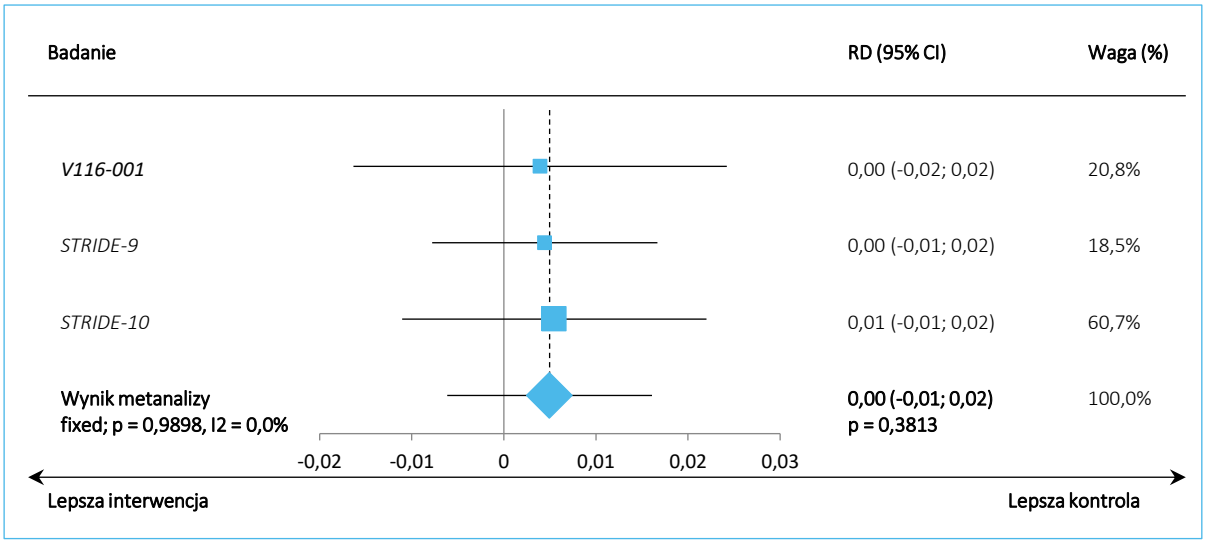
Wykres 15. Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe, związane z podaną szczepionką – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



Wykres 16. Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) AEs – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).

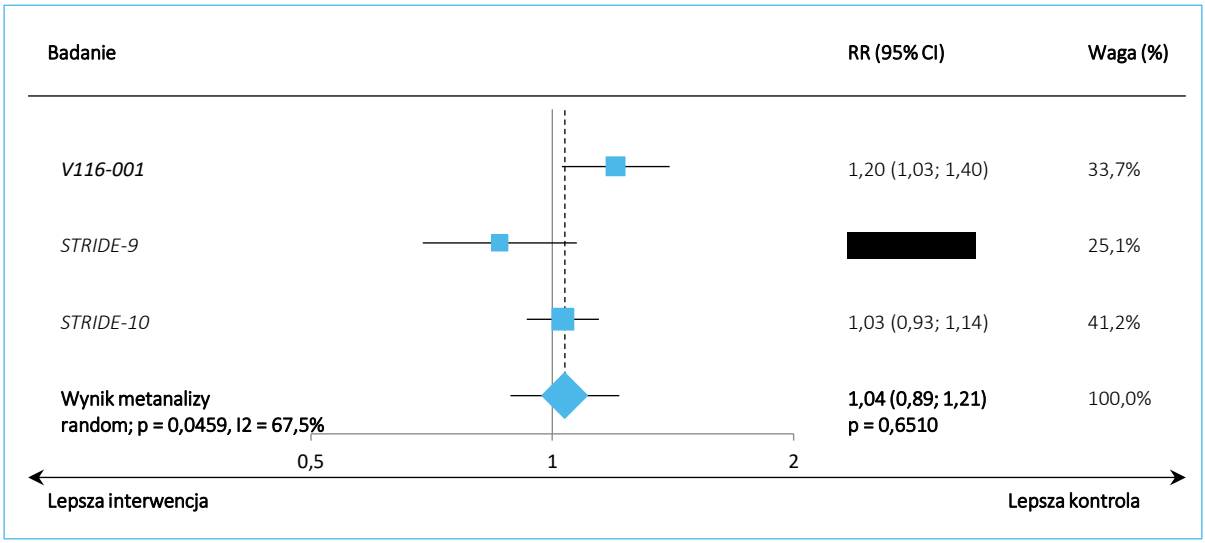


Wykres 17. Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) AEs – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).

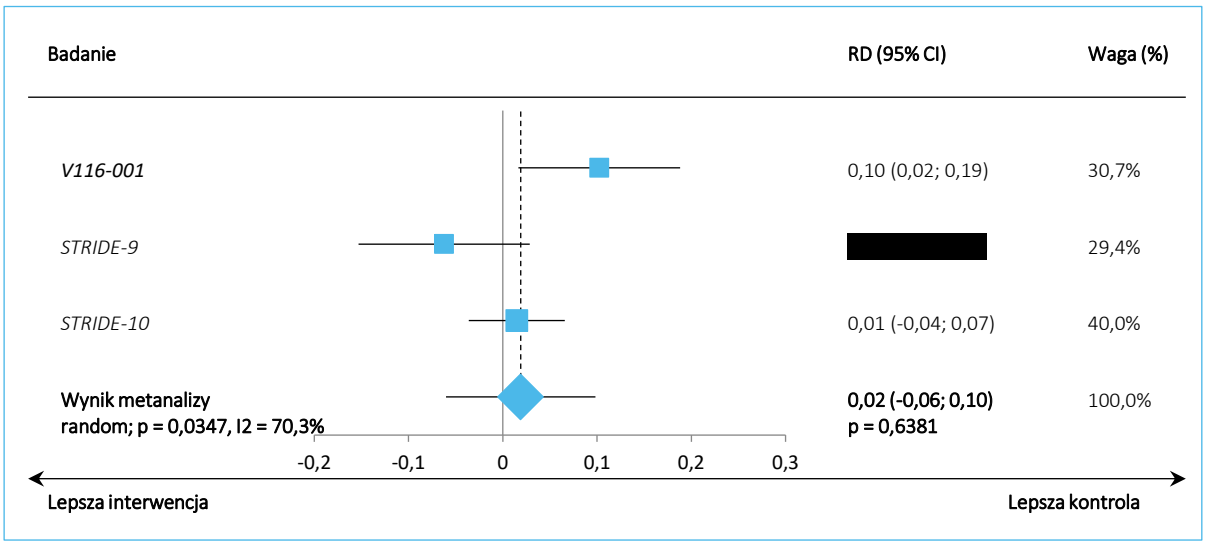


13.2.2 Przewidywane AEs

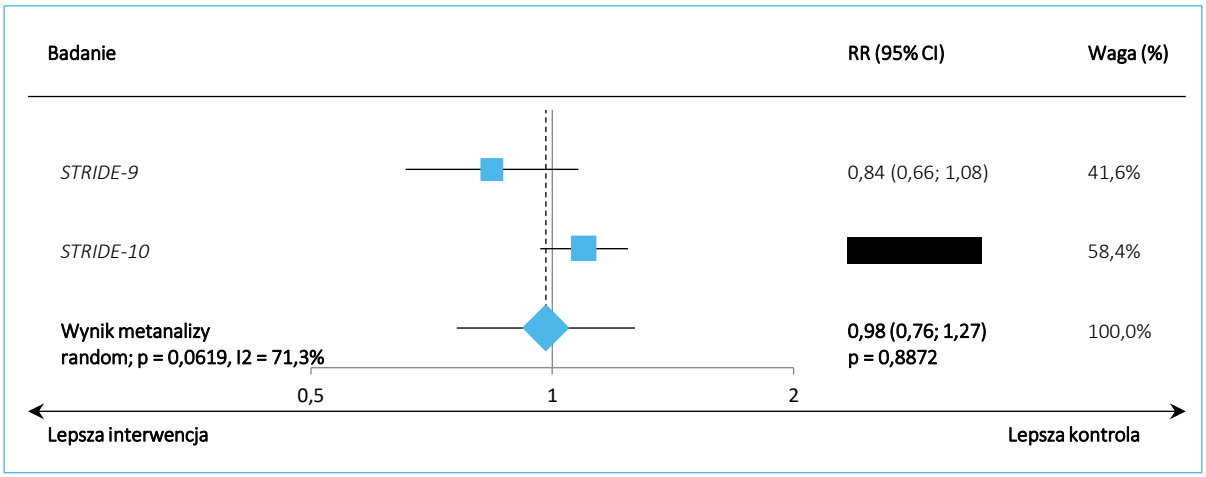
Wykres 18. Jakiekolwiek przewidywane (*solicited*) AEs – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



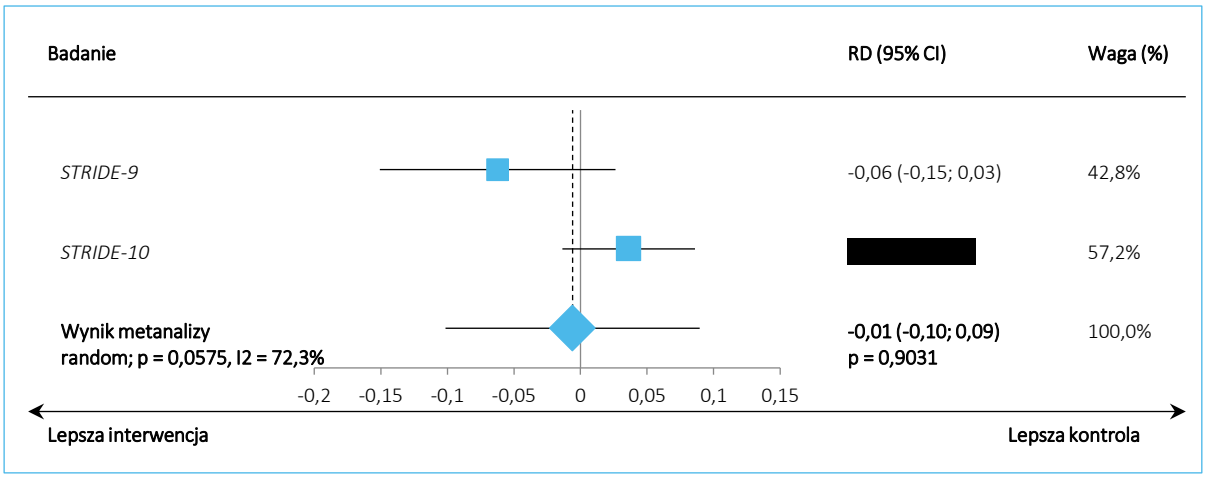
Wykres 19. Jakiekolwiek przewidywane (*solicited*) AEs – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



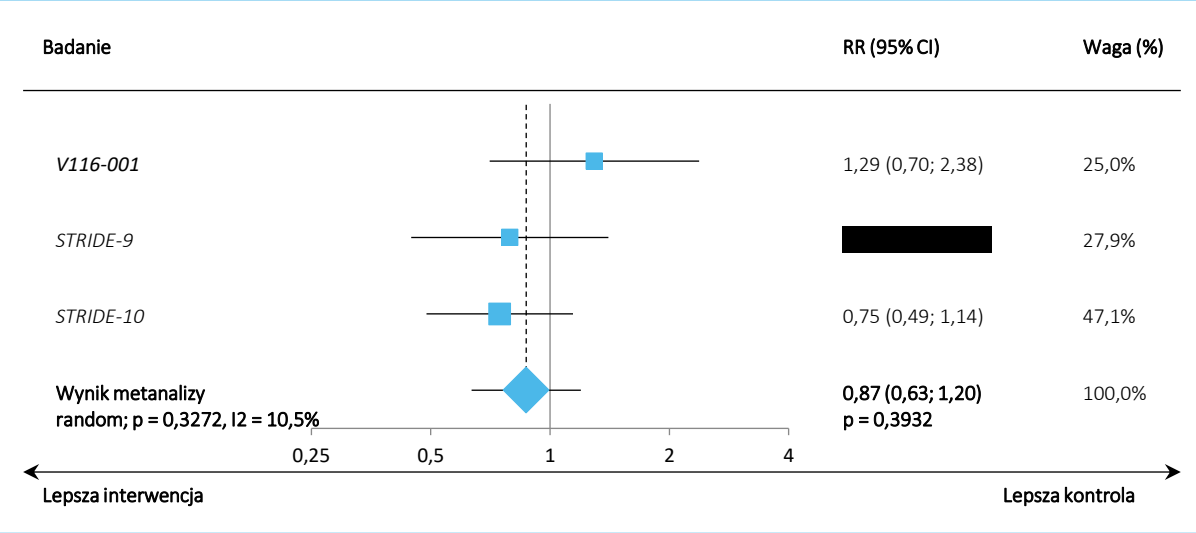
Wykres 20. Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – metaanaliza danych z badań *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



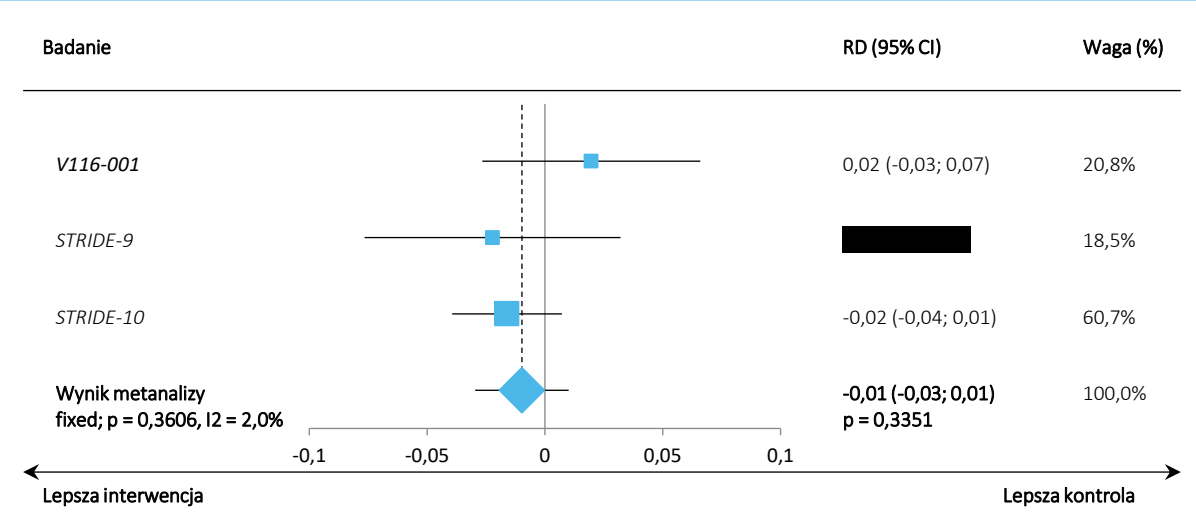
Wykres 21. Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



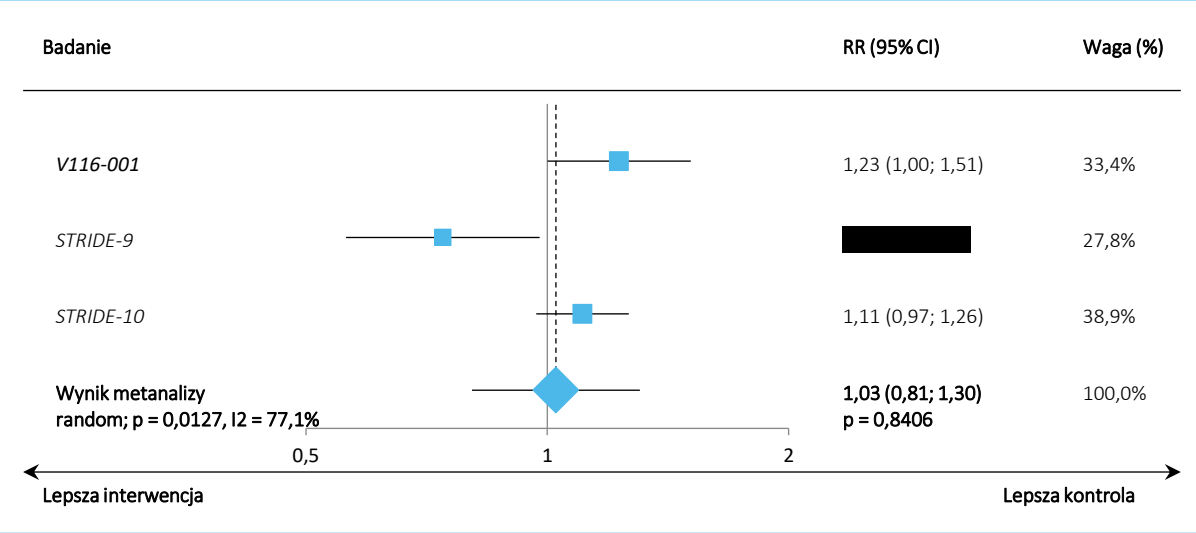
Wykres 22. Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, rumień – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



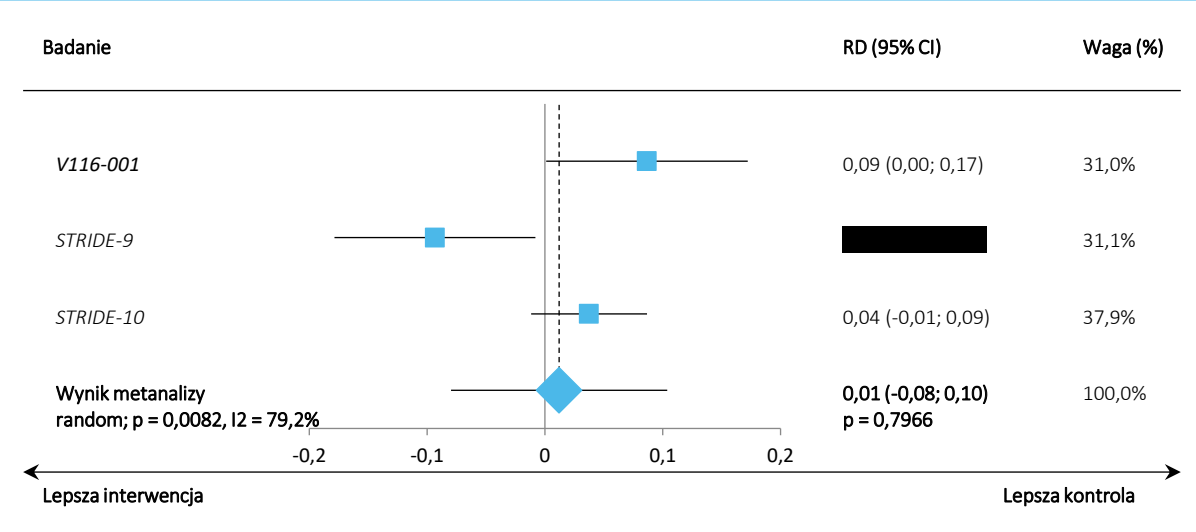
Wykres 23. Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, rumień – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



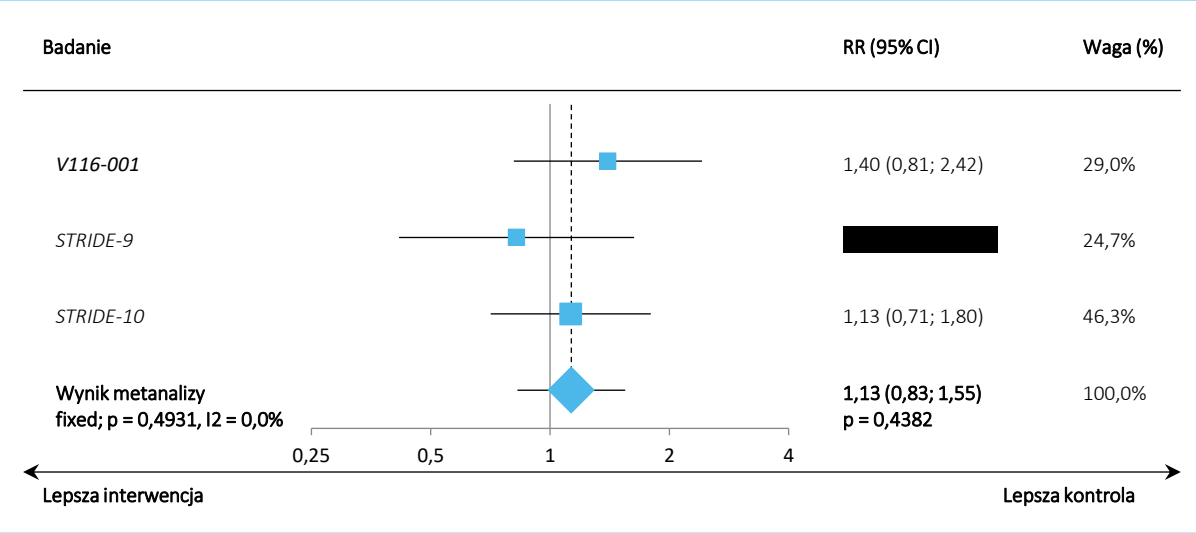
Wykres 24. Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, ból – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



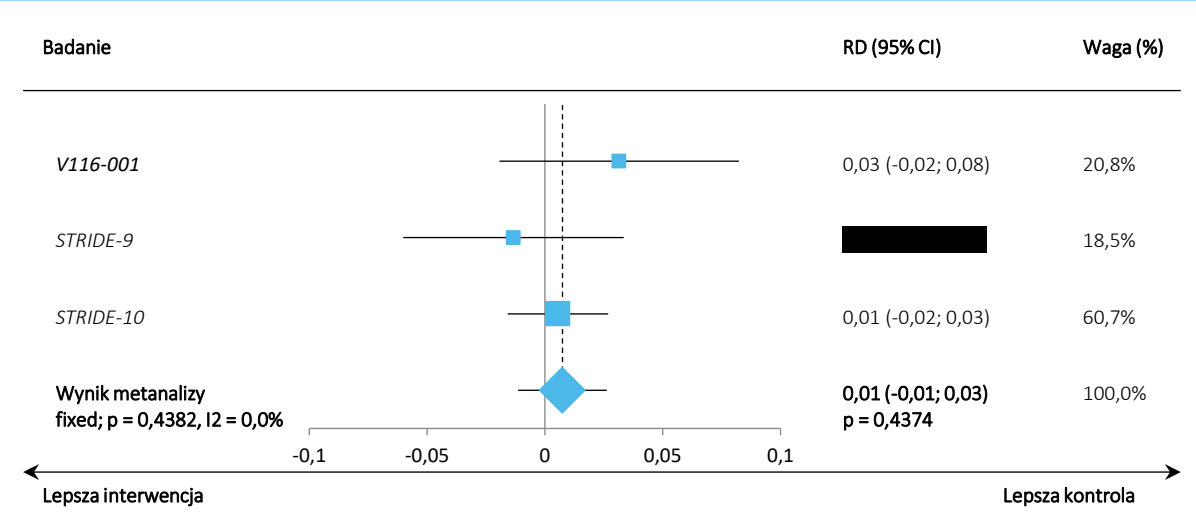
Wykres 25. Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, ból – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



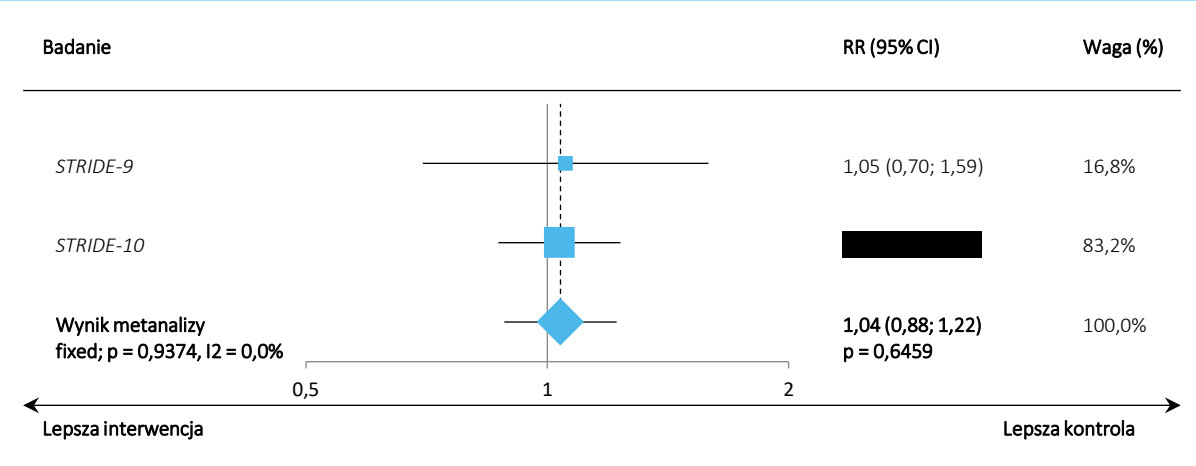
Wykres 26. Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, obrzęk – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



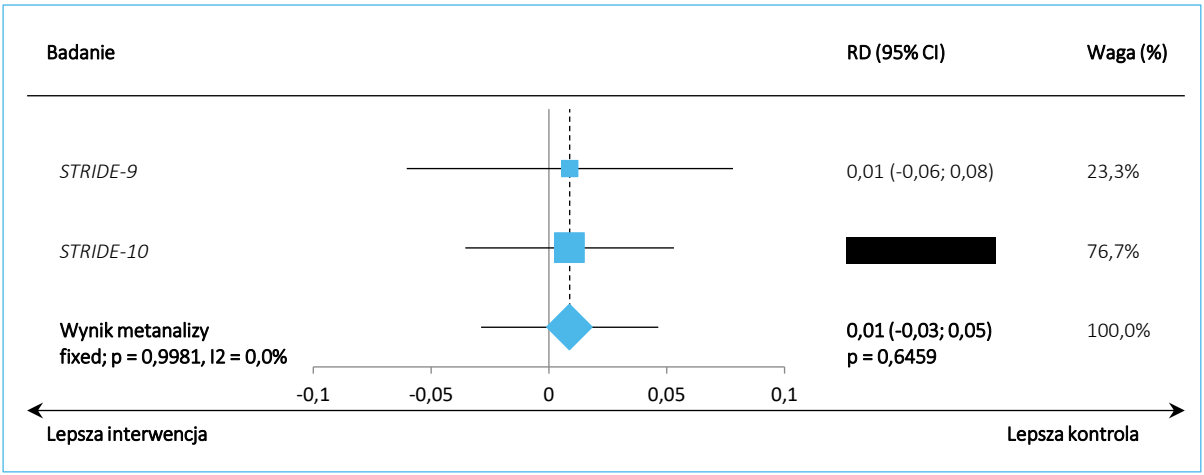
Wykres 27. Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, obrzęk – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



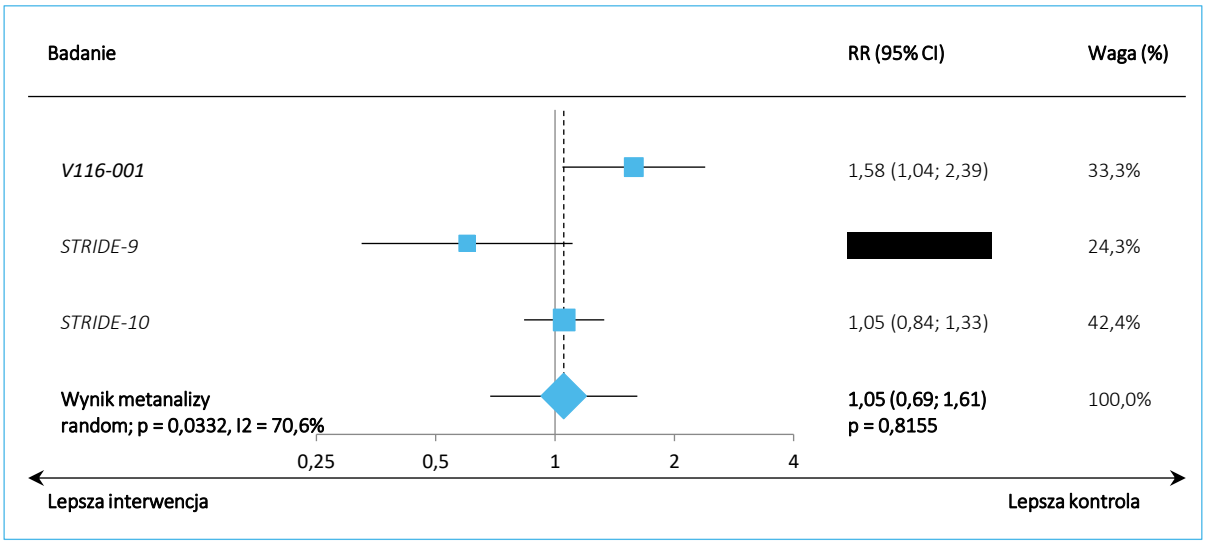
Wykres 28. Przewidywane (solicited) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



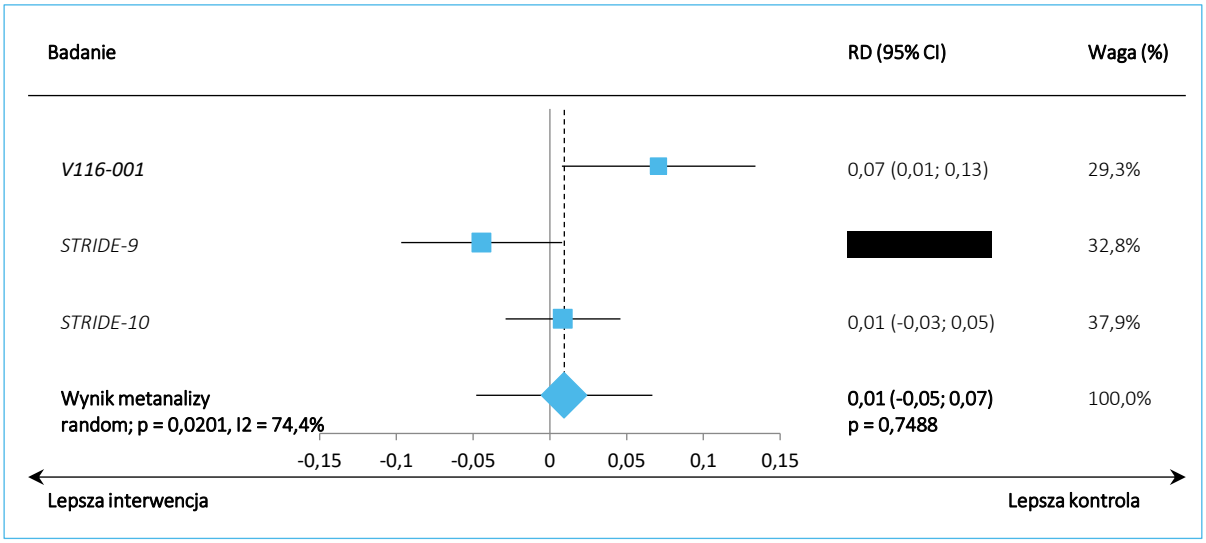
Wykres 29. Przewidywane (solicited) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



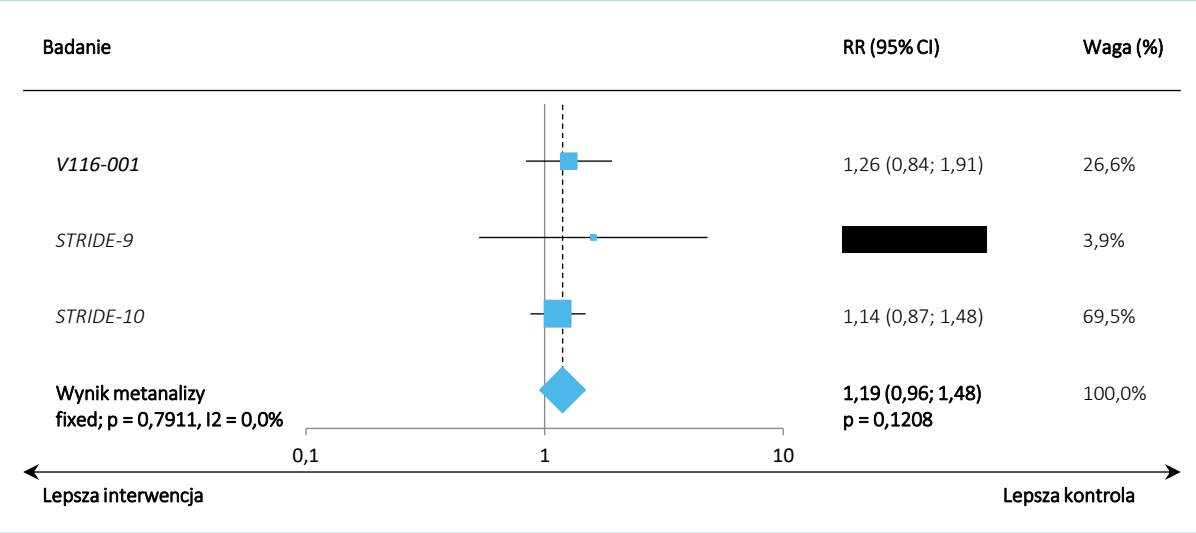
Wykres 30. Przewidywane (solicited) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe, zmęczenie – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



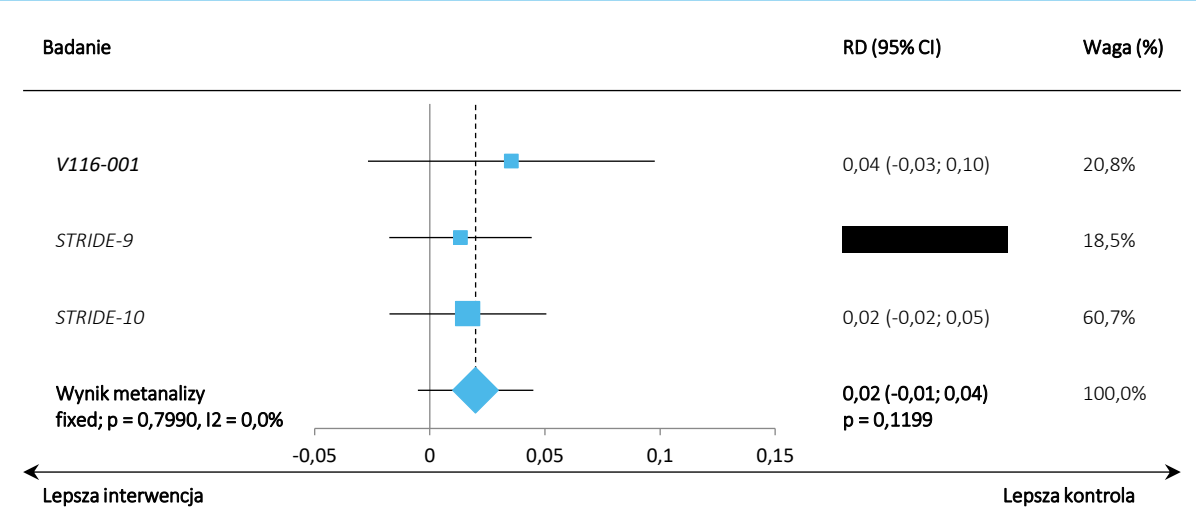
Wykres 31. Przewidywane (solicited) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe, zmęczenie – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



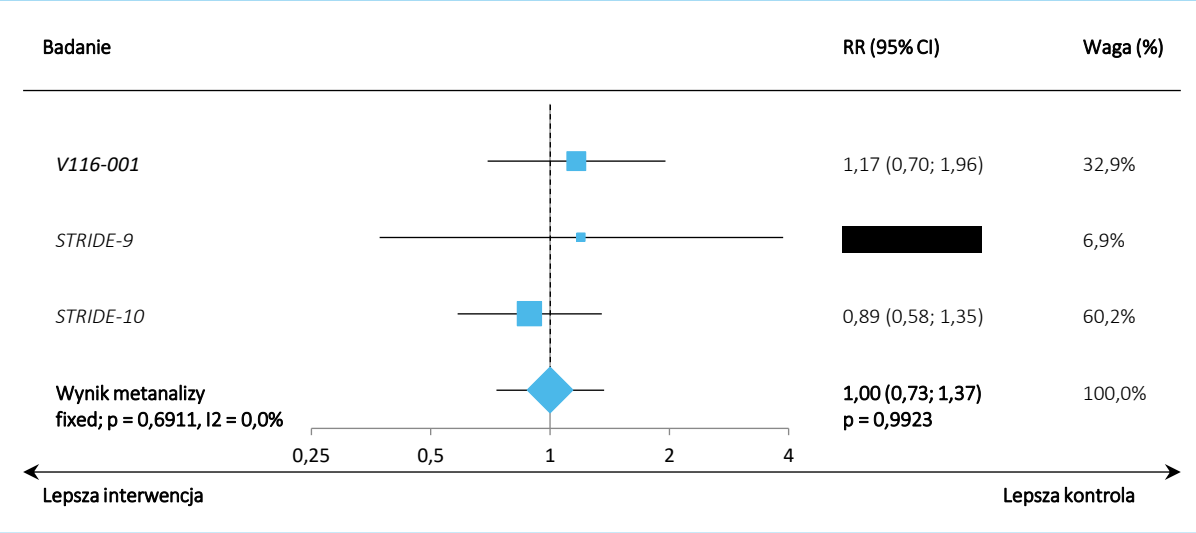
Wykres 32. Przewidywane (solicited) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe, ból głowy – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



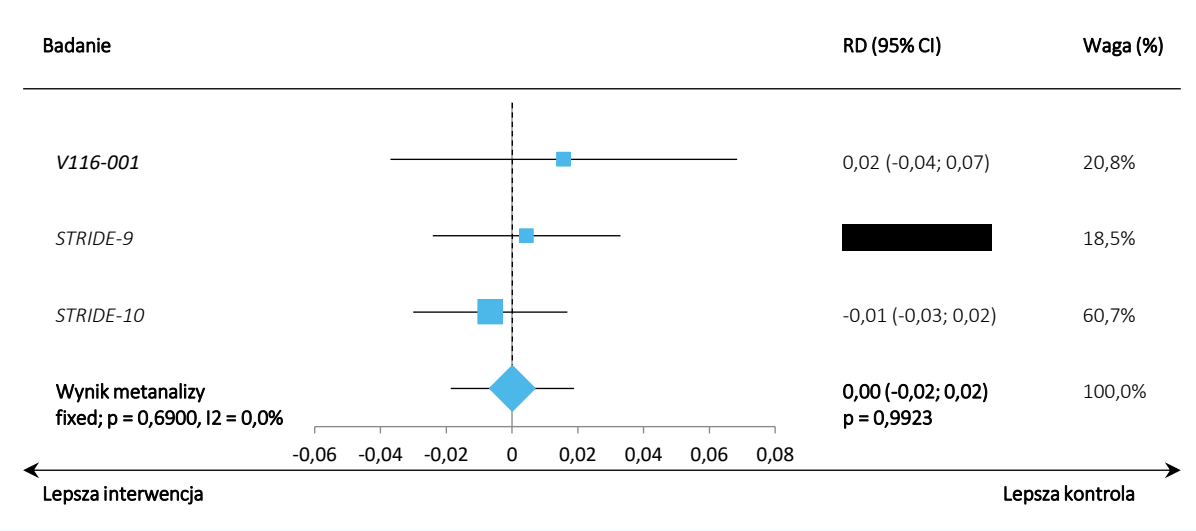
Wykres 33. Przewidywane (solicited) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe, ból głowy – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



Wykres 34. Przewidywane (solicited) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).

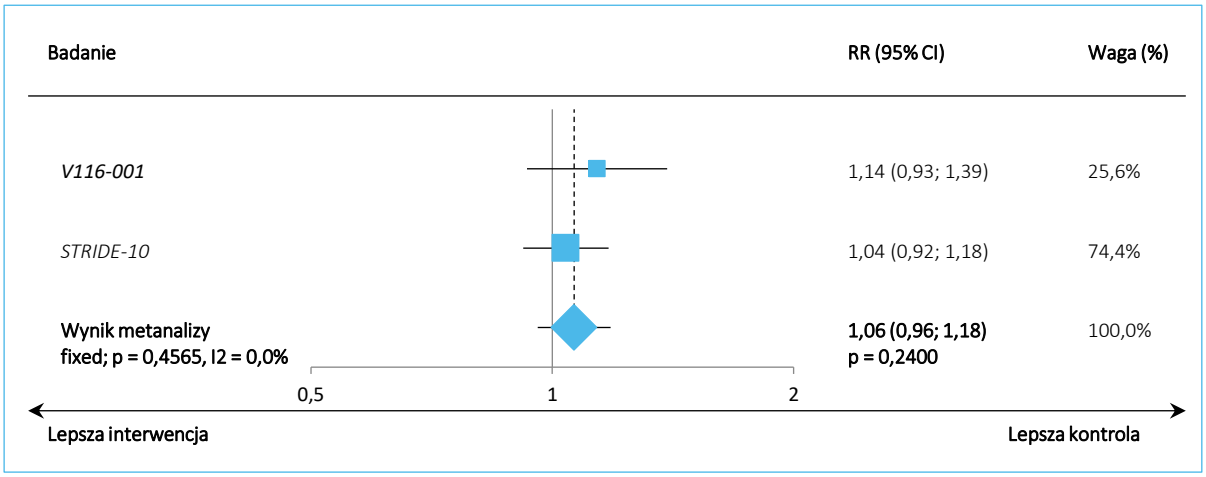


Wykres 35. Przewidywane (solicited) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).

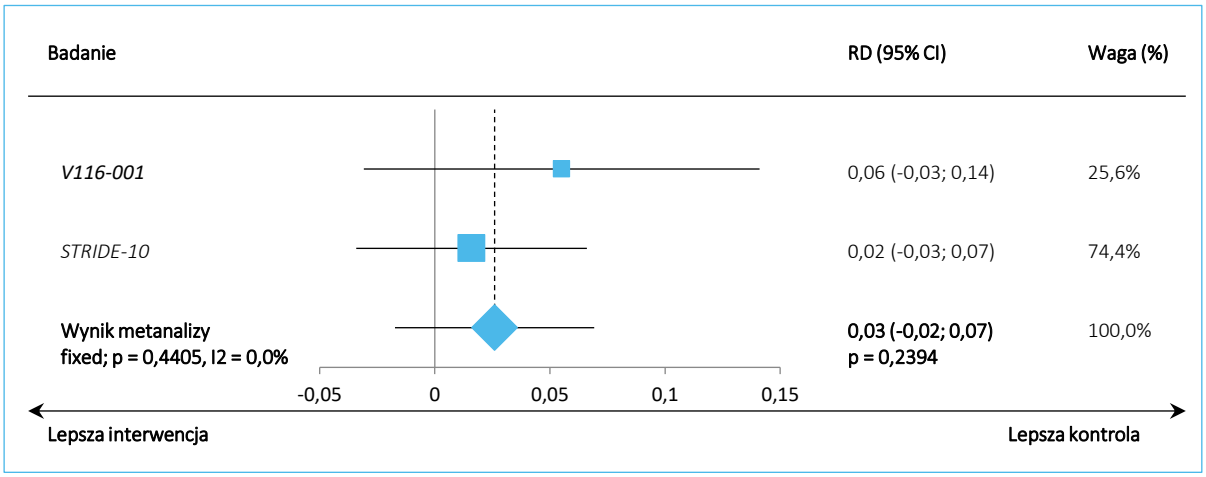


13.2.3 Utrzymywanie się poszczególnych przewidywanych AEs

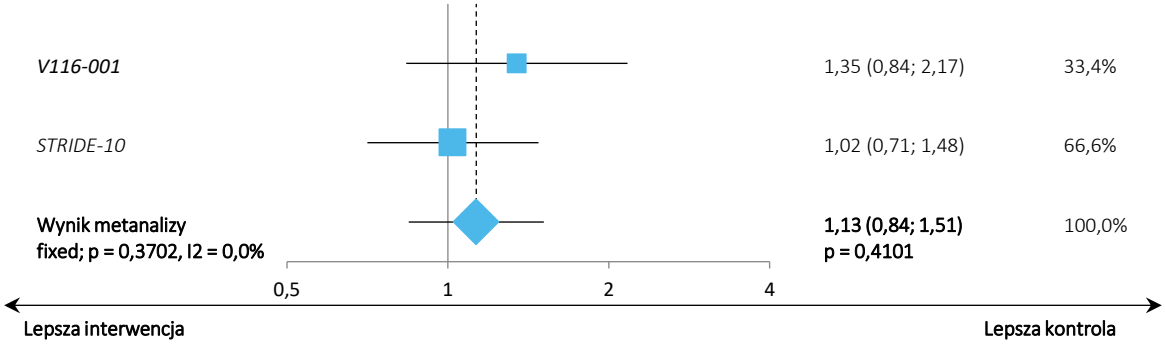
Wykres 36. Jakiekolwiek przewidywane AEs, ≤ 3 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23).



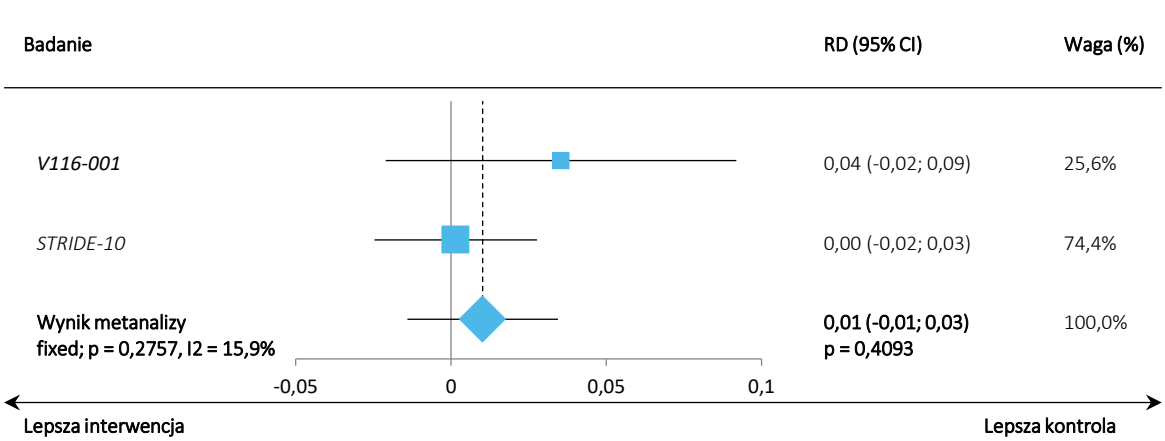
Wykres 37. Jakiekolwiek przewidywane AEs, ≤ 3 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



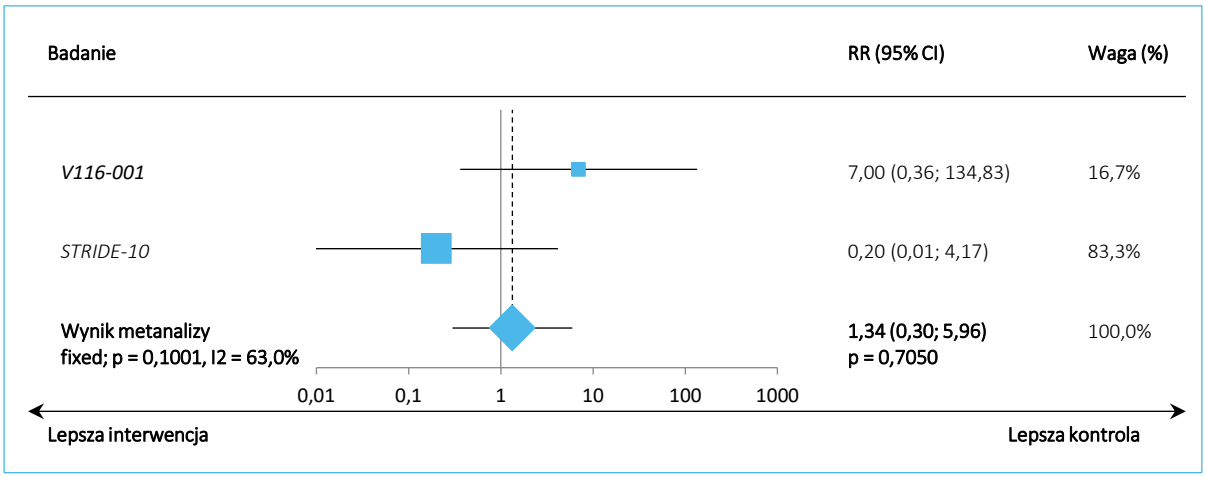
Wykres 38. Jakiekolwiek przewidywane AEs, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23).



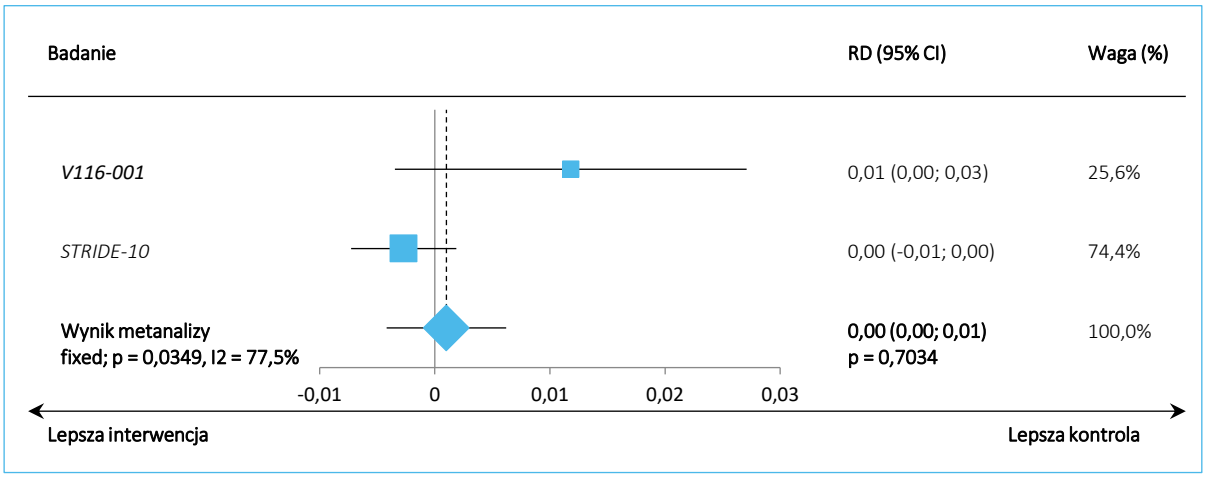
Wykres 39. Jakiekolwiek przewidywane AEs, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



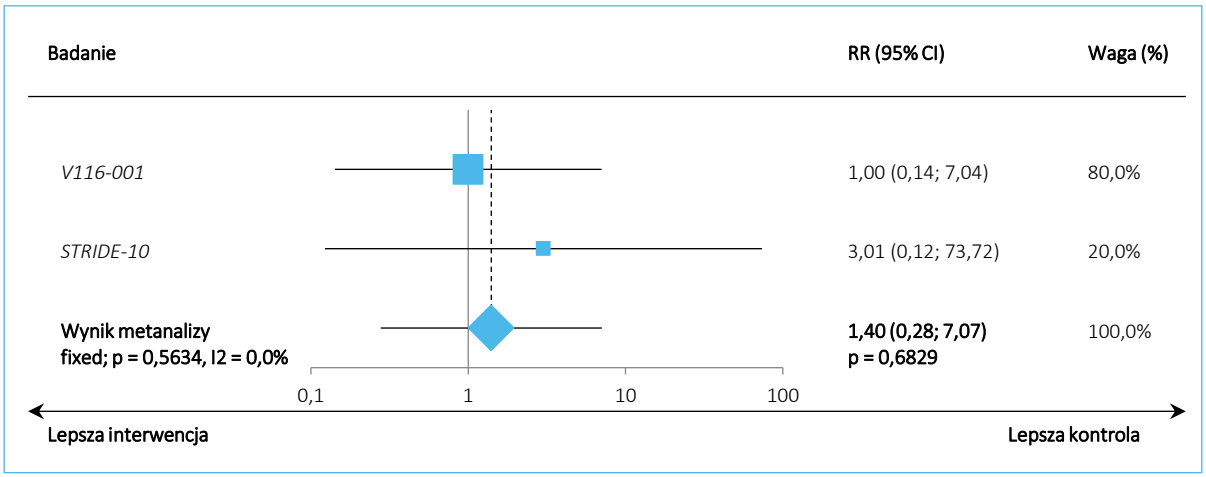
Wykres 40. Jakiekolwiek przewidywane AEs, > 5 i ≤ 10 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23).



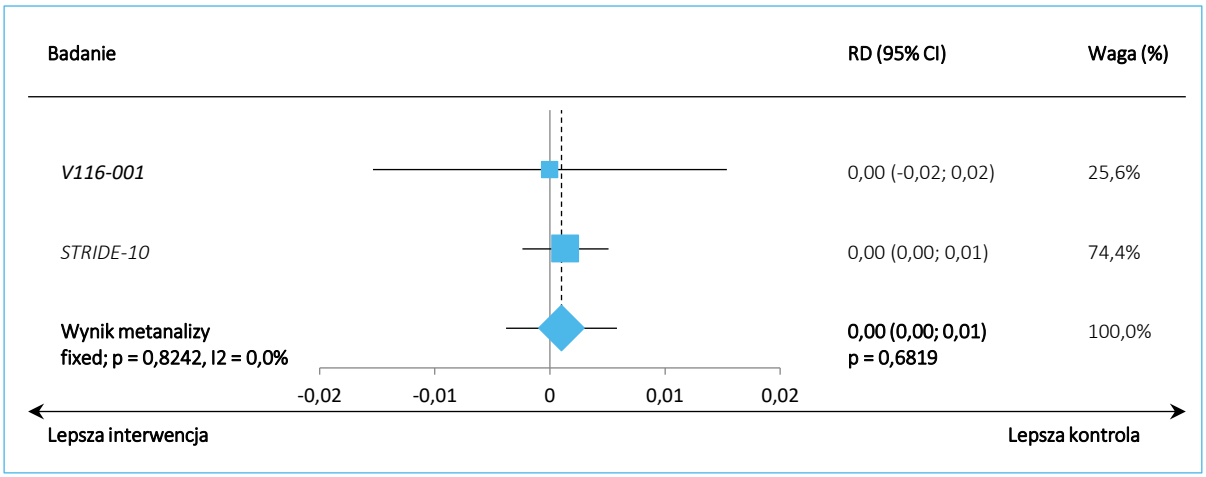
Wykres 41. Jakiekolwiek przewidywane AEs, > 5 i ≤ 10 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



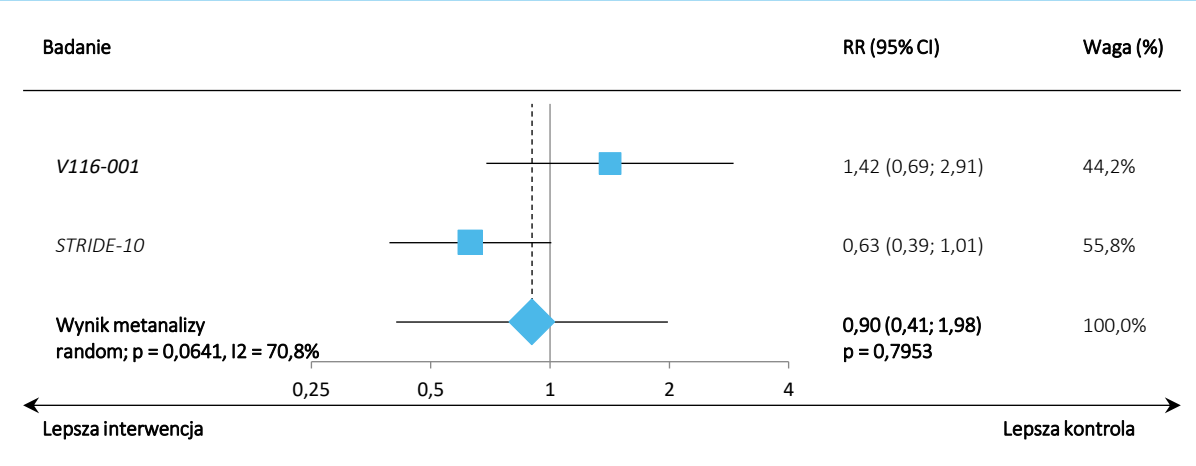
Wykres 42. Jakiekolwiek przewidywane AEs, ≥10 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23).



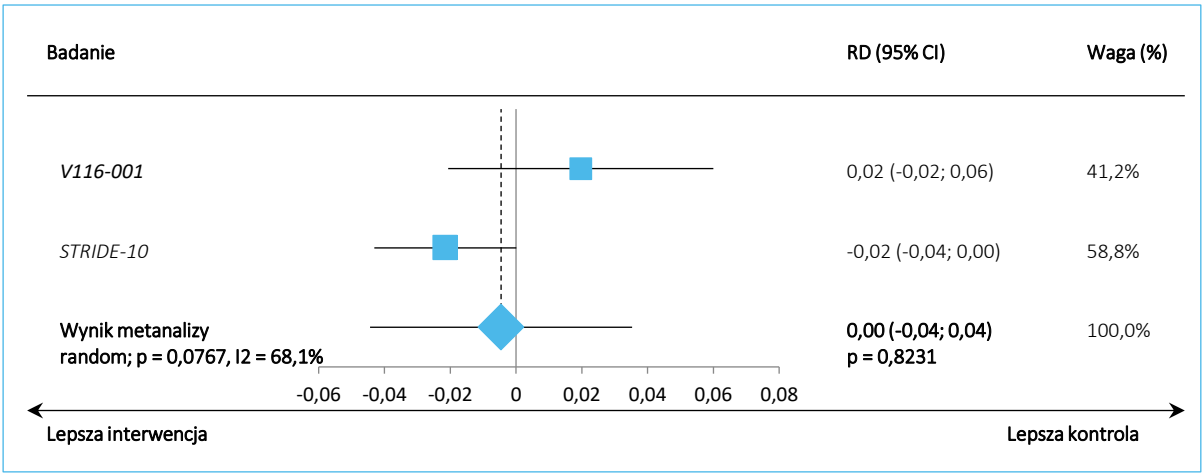
Wykres 43. Jakiekolwiek przewidywane AEs, ≥10 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



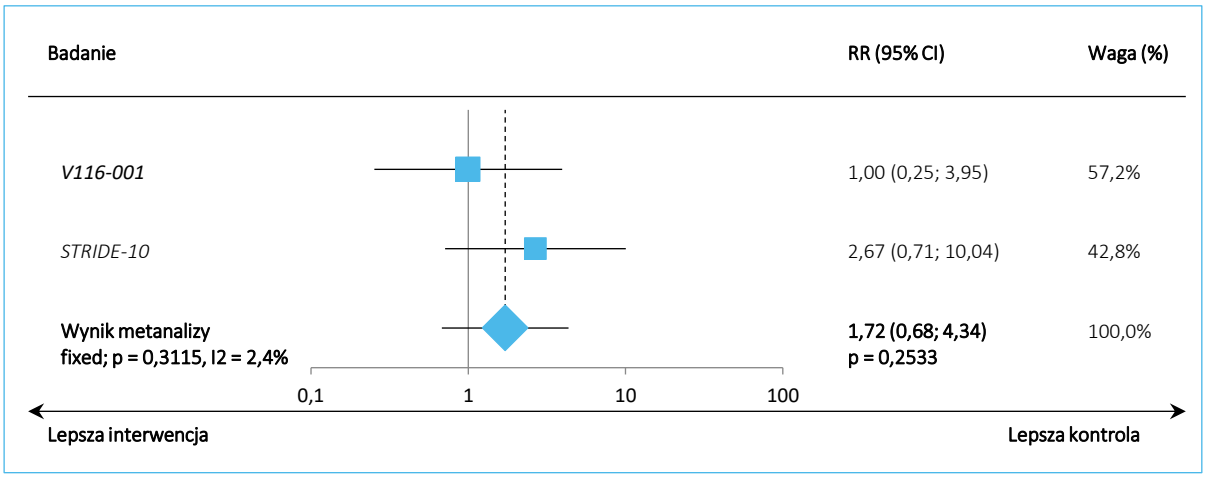
Wykres 44. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – rumień, ≤ 3 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23).



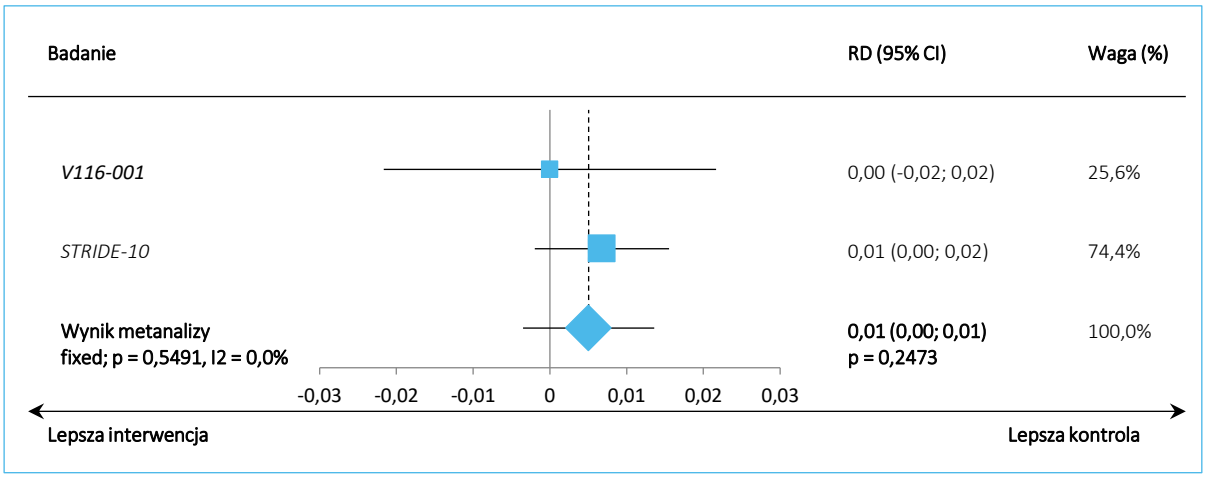
Wykres 45. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – rumień, ≤ 3 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



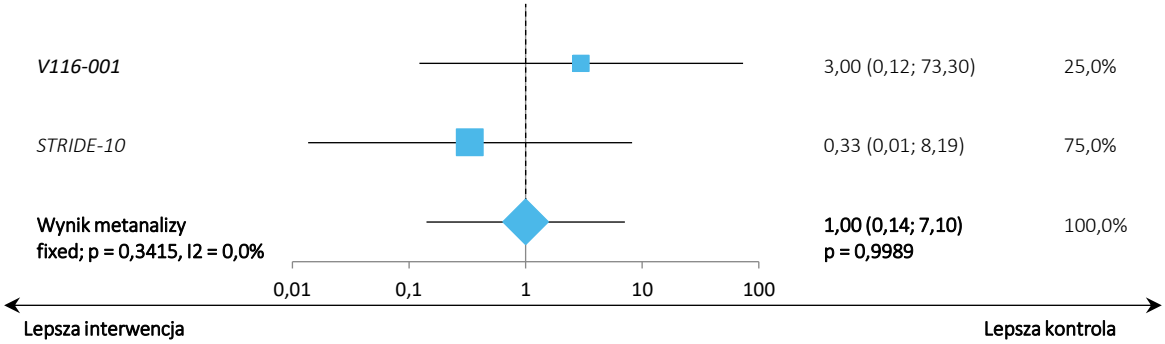
Wykres 46. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – rumień, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23).



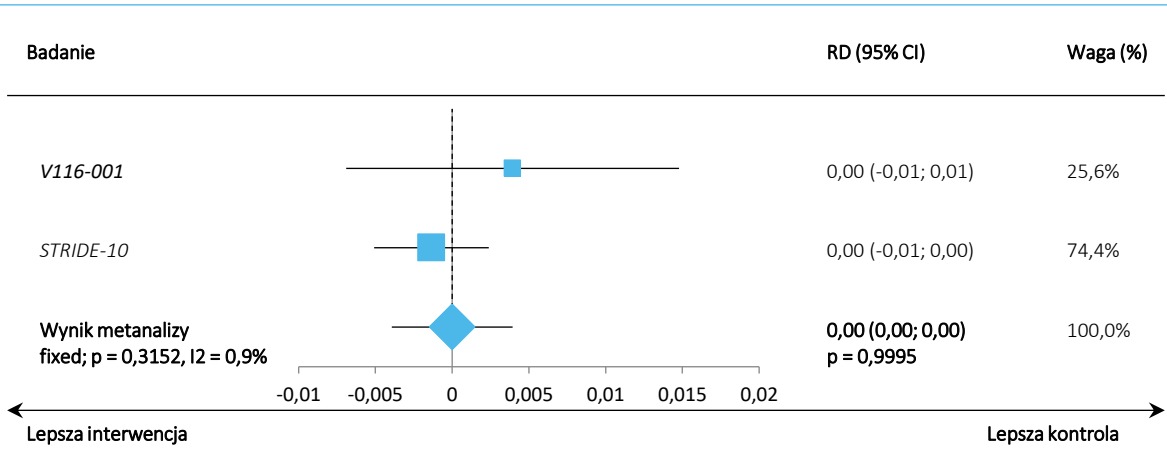
Wykres 47. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – rumień, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



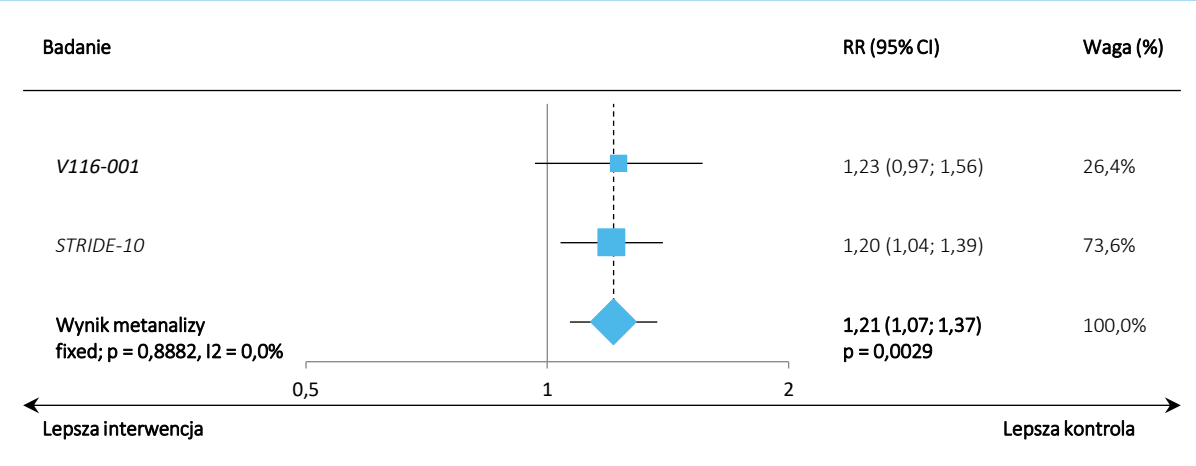
Wykres 48. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – rumień, > 5 i ≤ 10 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23).



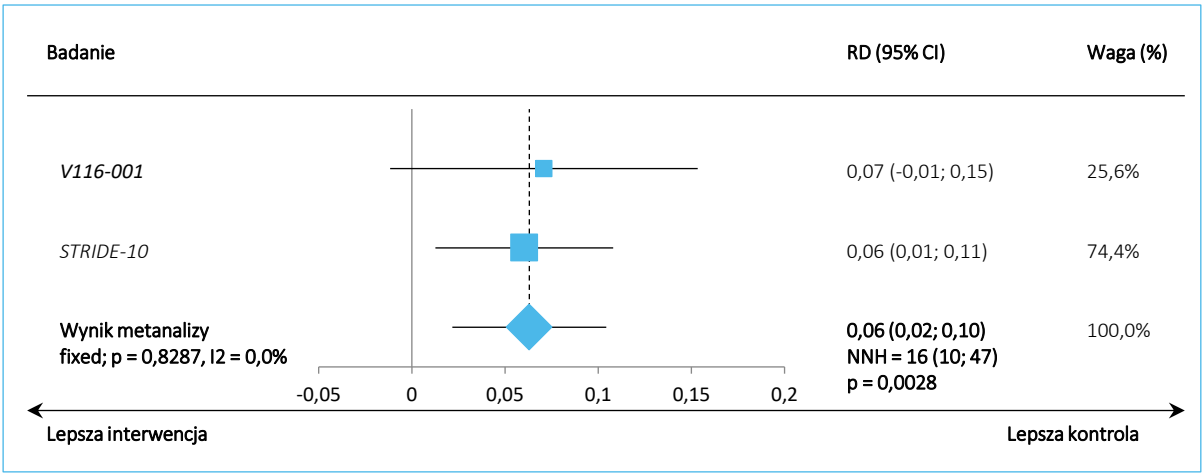
Wykres 49. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – rumień, > 5 i ≤ 10 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



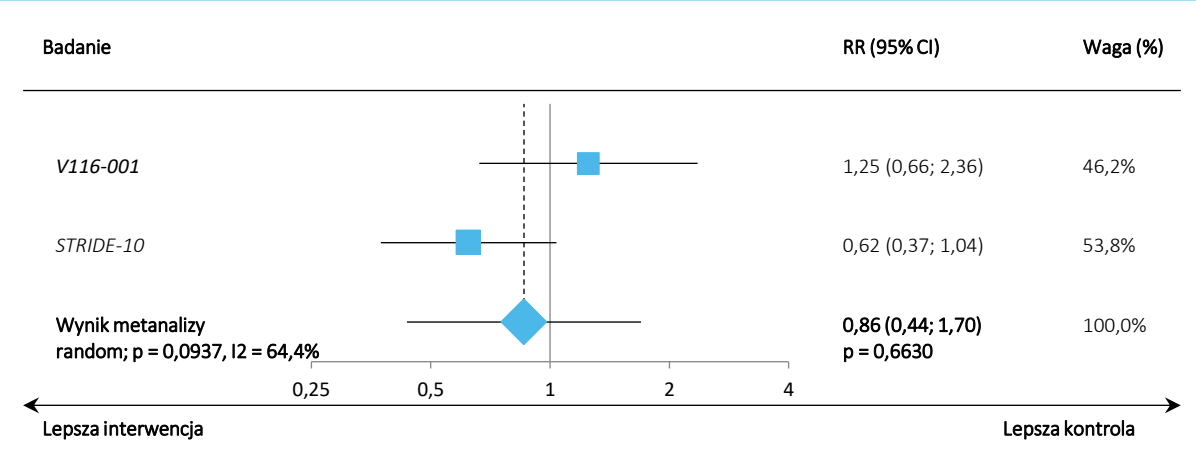
Wykres 50. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – ból, ≤ 3 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23).



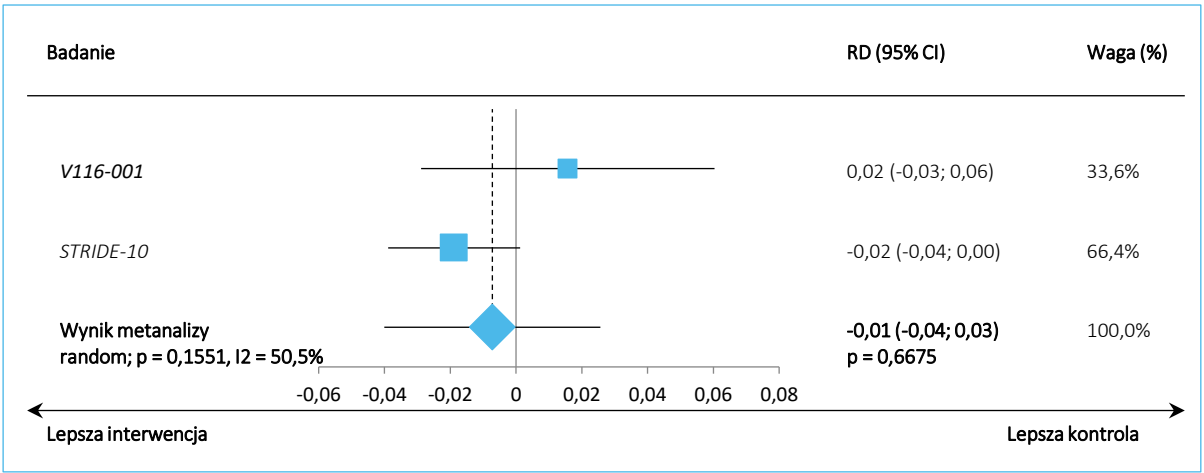
Wykres 51. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – ból, ≤ 3 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



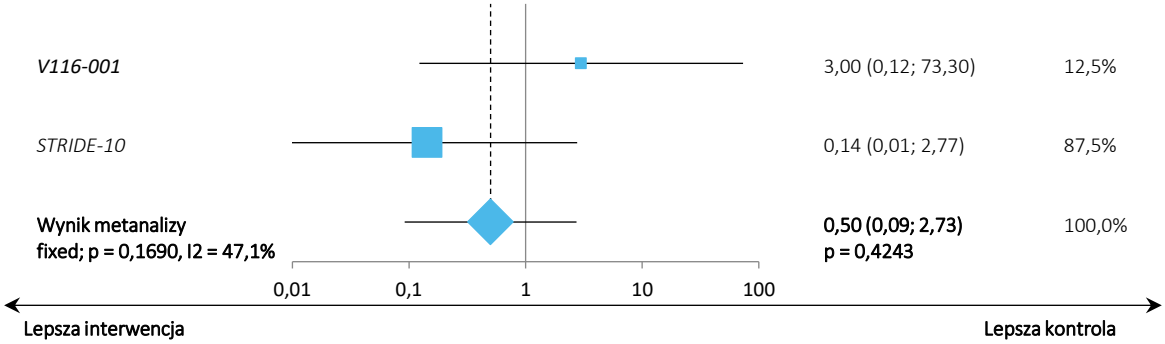
Wykres 52. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – ból, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23).



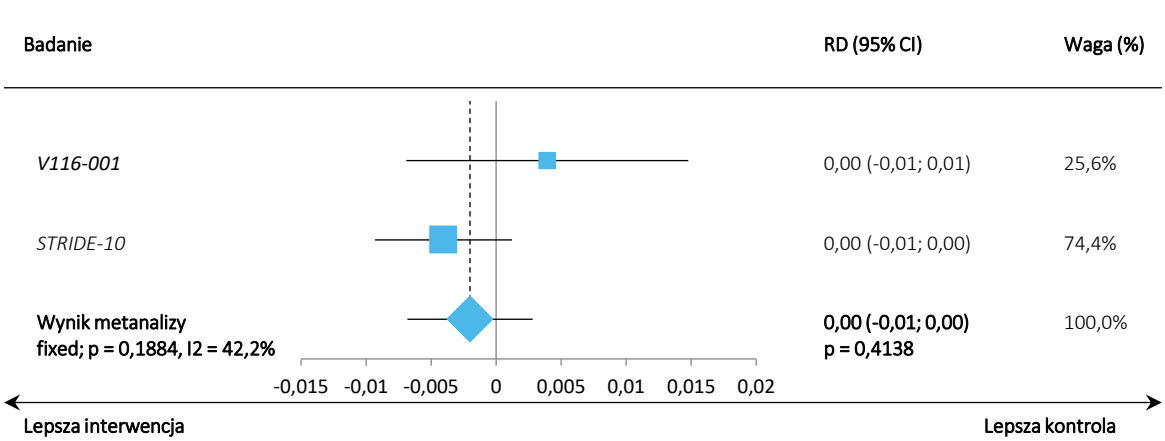
Wykres 53. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – ból, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



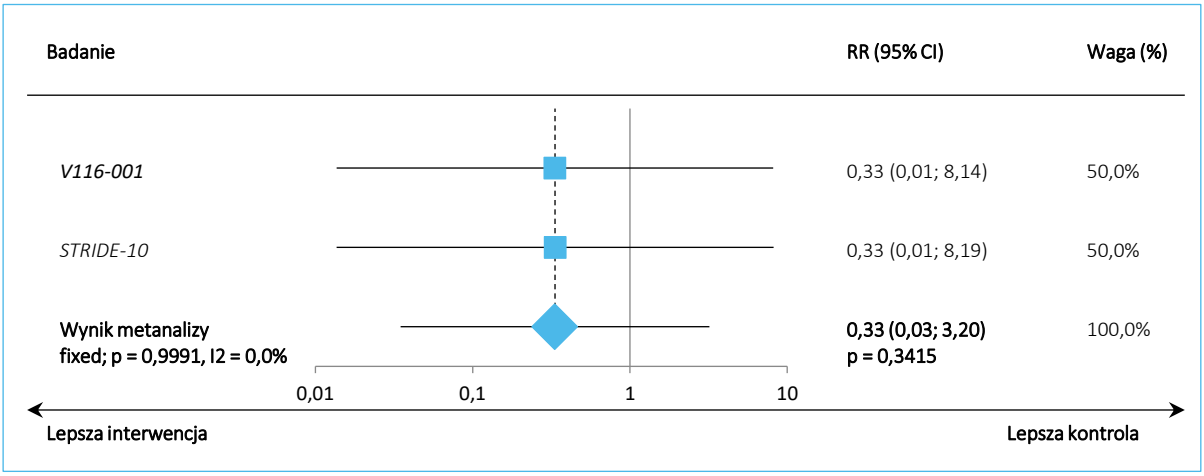
Wykres 54. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – ból, > 5 i ≤ 10 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23).



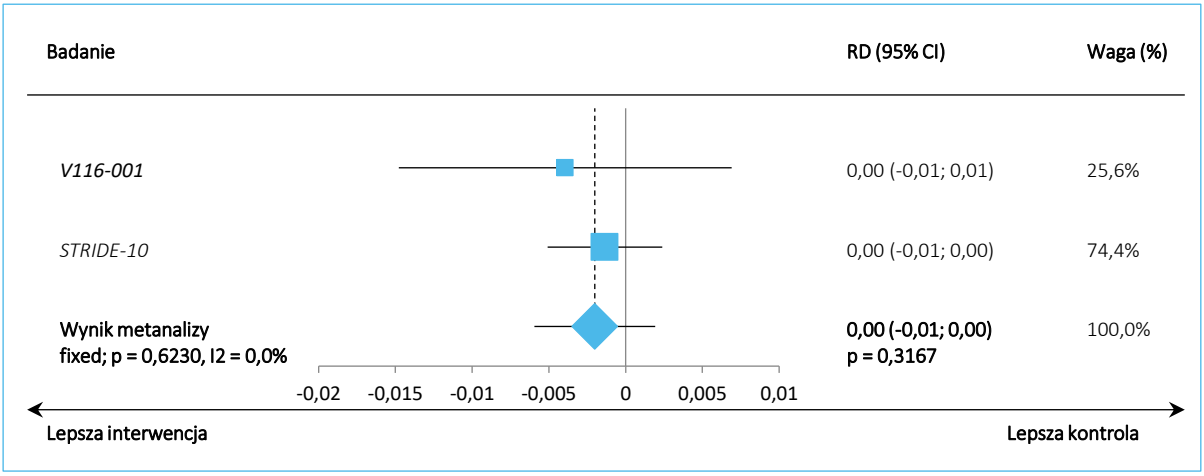
Wykres 55. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – ból, > 5 i ≤ 10 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



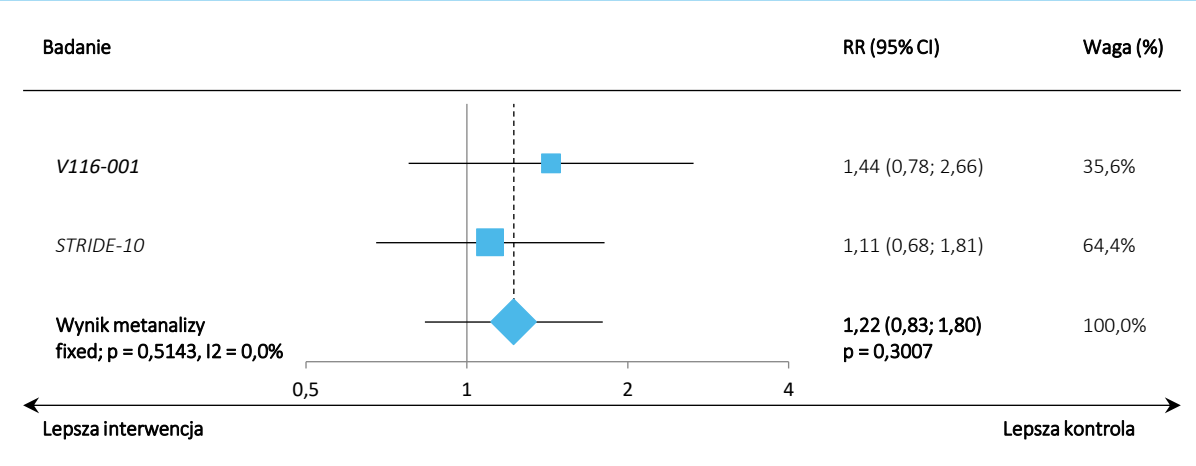
Wykres 56. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – ból, ≥10 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23).



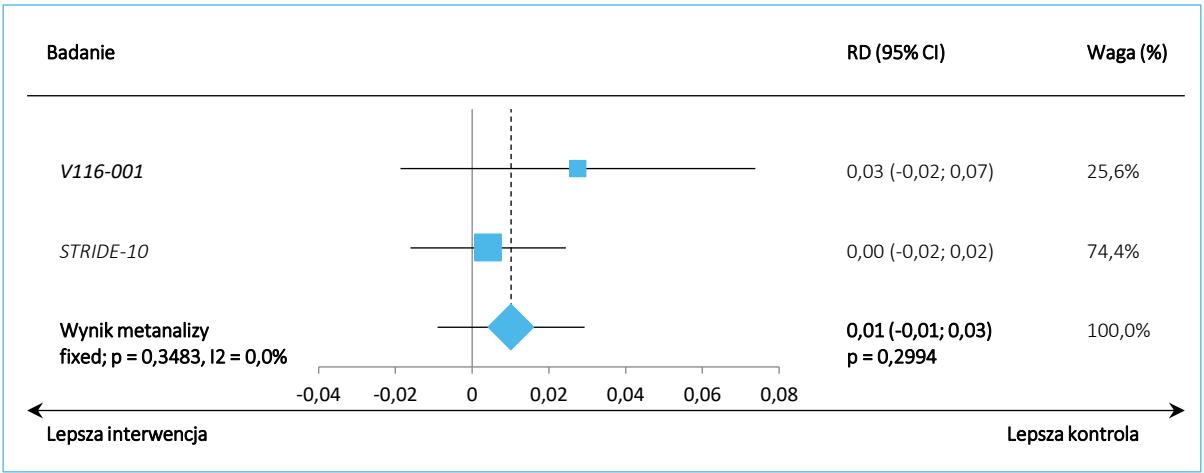
Wykres 57. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – ból, ≥10 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



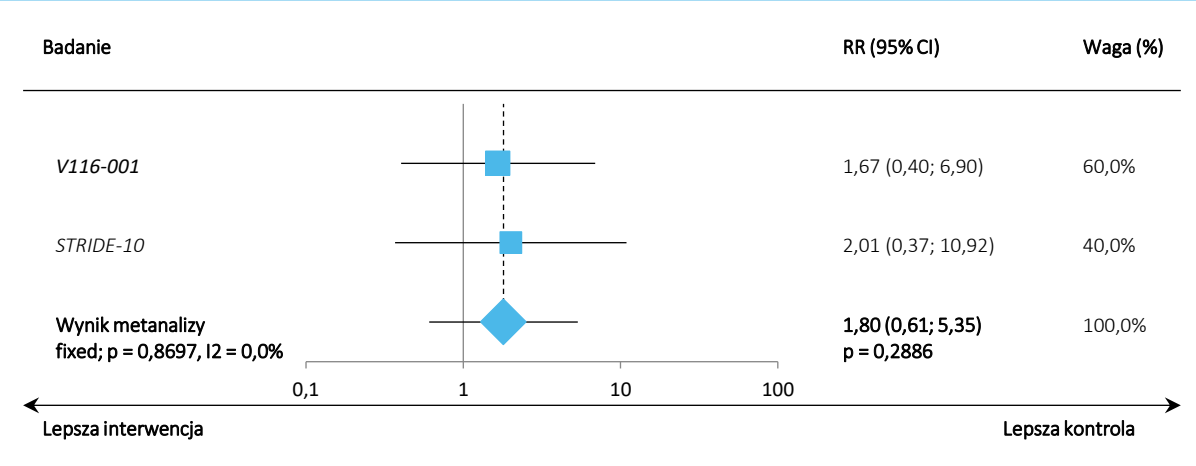
Wykres 58. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – obrzęk, ≤ 3 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23).



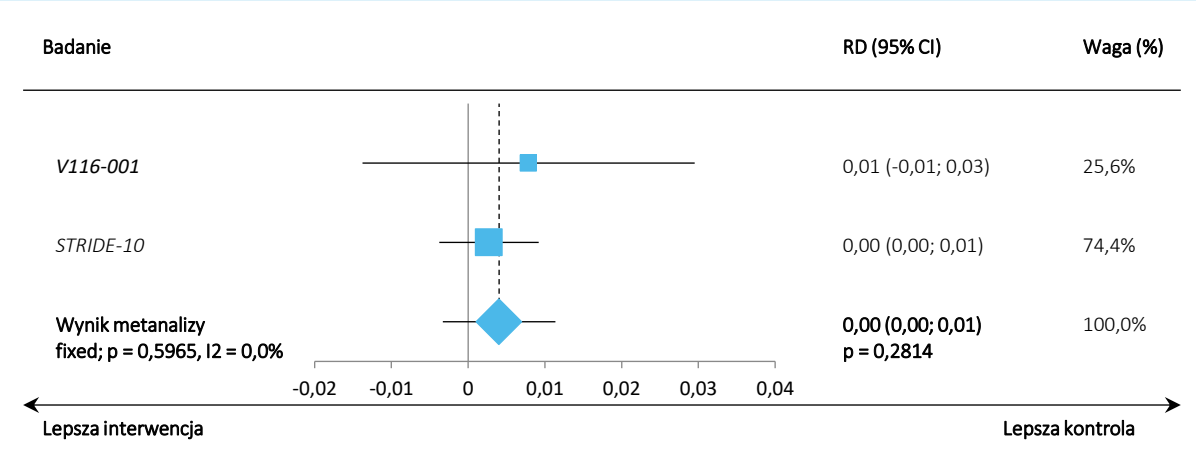
Wykres 59. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – obrzęk, ≤ 3 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



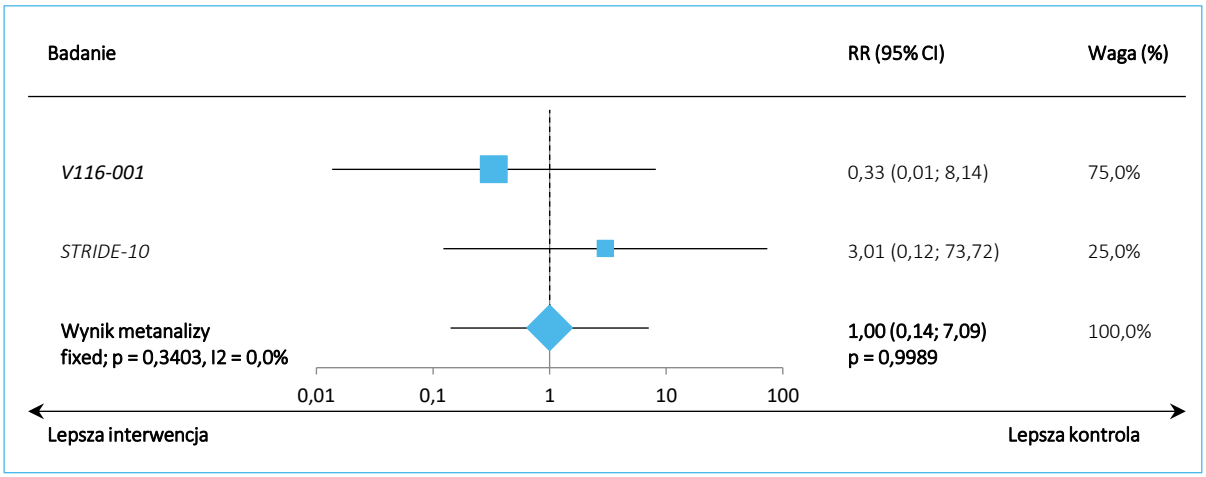
Wykres 60. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – obrzęk, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23).



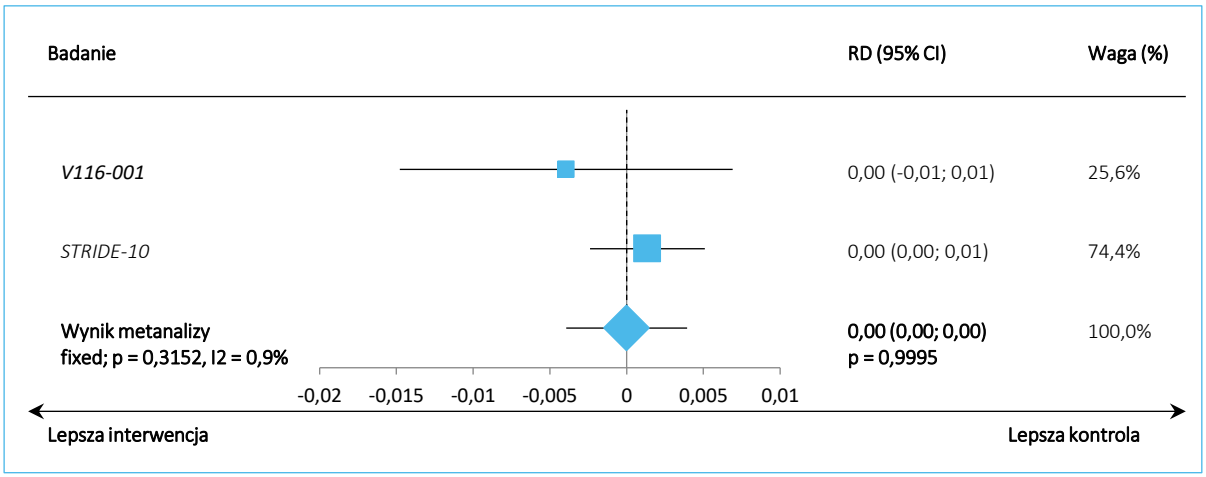
Wykres 61. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – obrzęk, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



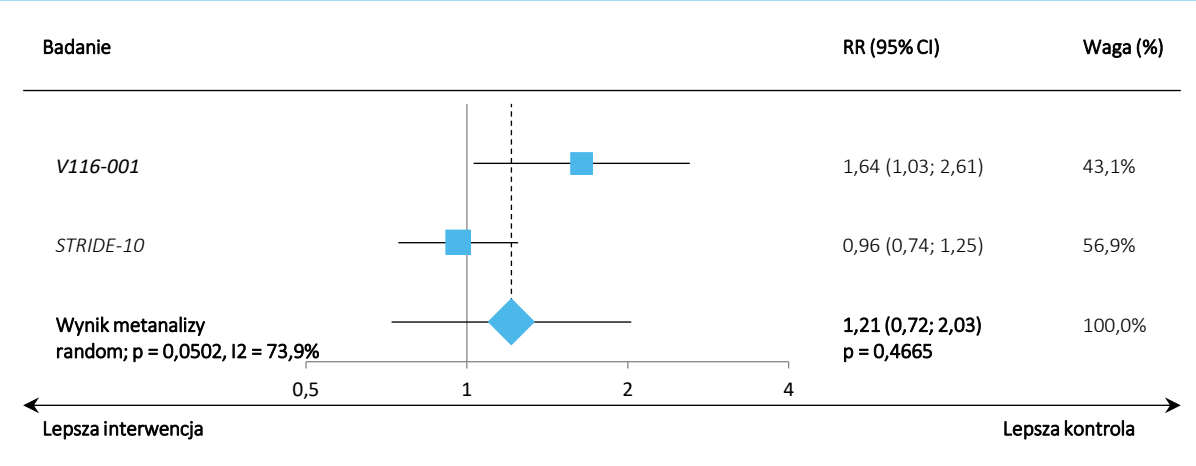
Wykres 62. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – obrzęk, > 5 i ≤ 10 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23).



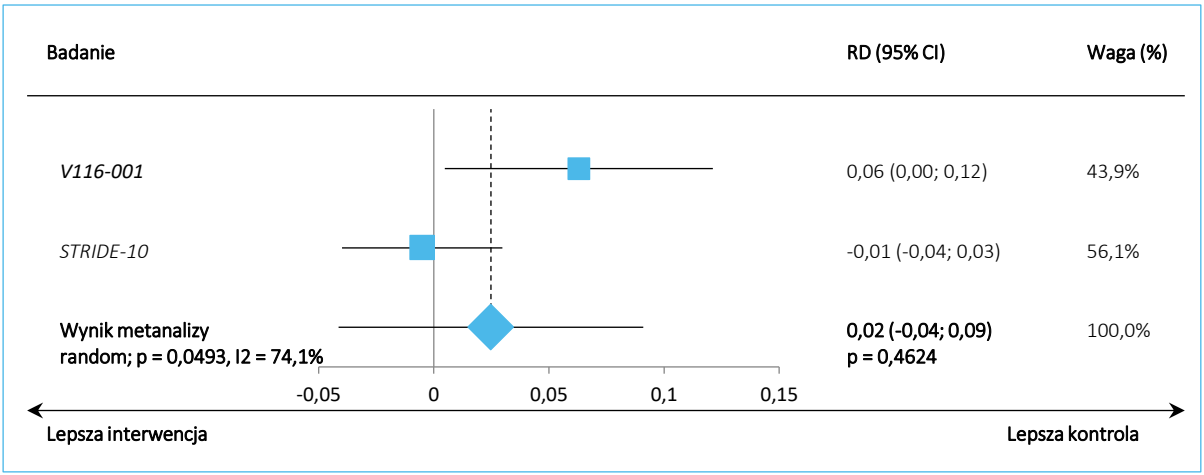
Wykres 63. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – obrzęk, > 5 i ≤ 10 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



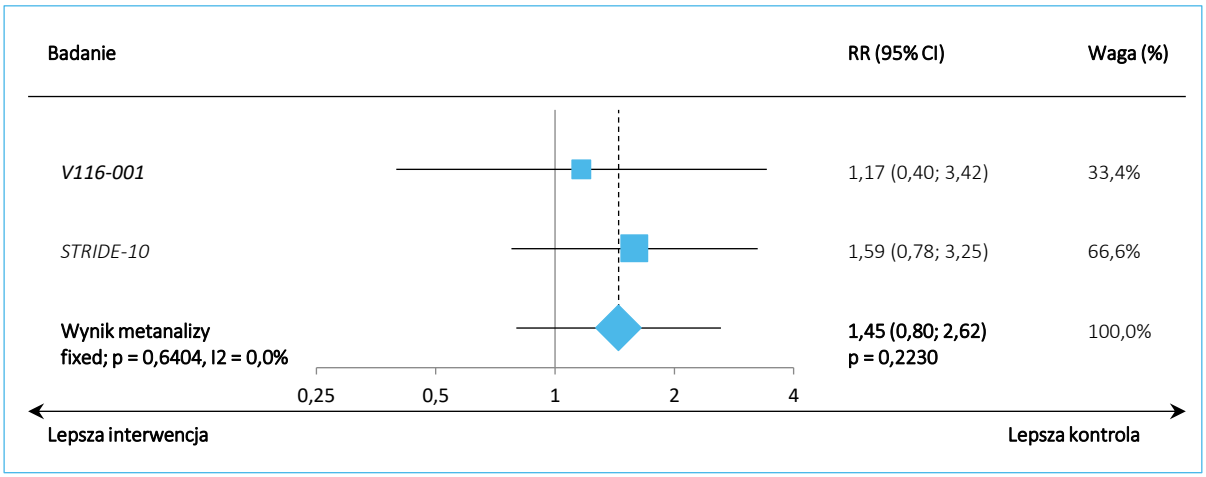
Wykres 64. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – zmęczenie, ≤ 3 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23).



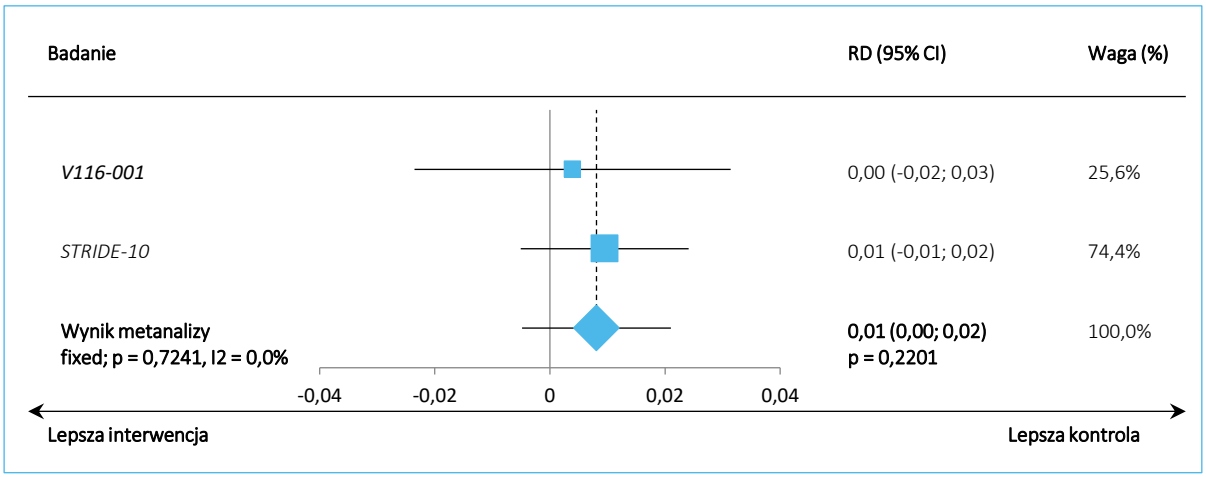
Wykres 65. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – zmęczenie, ≤ 3 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



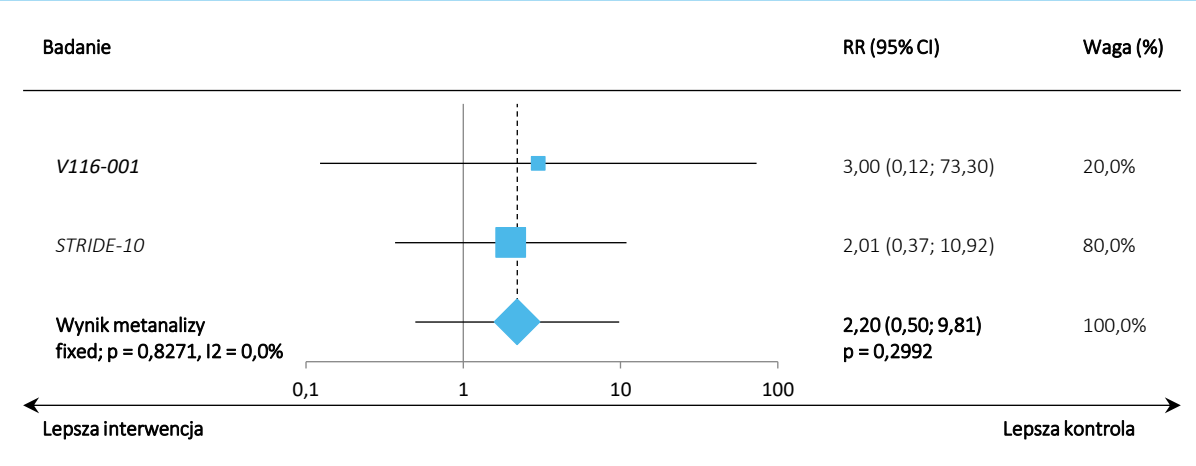
Wykres 66. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – zmęczenie, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23).



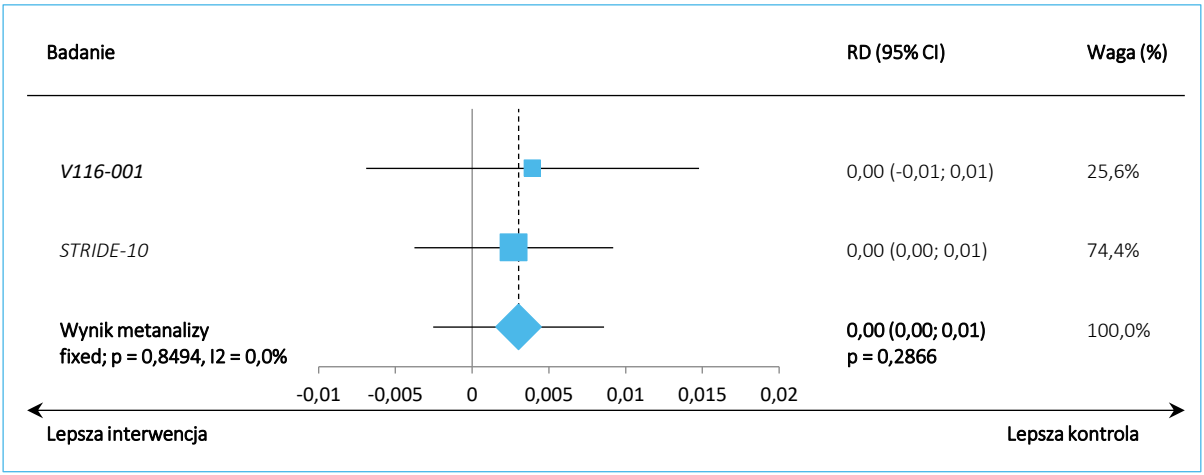
Wykres 67. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – zmęczenie, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



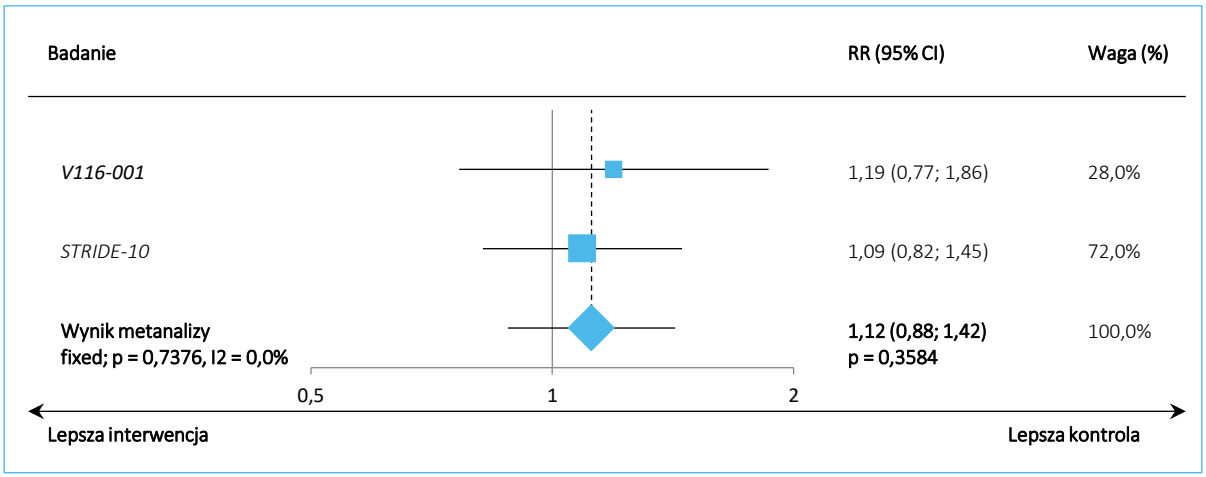
Wykres 68. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – zmęczenie, > 5 i ≤ 10 dni – meta-analiza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23).



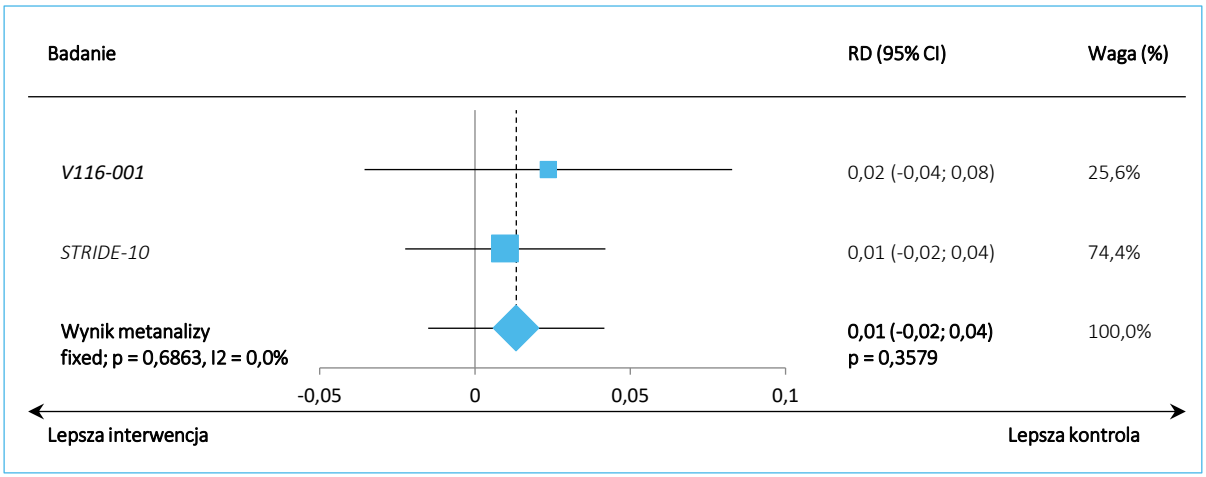
Wykres 69. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – zmęczenie, > 5 i ≤ 10 dni – meta-analiza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



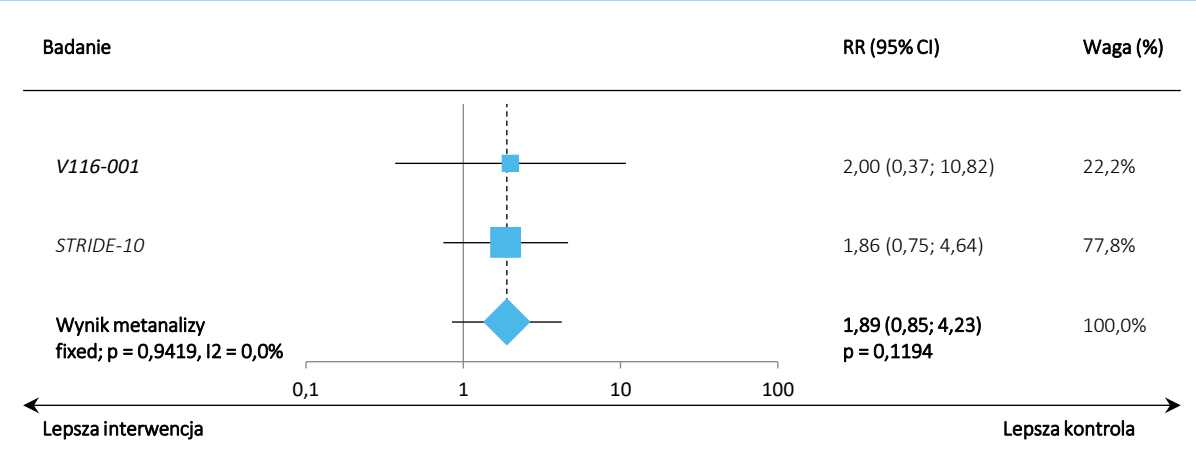
Wykres 70. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból głowy, ≤ 3 – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23).



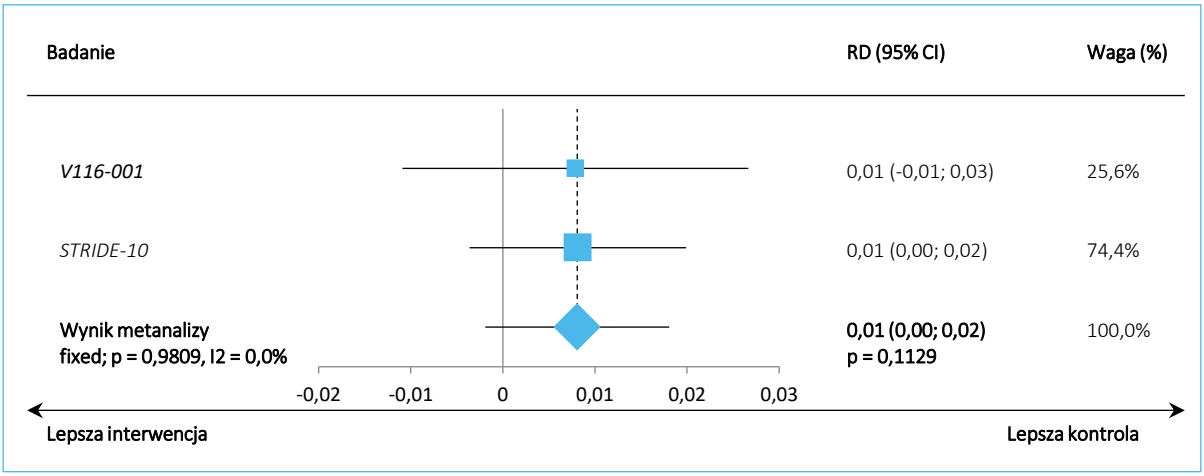
Wykres 71. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból głowy, ≤ 3 – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



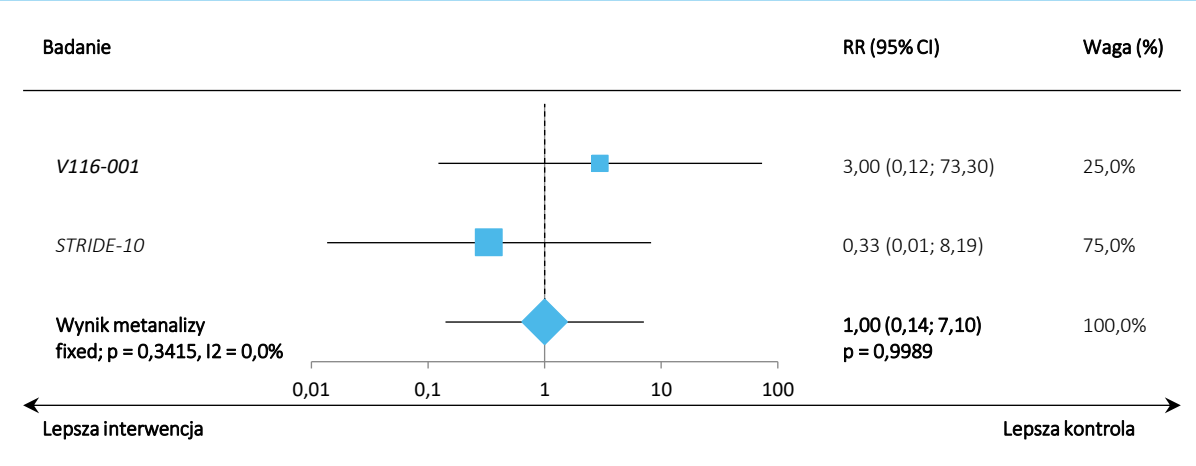
Wykres 72. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból głowy, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23).



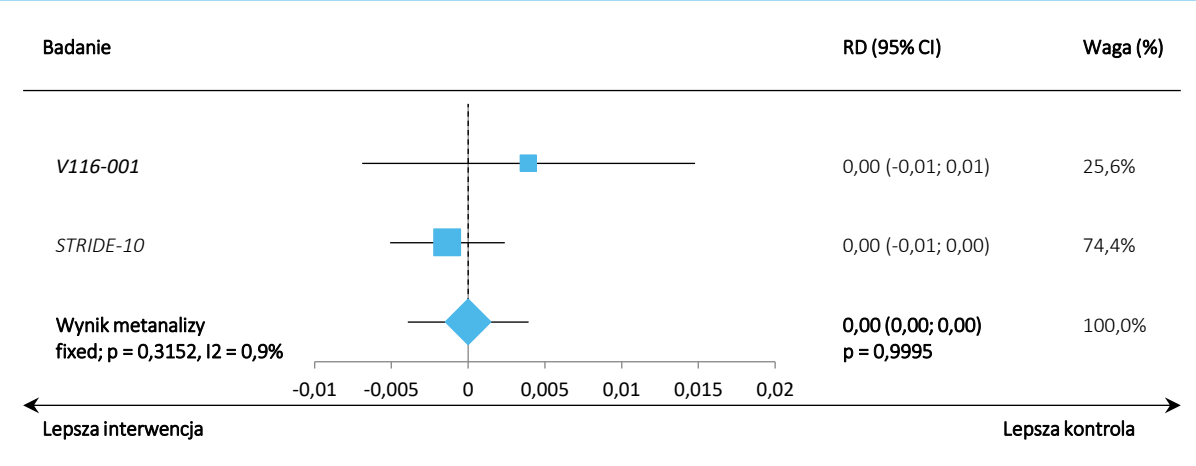
Wykres 73. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból głowy, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



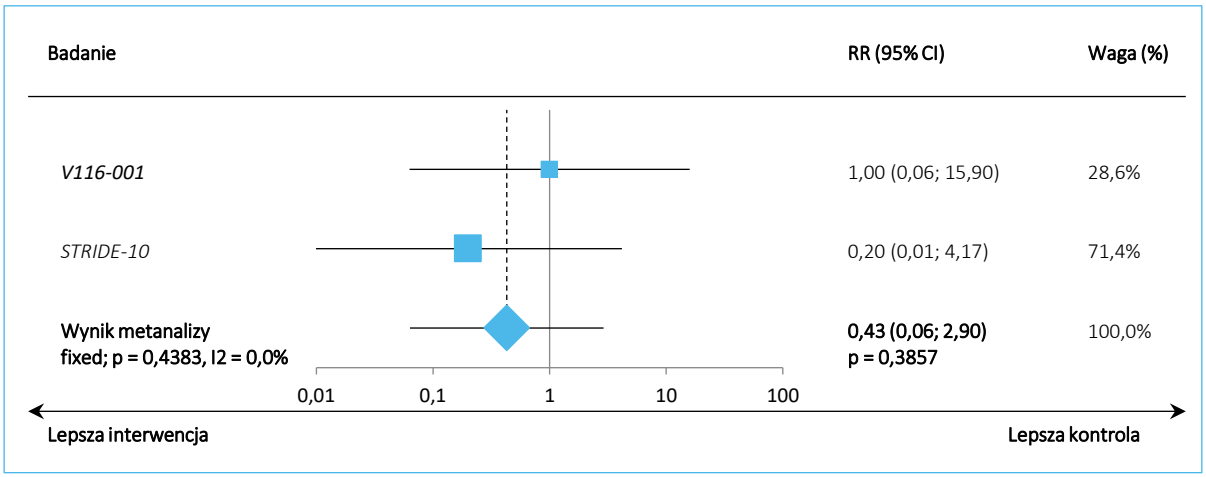
Wykres 74. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból głowy, > 5 i ≤ 10 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23).



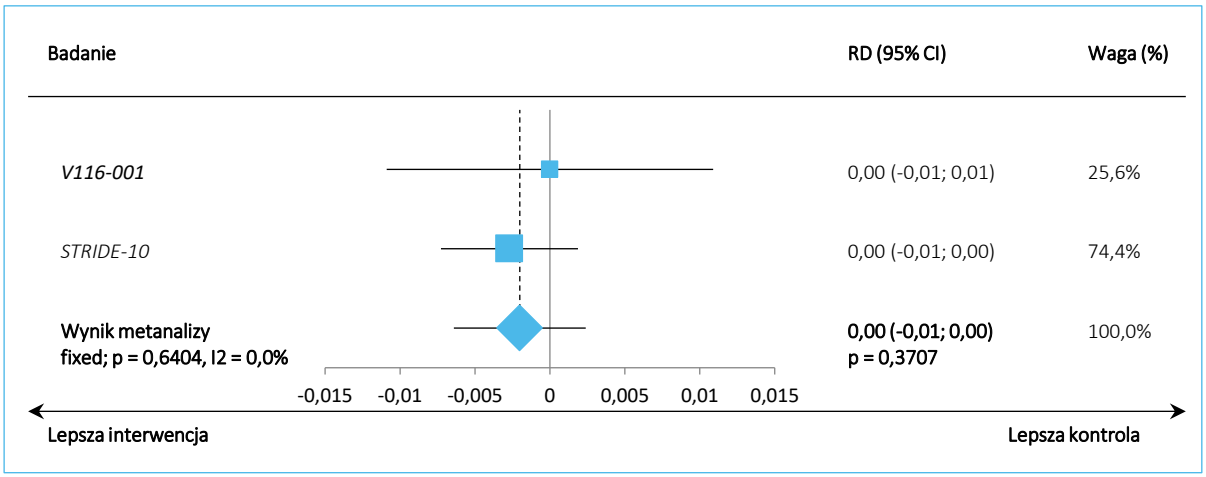
Wykres 75. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból głowy, > 5 i ≤ 10 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



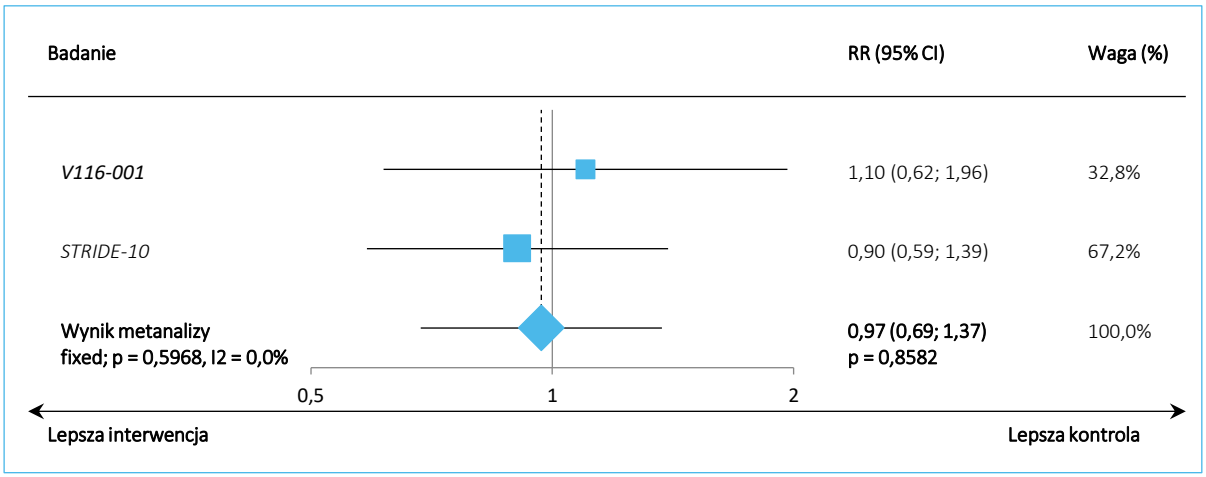
Wykres 76. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból głowy, > 10 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23).



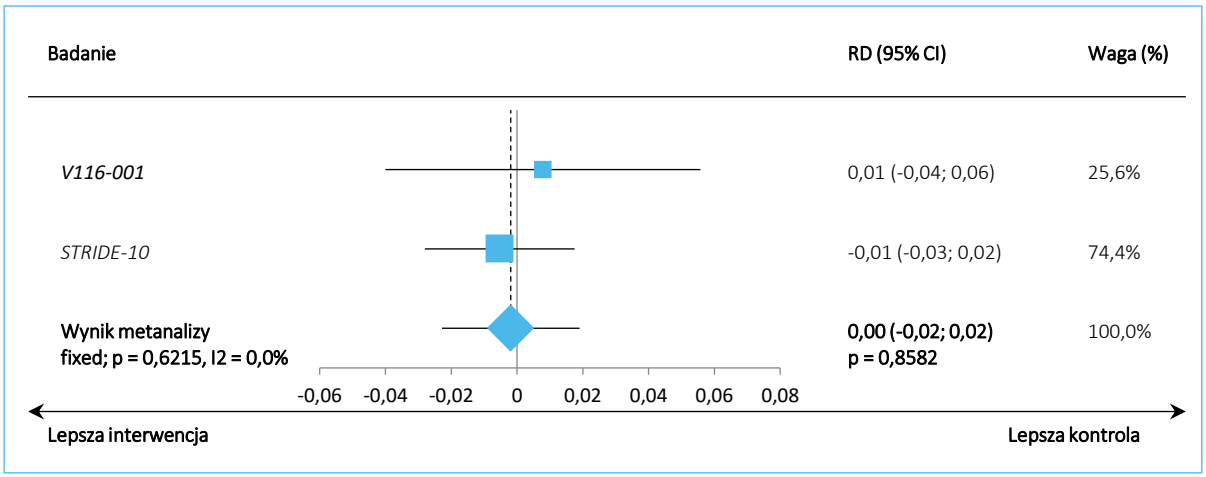
Wykres 77. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból mięśni, > 10 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



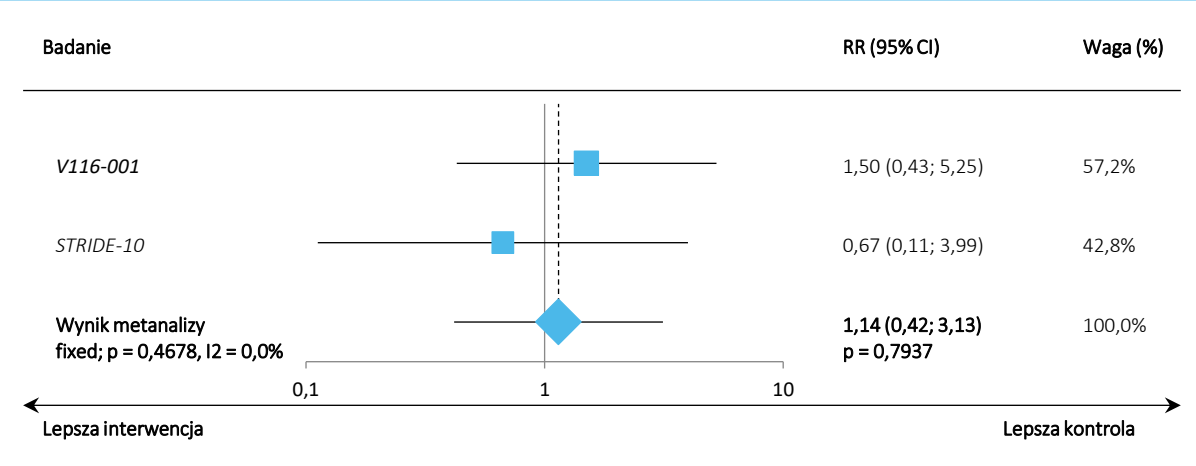
Wykres 78. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból mięśni, ≤ 3 – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23).



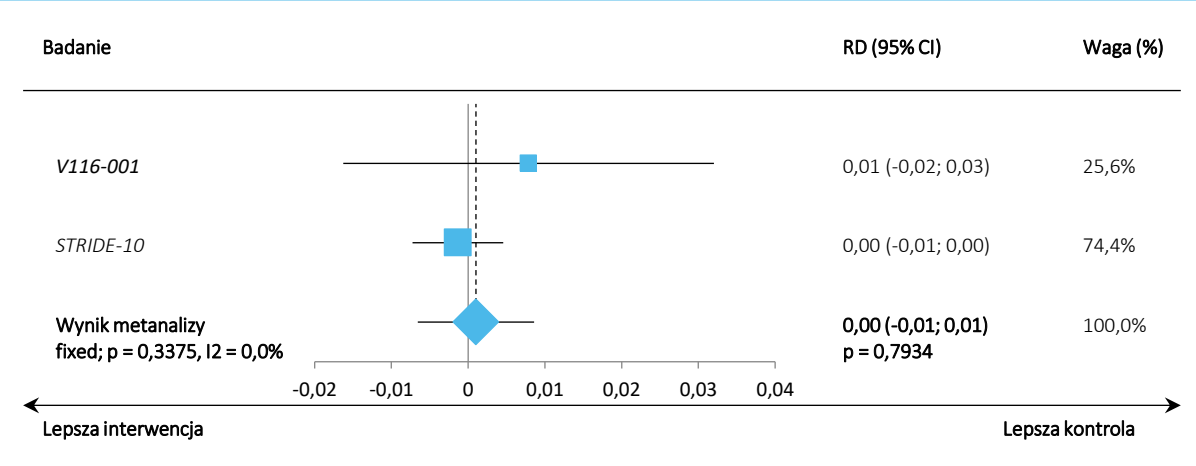
Wykres 79. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból mięśni, ≤ 3 – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



Wykres 80. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból mięśni, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23).

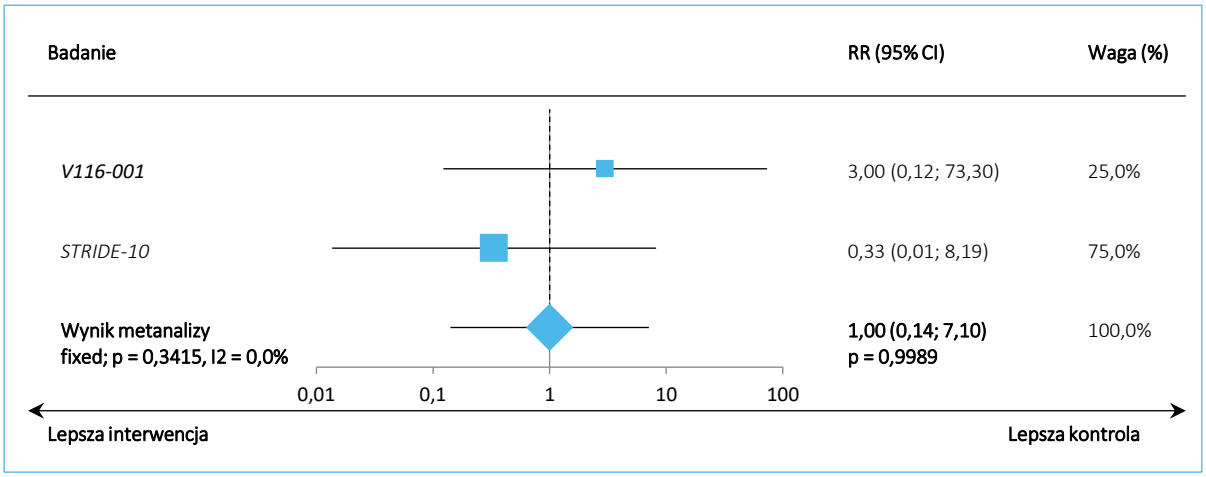


Wykres 81. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból mięśni, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).

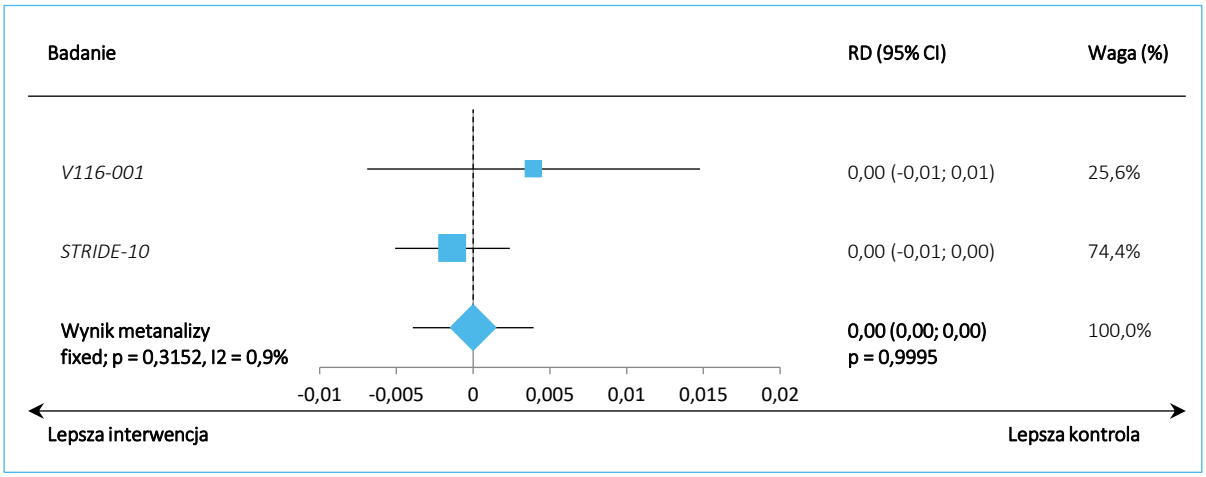


13.2.4 Ciężkie (*serious*) AEs

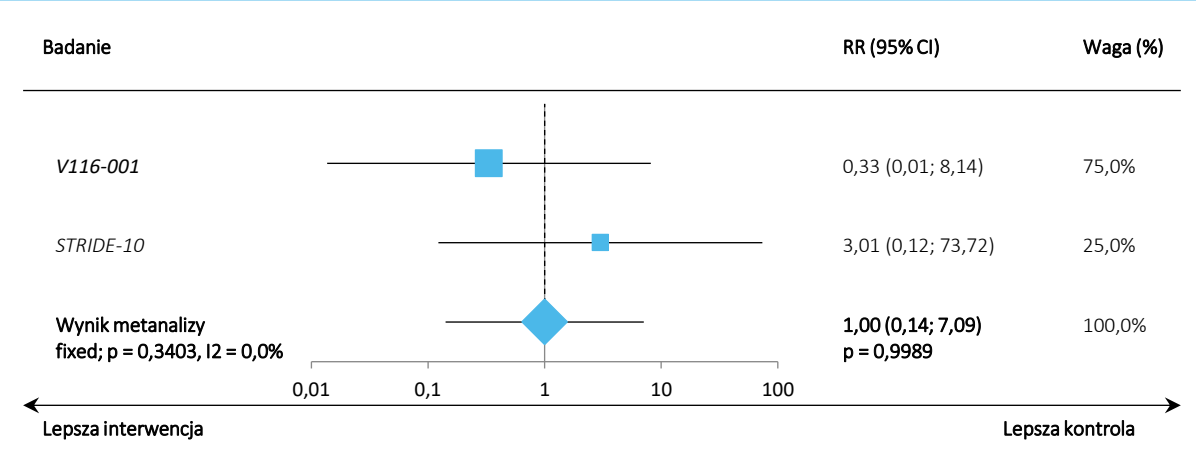
Wykres 82. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane, COVID-19 – metaanaliza danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



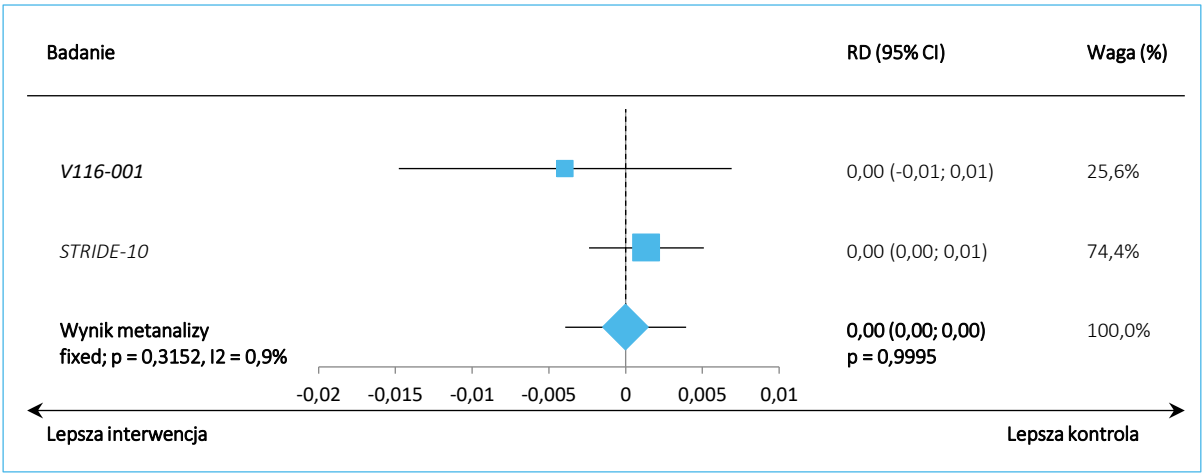
Wykres 83. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane, COVID-19 – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



Wykres 84. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane, ostre uszkodzenie nerek – metaanaliza danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).

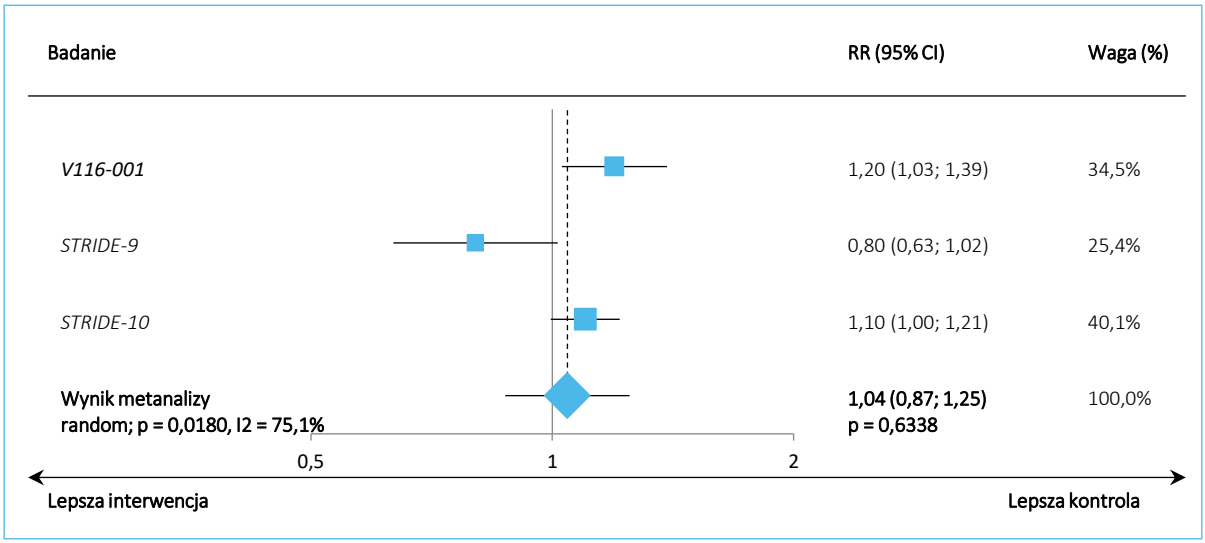


Wykres 85. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane, ostre uszkodzenie nerek – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).

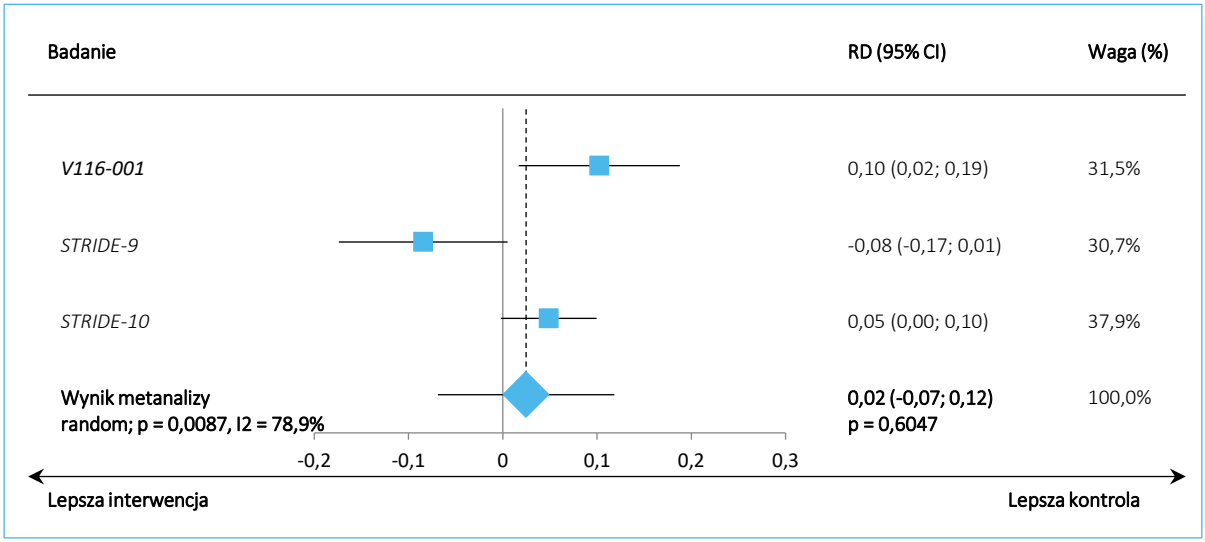


13.2.5 Nieciężkie (not including serious) AEs

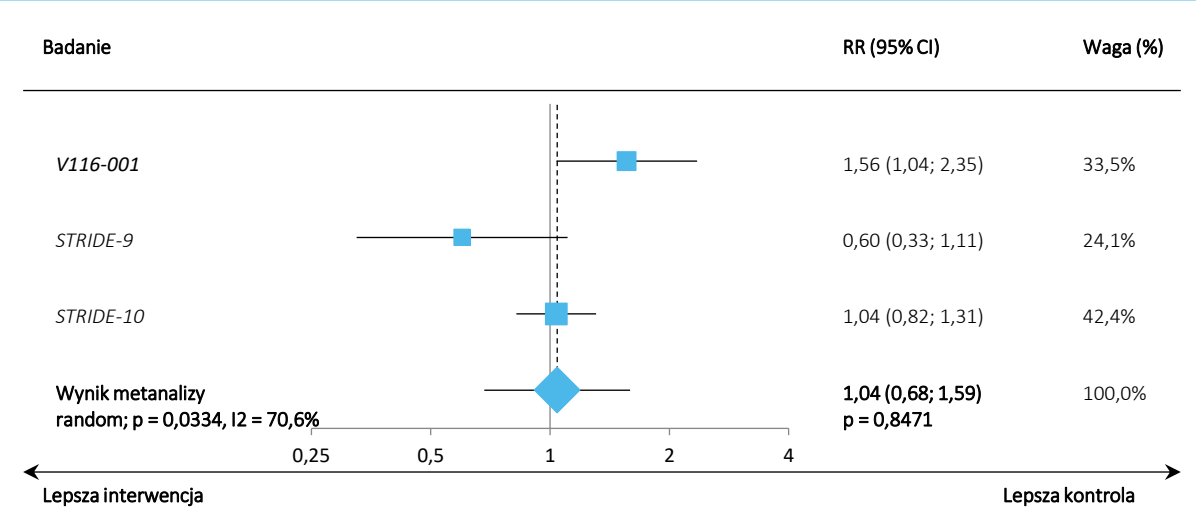
Wykres 86. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, jakiekolwiek – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



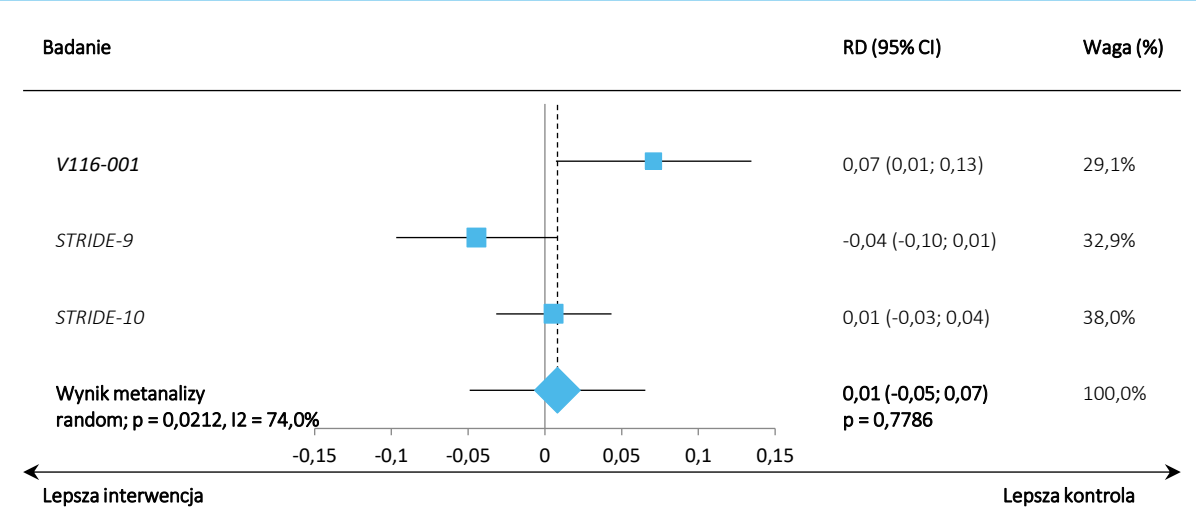
Wykres 87. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, jakiekolwiek – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



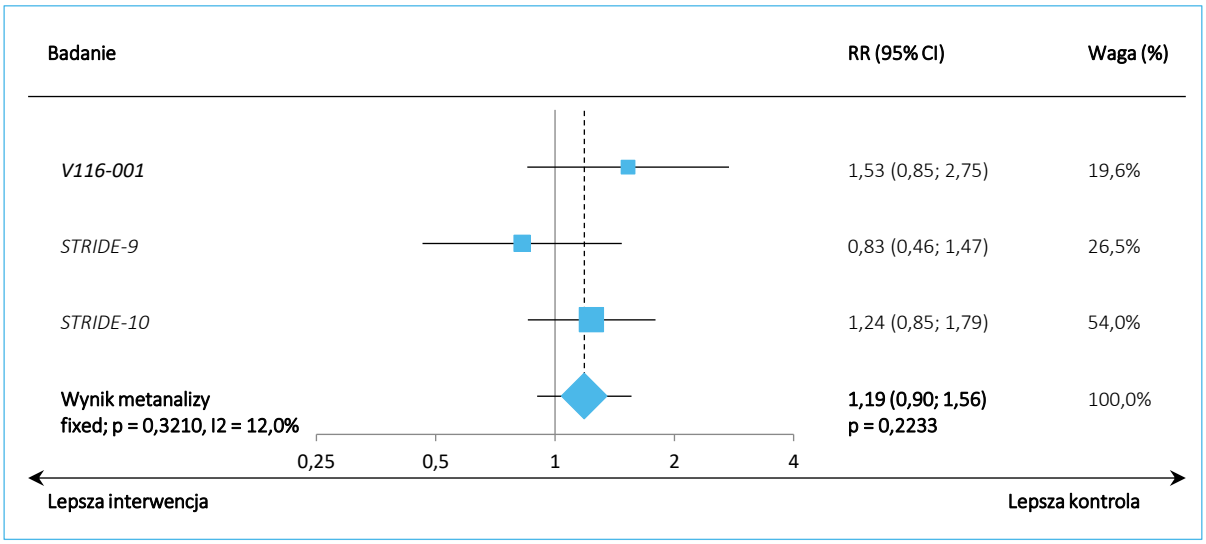
Wykres 88. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, zmęczenie – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



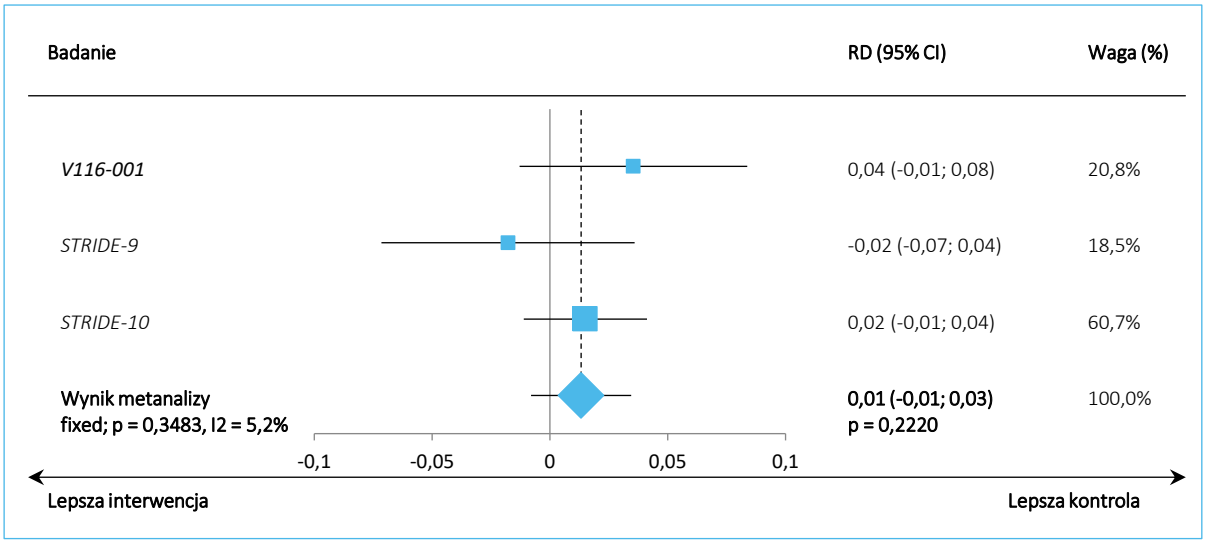
Wykres 89. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, zmęczenie – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



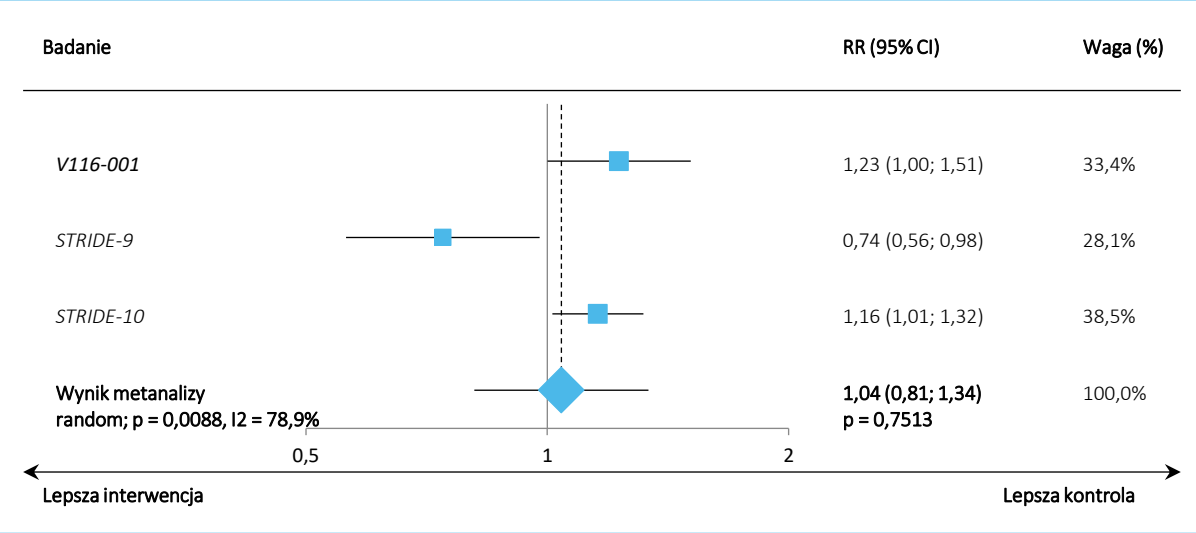
Wykres 90. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, rumień w miejscu wstrzyknięcia – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



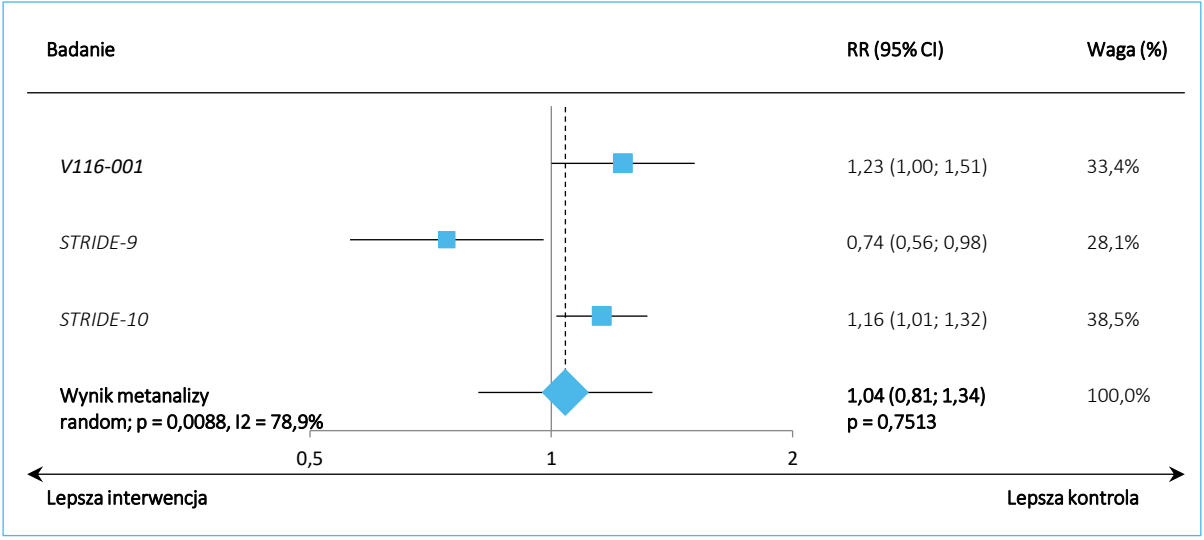
Wykres 91. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, rumień w miejscu wstrzyknięcia – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



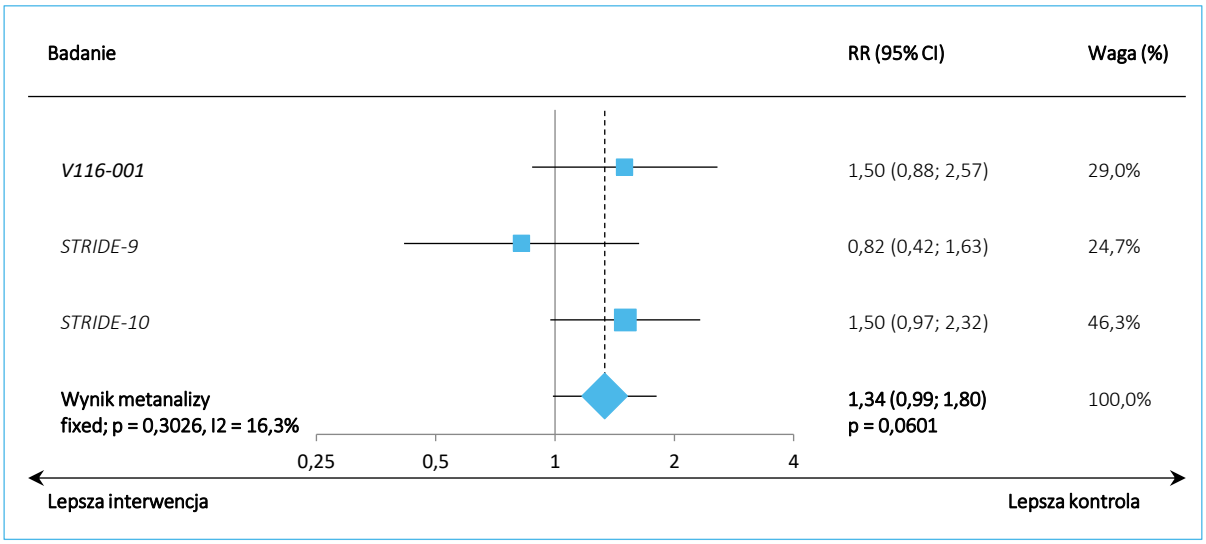
Wykres 92. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, ból w miejscu wstrzyknięcia – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



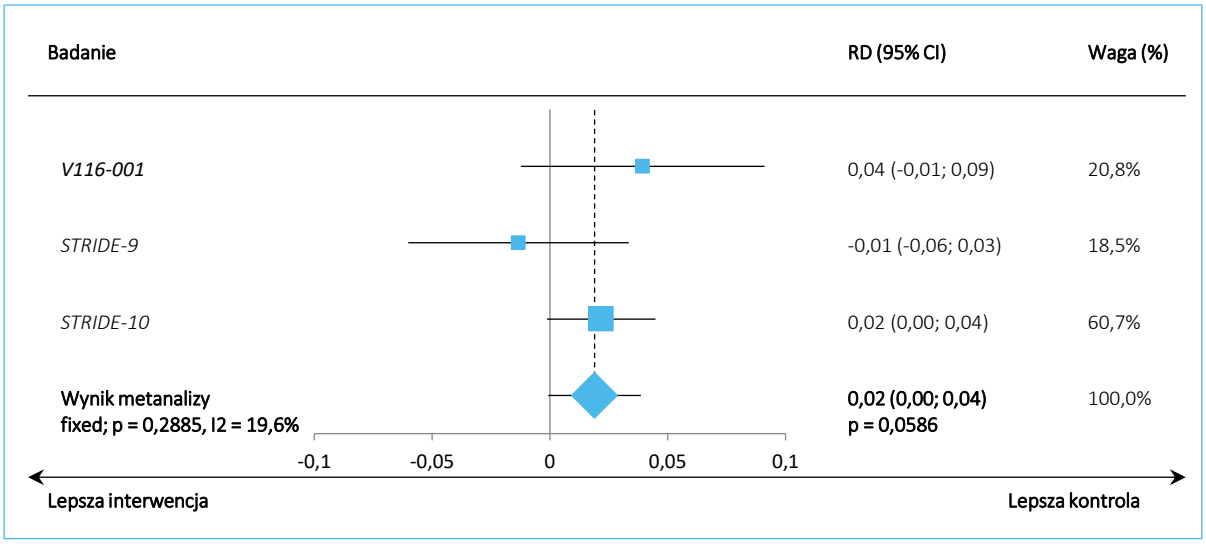
Wykres 93. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, ból w miejscu wstrzyknięcia – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



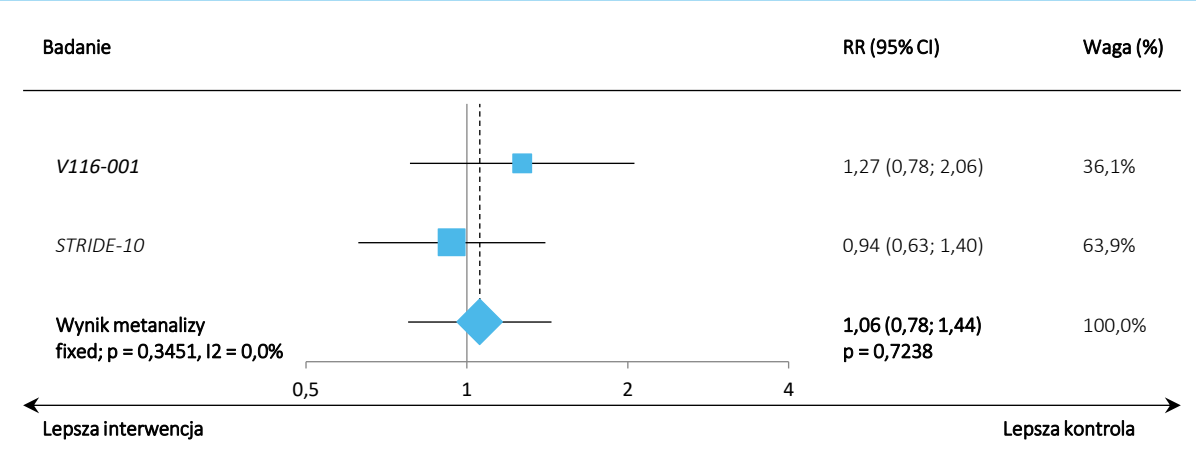
Wykres 94. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



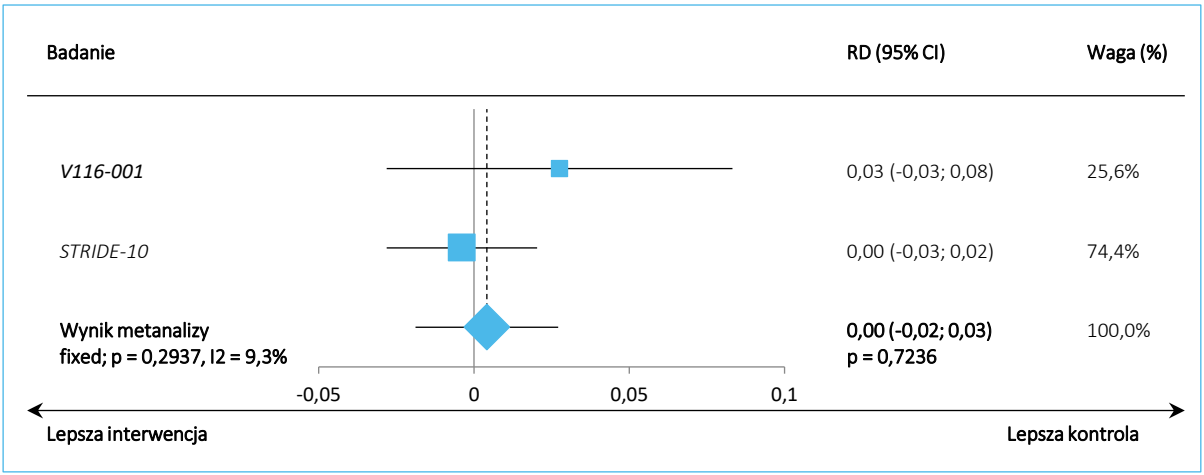
Wykres 95. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



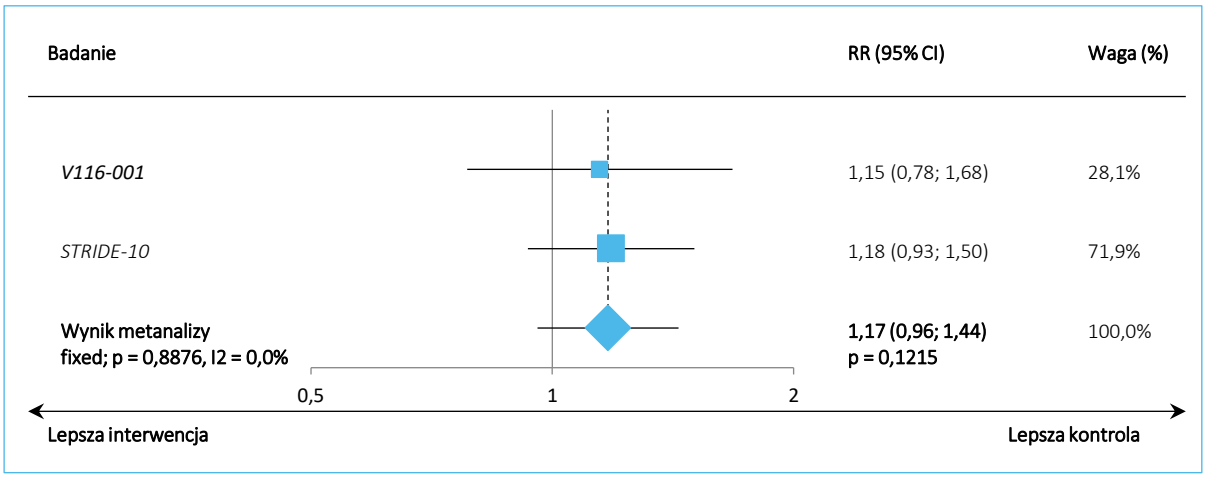
Wykres 96. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, ból mięśni – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



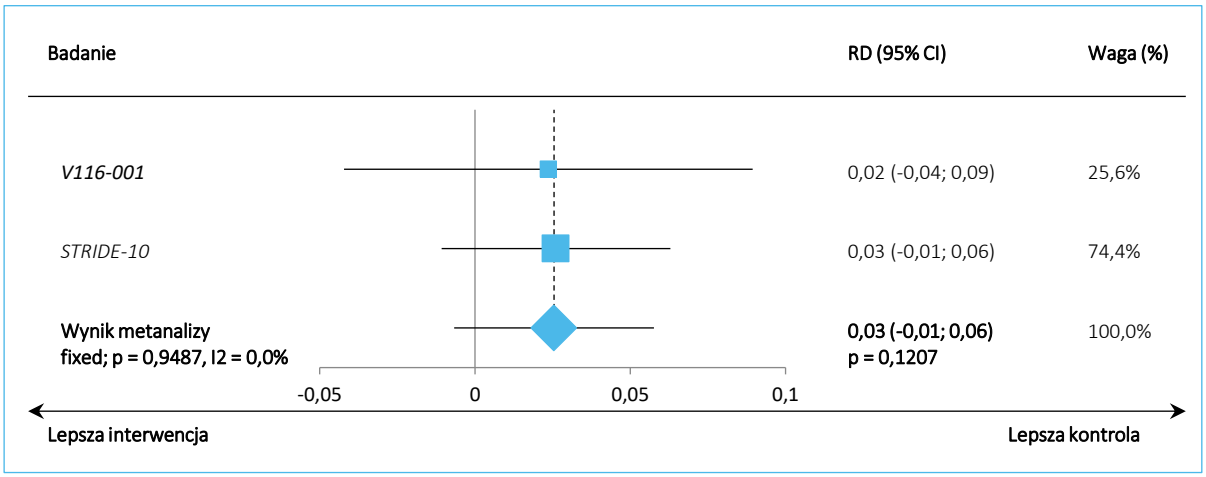
Wykres 97. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, ból mięśni – metaanaliza danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



Wykres 98. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, ból głowy – metaanaliza danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



Wykres 99. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, ból głowy – metaanaliza danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23).



13.3 Opis skal wykorzystanych w raporcie

13.3.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2024*).

Tabela 84. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a^. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.) 2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.) 2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.) 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
2.1b[&]. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odślepieniem danych do analizy?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.
Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.
^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;
& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 85. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 86. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	**2.2a.**	**2.3a.**	**2.4a.**	**2.5a.**	**-**
Obydwie N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.		**2.7a.**		-
T/PT		ND		Niskie
N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej		**Ocena w części drugiej**		-
Niskie		Niskie		Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie				Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części				Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 87. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 88. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 89. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 90. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

13.3.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 91. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
• Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?^
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

^ aby przyznać punkt za odpowiedź „tak", w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

13.3.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 92. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

13.3.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 93. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).

Dobór pacjentów
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik ▪ w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji* ▪ w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji* ▪ wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy ▪ brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik ▪ dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji* ▪ dobrani w inny sposób ▪ brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik? ▪ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)* ▪ ustrukturyzowany wywiad* ▪ spontaniczne raportowanie ▪ brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania ▪ tak* ▪ nie
Czynniki zakłócające
1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? ▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)* ▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ocena efektów zdrowotnych
1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny? ▪ tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby* ▪ łączenie rekordów (*rekord linkage*)* ▪ spontaniczne zgłoszenia pacjentów ▪ brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne? ▪ tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)* ▪ nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto? ▪ tak* ▪ niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania* ▪ odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania ▪ nie podano

Tabela 94. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za *Niewada 2011*).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- 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)*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- 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?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- 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?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- rożne odsetki w obu grupach lub brak opisu

13.3.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawanymi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak" lub „nie", dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. *„partial yes"*). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie".

Tabela 95. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (*Shea 2017*).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? *Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?*	–	• populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane) Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? *Did the report of the review contain an explicit statement that the review mehods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?*	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, *guide*), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla *partial yes* oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? *Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?*	–	W przeglądzie uwzględniono jedno z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenie zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? *Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?*	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z *partial yes* oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? *Did the review authors perform study selection in duplicate?*	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Capvaxive® **(21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom)**	w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65 r.ż. w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
		–	2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność (≥80%‡), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? *Did the review authors perform data extraction in duplicate?*		Spełniona jedna z poniższych: ≥2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa ≥0,80%‡
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? *Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?*	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? *Did the review authors describe the included studies in adequate detail?*	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (*studies design*)	Opisano wszystkie dla *partial yes* oraz wszystkie z poniższych^: szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (*study's setting*) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? *Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?*	**RCTs**	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (*unconcealed allocation*) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla *partial yes* oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (*selection bias*)	Ocena RoB jak dla *partial yes* oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? *Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?*	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? *If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?*		**RCTs**
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? *If meta-analysis was performer did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?*	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? *Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?*	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
			badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali każdą heterogeniczność zaobserwowaną w wynikach przeglądu? *Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?*	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? *If they performer quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigetion of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?*	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (*publication bias*) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? *Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?*	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;
‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa ≥0,80 wskazującego na dużą zgodność ;
^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;
RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) i *Mixed Methods Appraisal Tool* (MMAT), a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – ROBINS-I.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),

- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanego leczenia (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

13.4 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego, który spełniałby kryteria włączenia do niniejszego raportu.

13.5 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Platt 2023 Platt H, Omole T, Cardona J, Fraser NJ, Mularski RA, Andrews C, Daboul N, Gallagher N, Sapre A, Li J, Polis A, Fernsler D, Tamms G, Xu W, Murphy R, Skinner J, Joyce J, Musey L. Safety, tolerability, and immunogenicity of a 21-valent pneumococcal conjugate vaccine, V116, in healthy adults: phase 1/2, randomised, double-blind, active comparator-controlled, multicentre, US-based trial. Lancet Infect Dis 2023; 23(2):233-246. DOI:10.1016/S1473-3099(22)00526-6

Platt 2024 Platt HL, Bruno C, Buntinx E, Pelayo E, Garcia-Huidobro D, Barranco-Santana EA, Sjoberg F, Song JY, Grijalva CG, Orenstein WA, Morgan L, Fernsler D, Xu W, Waleed M, Li J, Buchwald UK. Safety, tolerability, and immunogenicity of an adult pneumococcal conjugate vaccine, V116 (STRIDE-3): a randomised, double-blind, active comparator controlled, international phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2024; 24(10):1141-1150. DOI:10.1016/S1473-3099(24)00344-X

Scott 2024 Scott P, Haranaka M, Choi JH, Stacey H, Dionne M, Greenberg D, Grijalva CG, Orenstein WA, Fernsler D, Gallagher N, Zeng T, Li J, Platt HL. A Phase 3 Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V116 in Pneumococcal Vaccine-Experienced Adults 50 Years of Age or Older (STRIDE-6). Clin Infect Dis 2024; 79(6):1366-1374. DOI:10.1093/cid/ciae383

Jotterand 2025 Jotterand V, Jagannath V, Accini Diaz A, et al. A Phase 3 Randomized Trial Investigating the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V116, an Adult-Specifc Pneumococcal Vaccine, Compared with PPSV23, in Adults ≥50 Years of Age (STRIDE-10). Vaccines 2025, 13(4), 341; doi.org/10.3390/vaccines13040341

GVD 2024 V116 for the prevention of pneumococcal disease in adults. Global Value Dossier. Date last updated: 16 August 2024. Dostarczone przez Wnioskodawcę.

EPAR 2025 Assessment report. Capvaxive Common name: Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (21-valent). Procedure No. EMEA/H/C/006267/0000. Dostępne pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/capvaxive. Data ostatniego dostępu: 29.04.2025.

www.clinicaltrials.gov Dane dotyczące badań *V116-001*, *STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* z następujących podstron strony *www.clinicaltrials.gov*:

- https://clinicaltrials.gov/study/NCT04168190
- https://clinicaltrials.gov/study/NCT05425732
- https://clinicaltrials.gov/study/NCT05526716
- https://clinicaltrials.gov/study/NCT05420961
- https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633992
- https://clinicaltrials.gov/study/NCT05569954
- https://clinicaltrials.gov/study/NCT05393037

13.6 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Haranaka M, Yono M, Kishino H, Igarashi R, Oshima N, Sawata M, Platt HL. Safety, tolerability, and immunogenicity of a 21-valent pneumococcal conjugate vaccine, V116, in Japanese healthy adults: A Phase I study. Hum Vaccin Immunother 2023; 19(2):2228162. DOI:10.1080/21645515.2023.2228162	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT 1 fazy V116-002, NCT04665050 porównujące szczepionki V116 vs PPSV23 [PNEUMOVAX™23], do którego włączano zdrowych dorosłych Japończyków w wieku ≥20 lat; uczestnicy byli stratyfikowani wg grupy wiekowej (20-64 lata i ≥65 lat), ale w publikacji nie przedstawiono wyników w podziale na takie podgrupy (wynik łącznie dla całej włączonej populacji)

King LM, Andrejko KL, Kobayashi M, Xing W, Cohen AL, Lewnard JA. Acute respiratory infections due to antibiotic-nonsusceptible Streptococcus pneumoniae in United States adults. medRxiv 2025. DOI:10.1101/2025.04.04.25325277	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena bezpieczeństwa szczepionek PCV15, PCV20 i PCV21, ale bez przedstawienia oddzielnych wyników dla populacji docelowej niniejszego raportu w podziale na poszczególne wymienione szczepionki
Scott P, Ukkonen B, Caraco Y, Perez SN, Alpizar SA, Cardona JF, Greenberg D, Grijalva CG, Orenstein W, Wiedmann RT, Fernsler D, Cheon K, Li J, Platt HL. A phase 3, randomized trial to evaluate lot-to-lot consistency of V116, an adult-specific pneumococcal conjugate vaccine (STRIDE-4). Med 2025:100748. DOI:10.1016/j.medj.2025.100748	Nieodpowiednia populacja - badanie RCT STRIDE-4 (NCT05464420) przedstawiające porównanie V116 z PPSV23 u osób w wieku 18-49 lat; populację docelową raportu stanowiły osoby powyżej 65 roku życia
Serrano-Mayorga CC, Ibáñez-Prada ED, Restrepo-Martínez JM, Garcia-Gallo E, Duque S, Severiche-Bueno DF, Severiche-Bueno DF, Gomez S, Vargas H, Reyes LF. The potential impact of PCV-13, PCV-15 and PCV-20 vaccines in Colombia. Vaccine 2024; 42(7):1435-1439. DOI:10.1016/j.vaccine.2024.01.086	Nieodpowiedni rodzaj badania - retrospektywne badanie obserwacyjno-opisowe prowadzone w Bogocie (Kolumbia) z wykorzystaniem programu nadzoru zdrowia publicznego nad pacjentami hospitalizowanymi ze zdiagnozowaną inwazyjną chorobą pneumokokową (IPD) opracowanego przez Sekretarza ds. Zdrowia Okręgu Bogoty w latach 2015-2019; w badaniu izolaty pneumokoków uzyskano z posiewów krwi, płynu mózgowo-rdzeniowego, wysięku opłucnowego lub innych jałowych miejsc ciała, które następnie wysłano do Narodowego Instytutu Zdrowia (NHI) i oznaczono serotyp, następnie izolaty pneumokokowe pogrupowano na podstawie serotypów aktualnie dostępnych szczepionek przeciw pneumokokowych; celem badania było dostarczenie informacji o tym, która szczepionka przeciw pneumokokom teoretycznie obejmowałaby większość serotypów i mogłaby być najbardziej odpowiednia do wdrożenia w tym kraju
Sharomi O, de Lepper M, Mihm-Sippel S, Reuter T, Solleder C, Meleleo G, Malik TM, Bakker KM, Oidtman RJ. Epidemiological Impact of Increasing Vaccination Coverage Rate and Re-Vaccination on Pneumococcal Disease in Older Adults in Germany. Vaccines (Basel) 2025; 13(5). DOI:10.3390/vaccines13050475	Brak poszukiwanych punktów końcowych - celem badania nie była ocena skuteczności, immunogenności ani bezpieczeństwa; celem badania była ocena wpływu zastąpienia szczepionki PPSV23 za pomocą szczepionek PCV20 i PCV21 na występowania choroby pneumokokowej u starszych osób (≥60 lat) z populacji Niemiec i ze zwiększonym ryzykiem chorób płuc, w badaniu wykorzystano model transmisji specyficzny dla wieku i serotypu (*age- and serotype-specific transmission model*)

13.7 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego, który spełniałby kryteria włączenia do niniejszego raportu.

13.8 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Capvaxive - A 21-valent pneumococcal conjugate vaccine. Med Lett Drugs Ther 2024; 66(1713):161-163. DOI:10.58347/tml.2024.1713a	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat 21-walentnej szczepionki przeciwko pneumokokom (Capvaxive); nie przedstawiono informacji, które pozwoliłyby zakwalifikować to opracowanie jako przegląd systematyczny
Morimoto K, Masuda S. Pneumococcal vaccines for prevention of adult pneumonia. Respir Investig 2025; 63(1):96-101. DOI:10.1016/j.resinv.2024.12.007	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat szczepień przeciwko pneumokokom, stosowanym w celu zapobiegania zapaleniu płuc wywołanemu u dorosłych przez pneumokoki; nie przedstawiono informacji, które pozwoliłyby zakwalifikować to opracowanie jako przegląd systematyczny

13.9 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 26.06.2025 roku.

Tabela 96. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	V116[all]	35
2	capvaxive[all]	8
3	pcv21[all]	33
4	"21 valent" AND pneumococcal vaccine	29
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	71

Tabela 97. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	v116 AND [embase]/lim	157
2	capvaxive AND [embase]/lim	7
3	pcv21 AND [embase]/lim	56
4	'21 valent' AND pneumococcal AND vaccine AND [embase]/lim	38
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	214

Tabela 98. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	V116	29
2	CAPVAXIVE	0
3	pcv21	8
4	"21 valent" AND pneumococcal vaccine	21
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	37

13.10 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 99. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *V116-001*.

V116-001 (NCT04168190, publikacja *Platt 2023* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT04168190, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie *non-inferiority* i *superiority* III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, z aktywną kontrolą, w układzie równoległym		
Zaślepienie	Tak, podwójne		
Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	18 ośrodków (USA)	**Sponsor**	*Merck Sharp & Dohme LLC*
Okres obserwacji	30 dni dla oceny immunogenności oraz 5 dni dla oceny przewidywanych AEs i 6 miesięcy dla oceny ciężkich AEs związanych z podaną szczepionką oraz zgonów		
Analiza statystyczna	W przypadku ciągłych punktów końcowych 95% CI uzyskano przez potęgowanie CI średniej wartości logarytmu naturalnego na podstawie rozkładu t. W przypadku punktów końcowych dychotomicznych 95% CI oparto na dokładnej metodzie dwumianowej zaproponowanej przez Cloppera i Pearsona		
Punkty końcowe	▪ Główny: o Wykazanie, że szczepionka V116 ma niegorszą immunogenność (kryterium *non-inferiority*) niż PPSV23 pod względem oceny GMT w tekście OPA dla serotypów podobnych w analizowanych szczepionkach i lepszą immunogenność (kryterium *superiority*) pod względem oceny GMT w teście OPA dla serotypów występujących tylko w szczepionce V116 ▪ Drugorzędowe: o Wykazanie, że szczepionka V116 ma niegorszą immunogenność (kryterium *non-inferiority*) niż PPSV23 pod względem oceny GMC dla serotypów podobnych w analizowanych szczepionkach i lepszą immunogenność (kryterium *superiority*) pod względem oceny GMC dla serotypów występujących tylko w szczepionce V116 o Analiza średniej geometrycznej zakresu wzrostu (GMFR) dla GMT i GMC o Odsetek chorych z ≥4-krotnym wzrostem odpowiedzi OPA i IgG ▪ Eksploracyjne: o Ocena odpowiedzi immunologicznej dla serotypu 6C i 15B na podstawie oczekiwania krzyżowej odpowiedzi w serotypie 6A i 15C		
Interwencja i komparatory			
V116: 21-walentna szczepionka PCV, której każda dawka zawiera polisacharydy otoczkowe następujących serotypów pneumokoków: 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19A, 20, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F i 35B – wszystkie skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM197; pojedyncza dawka domięśniowego podania zawierała 4 µg każdego serotypu w 1 ml **PPSV23**: Pneumovax™23: 23-walentna szczepionka polisacharydowa, której każda dawka zawiera polisacharydy otoczkowe następujących serotypów pneumokoków: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F i 33F (dawka 25 µg każdego serotypu w 0,5 ml)			
Populacja			
Kryteria włączenia	▪ Wiek ≥50 lat ▪ Wszelkie przewlekłe schorzenia podstawowe musiały być stabilne w ocenie badacza ▪ Świadoma zgoda na udział w badaniu ▪ Mężczyźni musieli stosować środki antykoncepcyjne, zgodnie z miejscowymi przepisami dotyczącymi metod antykoncepcji dla osób uczestniczących w badaniach klinicznych ▪ Mężczyźni musieli zaakceptować następujące warunki w trakcie okresu zastosowania szczepionki i przez ≥3 miesiące po ostatniej dawce: o powstrzymanie się od oddawania nasienia		

V116-001 (NCT04168190, publikacja *Platt 2023* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT04168190, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)	
	○ powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych jako preferowanego i zwykłego stylu życia (abstynencja długoterminowa i trwała) i zgodzą się pozostać abstynentami lub zgoda na stosowanie środków antykoncepcyjnych, chyba, że potwierdzono u nich azoospermię (wazektomia lub wtórna przyczyna medyczna); zgoda ta obejmowała stosowanie męskiej prezerwatywy, a w przypadku partnerki z potencjałem rozrodczym, która nie jest w ciąży, musiała ona stosować dodatkową metodę antykoncepcji; co więcej mężczyźni, których partnerka jest w ciąży lub karmi piersią, musieli zgodzić się na zachowanie abstynencji od stosunku penisowo-waginalnego lub stosowanie męskiej prezerwatywy podczas każdej penetracji penisowo-pochwowej; ▪ Także w przypadku kobiet stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno być zgodne z miejscowymi przepisami dotyczącymi metod antykoncepcji dla osób uczestniczących w badaniach klinicznych ○ uczestniczka badania nie może być w ciąży ani karmić piersią oraz musi spełniać ≥1 z poniższych warunków: ✓ nie ma potencjału rozrodczego ✓ jest w wieku rozrodczym i stosuje skuteczną metodę antykoncepcji (ze wskaźnikiem niepowodzenia < 1%) bądź powstrzymuje się od stosunków heteroseksualnych jako preferowanego i zwykłego stylu życia (abstynencja długoterminowa i trwała) w trakcie okresu zastosowania szczepionki i przez ≥6 miesięcy po ostatniej dawce; badacz powinien ocenić potencjalne ryzyko niepowodzenia metod antykoncepcji w związku z pierwszą dawką interwencji stosowanej w badaniu ▪ kobiety w wieku rozrodczym musiały mieć ujemny wynik wysoce czułego testu ciążowego (moczu lub surowicy) w ciągu 24 godzin przed pierwszą dawką szczepionki; jeśli nie można potwierdzić ujemnego wyniku testu ciążowego z moczu, wymagany jest test z surowicy – w przypadku wyniku dodatniego następuje wykluczenie z badania
Kryteria wykluczenia	▪ Inwazyjna choroba pneumokokowa w wywiadzie (dodatni wynik posiewu krwi, dodatni wynik posiewu płynu mózgowo-rdzeniowego lub dodatni wyniku posiewu w innym jałowym miejscu) bądź inna choroba pneumokokowa w wywiadzie z dodatnim wynikiem posiewu w ciągu 3 lat od 1 wizyty ▪ Nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom, PCV lub jakiejkolwiek szczepionki zawierającej toksoid błoniczy ▪ Znane lub podejrzewane upośledzenie funkcji immunologicznej, w tym, ale nie wyłącznie, wrodzony lub nabyty niedobór odporności, udokumentowane zakażenie wirusem HIV, czynnościowy lub anatomiczny brak śledziony bądź historia choroby autoimmunologicznej ▪ Zaburzenia krzepnięcia, które są przeciwwskazaniem do szczepienia domięśniowego ▪ Gorączka (zdefiniowaną jako temperatura w jamie ustnej lub bębenku ≥38,0°C) lub temperatura skroniowa bądź pachowa ≥37,4°C lub otrzymanie antybiotykoterapii z powodu jakiejkolwiek ostrej choroby występującej w ciągu 72 godzin przed otrzymaniem badanej szczepionki (wizyta w 1. dniu może zostać przełożona tak, aby to kryterium wykluczenia nie zostało spełnione) ▪ Choroba nowotworowa, w której następuje progresja lub wymaga ona aktywnego leczenia w ciągu 3 lat przed wyrażeniem świadomej zgody na udział w badaniu (chorzy z rakiem podstawnokomórkowym skóry, płaskonabłonkowym skóry lub rakiem *in* situ [np. rak piersi czy rak szyjki macicy], którzy przeszli potencjalnie leczniczą terapię, nie byli wykluczani) ▪ Otrzymanie jakiejkolwiek szczepionki przeciw pneumokokom lub planowanie jej otrzymania podczas badania, poza protokołem ▪ Otrzymywanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów (odpowiednik prednizonu w dawce ≥20 mg/dzień) przez ≥14 dni i nie ukończenie takiej terapii ≤ 30 dni przed szczepieniem wykonanym w ramach badania (wizyta w 1. dniu może zostać przełożona tak, aby to kryterium wykluczenia nie zostało spełnione) ▪ Otrzymywanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów przekraczających fizjologiczne dawki zastępcze (około 5 mg/dzień ekwiwalentu prednizonu) począwszy od 14 dni przed szczepieniem w ramach badania (dozwolone były sterydy miejscowe, okulistyczne, dostawowe lub podawane do tkanek miękkich [np. kaletki maziowej czy ścięgna], jak i wziewne/podawane w nebulizacji) (wizyta w 1. dniu może zostać przełożona tak, aby to kryterium wykluczenia nie zostało spełnione) ▪ Aktualne otrzymywanie terapii immunosupresyjnej, w tym chemioterapii w leczeniu nowotworów lub innych schorzeń oraz interwencje związane z przeszczepem narządów lub szpiku kostnego bądź chorobą autoimmunologiczną ▪ Otrzymanie jakiekolwiek inaktywowanej (*non-live*) szczepionki w ciągu 14 dni przed badanym szczepieniem lub planowanie otrzymania takiego szczepienia w ciągu 30 dni od podania badanej szczepionki;

Capvaxive® **(21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom)**	w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65 r.ż. w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*

V116-001 (NCT04168190, publikacja *Platt 2023* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT04168190, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)

wyjątek stanowi inaktywowana szczepionka przeciw grypie, która musi zostać podana na ≥7 dni przed lub ≥15 dni po otrzymaniu badanej szczepionki (wizyta w 1. dniu może zostać przełożona tak, aby to kryterium wykluczenia nie zostało spełnione)
- Otrzymanie jakiejkolwiek żywej szczepionki na 30 dni przed i 30 dni po analizowanym w badaniu szczepieniu (wizyta w 1. dniu może zostać przełożona tak, aby to kryterium wykluczenia nie zostało spełnione)
- Otrzymanie przetoczenia krwi lub produktów krwiopochodnych, w tym immunoglobuliny, począwszy od 6 miesięcy przed analizowanym szczepieniem lub w ciągu 30 dni od jego wykonania – autologiczne przetoczenia krwi nie są uznawane za czynnik wykluczający
- Dodatni wynik testu ciążowego z moczu lub krwi u kobiet w wieku rozrodczym przed szczepieniem w dniu 1.
- Aktualne uczestnictwo lub uczestniczenie w interwencyjnym badaniu klinicznym w ciągu 2 miesięcy przed analizowaną próbą
- Istotne uzależnienie od narkotyków lub alkoholu w wywiadzie, które w ocenie badacza mogłoby przeszkadzać realizację protokołu badania
- Aktualny lub występujący w wywiadzie stan, terapia, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych bądź inne okoliczności, które mogłyby zakłócić wyniki próby lub udział w niej
- Posiadanie członka rodziny (np. małżonka, rodzica/opiekuna prawnego, rodzeństwa lub dziecka), który jest pracownikiem ośrodka badawczego bądź sponsora bezpośrednio zaangażowanego w badanie

Charakterystyka populacji^	Mężczyźni, n (%)	Średnia (SD) [lata]	Rasa biała	Hiszpanie lub Latynosi	Przewlekła choroba płuc
V116 (N = 254)	112 (44%)	61,3 (7,0)	224 (88%)	107 (42%)	bd.
PPSV23 (N = 254)	115 (45%)	61,3 (7,3)	218 (86%)	106 (42%)	bd.
Wyjściowe różnice między grupami			Brak.		

	Skryning	Randomizacja	Grupa	Otrzymanie szczepienia	Ukończenie badania	Populacja oceny immunogenności	Populacja analizy bezpieczeństwa
Przepływ pacjentów	527	**510:** V116: 254 PPSV23: 256	V116	254 (100%)	244 (96,1%*)	252 (dzień 1., 99,2%*) i 240 (dzień 30., 94,5%*)	254 (100%)
			PPSV23	254 (99,2%*)	247 (96,5%*)	254 (dzień 1., 99,2%*) i 239 (dzień 30., 93,4%*)	254 (99,2%*)

Najważniejsze wyniki

Analiza immunogenności (V116 vs PPSV23)

Serotyp	GMT 30 V116	GMT 30 PPSV23	GMTR 30 V116/PPSV23 (95% CI)
Populacja ogółem			
Serotypy podobne V116 i PPSV23			

V116-001 (NCT04168190, publikacja *Platt 2023* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT04168190, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)			
3	226,3 (bd.)	226,2 (bd.)	1,00 (0,82; 1,22)
7F	3535,4 (bd.)	2906,8 (bd.)	1,22 (0,95; 1,56)
8	1504,7 (bd.)	1526,8 (bd.)	0,99 (0,80; 1,21)
9N	10327,2 (bd.)	9106,3 (bd.)	1,13 (0,87; 1,47)
10A	6062,2 (bd.)	5092,1 (bd.)	1,19 (0,93; 1,52)
11A	2840,4 (bd.)	1252,3 (bd.)	2,27 (1,78; 2,90)
12F	2549,5 (bd.)	991,1 (bd.)	2,57 (1,86; 3,55)
17F	18394,1 (bd.)	11249,9 (bd.)	1,64 (1,24; 2,16)
19A	2388,1 (bd.)	2116,1 (bd.)	1,13 (0,90; 1,41)
20	9305,3 (bd.)	5068,0 (bd.)	1,84 (1,43; 2,36)
22F	8213,6 (bd.)	5192,2 (bd.)	1,58 (1,16; 2,16)
33F	28129,2 (bd.)	29974,6 (bd.)	0,94 (0,71; 1,24)
Serotypy unikatowe dla V116			
6A	2757,6 (bd.)	457,0 (bd.)	6,03 (4,23; 8,62)
15A	11640,0 (bd.)	1711,0 (bd.)	6,80 (5,37; 8,62)
15C	12611,8 (bd.)	4200,7 (bd.)	3,00 (2,31; 3,90)
16F	9820,7 (bd.)	539,2 (bd.)	18,21 (12,98; 25,57)
23A	11554,5 (bd.)	593,9 (bd.)	19,45 (12,87; 29,40)
23B	3137,2 (bd.)	105,0 (bd.)	29,88 (20,72; 43,09)
24F	7640,8 (bd.)	238,7 (bd.)	32,02 (22,83; 44,89)

V116-001 (NCT04168190, publikacja *Platt 2023* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT04168190, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)			
31	4462,0 (bd.)	127,8 (bd.)	34,90 (24,25; 50,23)
35B	15704,7 (bd.)	1745,2 (bd.)	9,00 (7,19; 11,26)
Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał w OPA			
Serotyp	**V116 n/N, % (95% CI)**	**PPSV23 n/N, % (95% CI)**	**Różnica punktów procentowych (V116-PPSV23 (95% CI), p jednostronne**
Serotypy podobne V116 i PPSV23			
3	178/238, 74,8% (68,8; 80,2)	178/235, 75,7% (69,7%; 81,1%)	nd.
7F	175/236, 74,2% (68,1%; 79,6%)	181/235, 77,0% (71,1%; 82,2%)	
8	190/235, 80,9% (75,2%; 85,7%)	200/234, 85,5% (80,3%; 89,7%)	
9N	180/233, 77,3% (71,3%; 82,5%)	182/229, 79,5% (73,7%; 84,5%)	
10A	109/182, 59,9% (52,4%; 67,1%)	96/174, 55,2% (47,5%; 62,7%)	
11A	191/238, 80,3% (74,6%; 85,1%)	144/229, 62,9% (56,3%; 69,2%)	
12F	193/214, 90,2% (85,4%; 93,8%)	184/222, 82,9% (77,3%; 87,6%)	
17F	202/237, 85,2% (80,1%; 89,5%)	186/230, 80,9% (75,2%; 85,7%)	
19A	158/236, 66,9% (60,6%; 72,9%)	157/234, 67,1% (60,7%; 73,1%)	
20	199/238, 83,6% (78,3%; 88,1%)	163/235, 69,4% (63,0%; 75,2%)	
22F	191/235, 81,3% (75,7%; 86,1%)	184/232, 79,3% (73,5%; 84,3%)	
33F	160/234, 68,4% (62,0%, 74,3%)	171/226, 75,7% (69,5%, 81,1%)	
Serotypy unikatowe dla V116			
6A	198/238, 83,2% (77,8%; 87,7%)	137/233, 58,8% (52,2%; 65,2%)	24,4*

V116-001 (NCT04168190, publikacja *Platt 2023* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT04168190, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)			
15A	187/216, 86,6% (81,3%; 90,8%)	83/211, 39,3% (32,7%; 46,3%)	47,3*
15C	200/226, 88,5% (83,6%; 92,3%)	154/217, 71,0% (64,4%; 76,9%)	17,5*
16F	193/226, 85,4% (80,1%; 89,7%)	65/215, 30,2% (24,2%; 36,8%)	55,2*
23A	196/210, 93,3% (89,1%; 96,3%)	96/197, 48,7% (41,6%, 55,9%)	44,6*
23B	201/230, 87,4% (82,4%; 91,4%)	92/228, 40,4% (33,9%; 47,0%)	47,0*
24F	183/221, 82,8% (77,2%; 87,5%)	31/203, 15,3% (10,6%; 21,0%)	67,5*
31	187/216, 86,6% (81,3%; 90,8%)	63/209, 30,1% (24,0%; 36,9%)	56,5*
35B	167/228, 73,2% (67,0%; 78,9%)	25/221, 11,3% (7,5%; 16,2%)	61,9*

Analiza bezpieczeństwa (V116 vs PPSV23)

Rodzaj AE	V116	PPSV23
Jakiekolwiek AEs	169/254 (67%)	151/254 (59%)
Jakiekolwiek AEs związane z podaną szczepionką	157/254 (62%)	129/254 (51%)
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji	bd.	bd.
Ból	118/254 (46%)	96/254 (38%)
Obrzęk	28/254 (11%)	20/254 (8%)
Rumień	22/254 (9%)	17/254 (7%)
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe	bd.	bd.
Zmęczenie	49/254 (19%)	31/254 (12%)
Ból głowy	43/254 (17%)	34/254 (13%)
Ból mięśni	28/254 (11%)	24/254 (9%)
Ból stawów	11/254 (4%)	11/254 (4%)
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane	4/254 (2%)	3/254 (1%)
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane związane z podaną szczepionką	0/254 (0%)	0/254 (0%)
Zgony	1/254 (< 1%)	0/254 (0%)

V116-001 (NCT04168190, publikacja *Platt 2023* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT04168190, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)
Uwagi
▪ Z publikacji uwzględniono tylko badanie II fazy, w którym włączono pacjentów w wieku ≥50 lat ▪ Randomizacja blokowa przeprowadzana centralnie w stosunku 1:1 z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi, w opisywanej fazie badania przyjęto za rozmiar bloku 4 ▪ Czynniki stratyfikacji: wiek (50-64 lat, 65-74 lat i ≥75 lat) ▪ Zaślepienie podwójne – szczepionki były wydawane i podawane przez niezaślepiony personel, który nie brał udziału w późniejszej ocenie pacjentów

Tabela 100. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *STRIDE-3*.

STRIDE-3 (NCT05425732, publikacja *Platt 2024* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT05425732, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie *non-inferiority* i *superiority* III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, z aktywną kontrolą, w układzie równoległym		
Zaślepienie	Tak, podwójne		
Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	112 ośrodków w 11 krajach	**Sponsor**	*Merck Sharp & Dohme LLC*
Okres obserwacji	30 dni dla oceny immunogenności oraz 5 dni dla oceny przewidywanych AEs i 6 miesięcy dla oceny ciężkich AEs związanych z podaną szczepionką		
Analiza statystyczna	Kryteria statystycznego testowania dla nie-gorszej i lepszej immunogenności wybrano na podstawie precedensu regulacyjnego dotyczącego porównywania stężeń przeciwciał po szczepieniu między dopuszczonymi i badanymi jeszcze szczepionkami PCV		
Punkty końcowe	▪ Główny: o Wykazanie, że szczepionka V116 ma niegorszą immunogenność (kryterium *non-inferiority*) niż PCV20 pod względem oceny GMT w tekście OPA dla serotypów podobnych w analizowanych szczepionkach i lepszą immunogenność (kryterium *superiority*) pod względem oceny GMT w teście OPA dla serotypów występujących tylko w szczepionce V116, jak i pod względem odsetka chorych z ≥4-krotnym wzrostem odpowiedzi OPA dla serotypów występujących tylko w szczepionce V116 ▪ Drugorzędowe: o Oceny GMC dla serotypów podobnych w analizowanych szczepionkach i dla serotypów występujących tylko w szczepionce V116 Analiza średniej geometrycznej zakresu wzrostu (GMFR) dla GMT i GMC o Odsetek chorych z ≥4-krotnym wzrostem odpowiedzi OPA (serotypy podobne dla obu szczepionek) i IgG (oba rodzaje serotypów) o Ocena odpowiedzi immunologicznej dla serotypu 6C i 15B na podstawie oczekiwania krzyżowej odpowiedzi w serotypie 6A i 15C		
Interwencja i komparatory			
V116: 21-walentna szczepionka PCV, której każda dawka zawiera polisacharydy otoczkowe następujących serotypów pneumokoków: 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19A, 20, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F i 35B – [redacted] **PCV20**: Prevnar 20™ / APEXXNAR™: 20-walentna szczepionka PCV (*Wyeth Pharmaceutical*), której każda dawka zawiera polisacharydy otoczkowe następujących serotypów pneumokoków: 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F; w jednej dawce 0,5 ml zawarte było 2,2 µg każdego z serotypów, z wyjątkiem 6B, którego podawano 4,4 µg		

Capvaxive® (21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom)	w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65 r.ż. w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*

STRIDE-3 (NCT05425732, publikacja *Platt 2024* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT05425732, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)	
Populacja	
Kryteria włączenia	▪ Wiek ≥18 lat ▪ Wszelkie przewlekłe schorzenia podstawowe musiały być stabilne w ocenie badacza ▪ Świadoma zgoda na udział w badaniu ▪ Uczestniczka badania nie może być w ciąży ani karmić piersią oraz musi spełniać ≥1 z poniższych warunków: o nie ma potencjału rozrodczego o jest w wieku rozrodczym i stosuje akceptowalną metodę antykoncepcji bądź powstrzymuje się od stosunków heteroseksualnych jako preferowanego i zwykłego stylu życia (abstynencja długoterminowa i trwała); badacz powinien ocenić potencjalne ryzyko niepowodzenia metod antykoncepcji w związku z pierwszą dawką interwencji stosowanej w badaniu; stosowanie środków antykoncepcyjnych przez kobiety powinno być zgodne z miejscowymi przepisami dotyczącymi metod antykoncepcji dla osób uczestniczących w badaniach klinicznych o ujemny wynik wysoce czułego testu ciążowego (moczu lub surowicy) w ciągu 24 godzin przed pierwszą dawką szczepionki; jeśli nie można potwierdzić ujemnego wyniku testu ciążowego z moczu, wymagany jest test z surowicy – w przypadku wyniku dodatniego następuje wykluczenie z badania ▪ posiadanie historii medycznej, menstruacyjnej i niedawnej aktywności seksualnej, która została oceniona przez badacza w celu zmniejszenia szansy na włączenie do badania kobiety we wczesnej niewykrytej ciąży
Kryteria wykluczenia	▪ Inwazyjna choroba pneumokokowa w wywiadzie (dodatni wynik posiewu krwi, dodatni wynik posiewu płynu mózgowo-rdzeniowego lub dodatni wyniku posiewu w innym jałowym miejscu) bądź inna choroba pneumokokowa w wywiadzie z dodatnim wynikiem posiewu w ciągu 3 lat od 1 wizyty ▪ Nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki V116 lub PCV20, w tym taksoid błoniczy ▪ Znane lub podejrzewane upośledzenie funkcji immunologicznej, w tym, ale nie wyłącznie, wrodzony lub nabyty niedobór odporności, udokumentowane zakażenie wirusem HIV, czynnościowy lub anatomiczny brak śledziony bądź historia choroby autoimmunologicznej ▪ Zaburzenia krzepnięcia, które są przeciwwskazaniem do szczepienia domięśniowego ▪ Gorączka (zdefiniowaną jako temperatura w jamie ustnej lub bębenku ≥38,0°C) lub temperatura skroniowa bądź pachowa ≥37,4°C lub otrzymanie antybiotykoterapii z powodu jakiejkolwiek ostrej choroby występującej w ciągu 72 godzin przed otrzymaniem badanej szczepionki (wizyta w 1. dniu może zostać przełożona tak, aby to kryterium wykluczenia nie zostało spełnione) ▪ Choroba nowotworowa, w której następuje progresja lub wymaga ona aktywnego leczenia w ciągu 3 lat przed wyrażeniem świadomej zgody na udział w badaniu (chorzy z rakiem podstawnokomórkowym skóry, płaskonabłonkowym skóry lub rakiem *in* situ [np. rak piersi czy rak szyjki macicy], którzy przeszli potencjalnie leczniczą terapię, nie byli wykluczani) ▪ Otrzymanie jakiejkolwiek szczepionki przeciw pneumokokom lub planowanie jej otrzymania podczas badania, poza protokołem; wyjątkiem były szczepienia w dzieciństwie, przed 5. rokiem życia ▪ Otrzymywanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów (odpowiednik prednizonu w dawce ≥20 mg/dzień) przez ≥14 dni i nie ukończenie takiej terapii ≤ 14 dni przed szczepieniem wykonanym w ramach badania (otrzymywanie fizjologicznych dawek (około 5 mg/dzień ekwiwalentu prednizonu) sterydów miejscowych, okulistycznych, dostawowych lub podawanych do tkanek miękkich [np. kaletki maziowej czy ścięgna], jak i wziewnych/podawanych w nebulizacji było dozwolone ▪ Aktualne otrzymywanie terapii immunosupresyjnej, w tym chemioterapii w leczeniu nowotworów lub innych schorzeń oraz interwencje związane z przeszczepem narządów lub szpiku kostnego bądź chorobą autoimmunologiczną ▪ Otrzymanie jakiekolwiek inaktywowanej (*non-live*) szczepionki w ciągu 14 dni przed badanym szczepieniem lub planowanie otrzymania takiego szczepienia w ciągu 30 dni od podania badanej szczepionki (dopuszczone były inaktywowane szczepionki przeciw grypie i SARS-CoV2, które mogły być podane na ≥7 dni przed lub ≥15 dni po otrzymaniu badanej szczepionki) ▪ Otrzymanie jakiejkolwiek żywej szczepionki na 30 dni przed i 30 dni po analizowanym w badaniu szczepieniu

STRIDE-3 (NCT05425732, publikacja *Platt 2024* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT05425732, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)

- Otrzymanie przetoczenia krwi lub produktów krwiopochodnych, w tym immunoglobuliny, począwszy od 6 miesięcy przed analizowanym szczepieniem lub w ciągu 30 dni od jego wykonania – autologiczne przetoczenia krwi nie są uznawane za czynnik wykluczający
- Aktualne uczestnictwo lub uczestniczenie w interwencyjnym badaniu klinicznym w ciągu 2 miesięcy przed analizowaną próbą
- Istotne uzależnienie od narkotyków lub alkoholu w wywiadzie, które w ocenie badacza mogłoby przeszkadzać realizację protokołu badania
- Aktualny lub występujący w wywiadzie stan, terapia, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych bądź inne okoliczności, które mogłyby zakłócić wyniki próby lub udział w niej
- Posiadanie członka rodziny (np. małżonka, rodzica/opiekuna prawnego, rodzeństwa lub dziecka), który jest pracownikiem ośrodka badawczego bądź sponsora bezpośrednio zaangażowanego w badanie

Charakterystyka populacji^	Mężczyźni, n (%)	Mediana (IQR) [lata]	Rasa biała	Hiszpanie lub Latynosi	Przewlekła choroba płuc
V116 (N = 1179)	492 (41,7%)	[redacted]	867 (73,5%)	259 (22,0%)	135 (11,5%)
PCV20 (N = 1177)	507 (43,1%)	[redacted]	844 (71,7%)	242 (20,6%)	131 (11,1%)
Wyjściowe różnice między grupami			Brak.		

	Skryning	Randomizacja	Grupa	Otrzymanie szczepienia	Ukończenie badania	Populacja oceny immunogenności	Populacja analizy bezpieczeństwa
Przepływ chorych (kohorta 1)	2754	**2362:** V116: 1181 PCV20: 1181	V116	1179 (99,8%*)	1160 (98,2%*)	1149 (dzień 1., 97,3%*) i 1093 (dzień 30., 92,5%*)	1177 (99,7%*)
			PCV20	1177 (99,7%*)	1152 (97,5%*)	1151 (dzień 1., 97,5%*) i 1077 (dzień 30., 91,2%*)	1175 (99,5%*)

Najważniejsze wyniki

Analiza immunogenności

Serotyp	GMT 30 V116	GMT 30 PCV20	GMTR 30 V116/PCV20 (95% CI)
Populacja ogółem			
Serotypy podobne V116 i PCV20			
3	274,0 (N=1154)	176,7 (N=1161)	1,55 (1,40; 1,72)
6A	2302,0 (N=1148)	2972,5 (N=1153)	0,77 (0,68; 0,88)
7F	3637,4 (N=1152)	3429,9 (N=1158)	1,06 (0,95; 1,18)

STRIDE-3 (NCT05425732, publikacja *Platt 2024* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT05425732, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)			
8	2501,3 (N=1155)	1811,1 (N=1158)	1,38 (1,25; 1,53)
10A	3893,4 (N=1161)	4678,0 (N=1159)	0,83 (0,75; 0,93)
11A	3232,6 (N=1145)	2092,8 (N=1150)	1,54 (1,39; 1,72)
12F	2641,2 (N=1160)	2499,6 (N=1161)	1,06 (0,92; 1,21)
19A	2136,1 (N=1159)	2817,8 (N=1162)	0,76 (0,69; 0,84)
22F	3874,5 (N=1147)	4770,1 (N=1154)	0,81 (0,72; 0,92)
33F	13558,9 (N=1154)	11742,1 (N=1157)	1,15 (1,01; 1,32)
Serotypy unikatowe dla V116			
9N	7470,7 (N=1147)	1640,4 (N=1150)	4,55 (4,12; 5,04)
15A	5237,2 (N=1107)	1589,0 (N=1102)	3,30 (2,91; 3,74)
15C	4261,2 (N=1153)	2072,3 (N=1158)	2,03 (1,77; 2,34)
16F	4868,2 (N=1151)	846,3 (N=1153)	5,75 (5,16; 6,41)
17F	7764,9 (N=1148)	460,4 (N=1156)	16,86 (14,90; 19,09)
20A	6099,2 (N=1161)	631,1 (N=1155)	9,66 (8,66; 10,79)
23A	3737,2 (N=1132)	461,5 (N=1104)	8,10 (6,86; 9,55)
23B	1082,5 (N=1160)	107,3 (N=1160)	10,09 (8,48; 12,00)
24F	2728,6 (N=1158)	70,5 (N=1130)	38,71 (33,87; 44,25)
31	3132,5 (N=1153)	144,4 (N=1154)	21,69 (18,68; 25,18)
35B	8527,8 (N=1153)	1383,0 (N=1159)	6,17 (5,59; 6,80)
Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał w OPA			

STRIDE-3 (NCT05425732, publikacja *Platt 2024* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT05425732, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)

Serotyp	V116 n/N, % (95% CI)	PCV20 n/N, % (95% CI)	Różnica punktów procentowych (V116-PSV20) (95% CI), p jednostronne
Populacja ogółem			
Serotypy podobne V116 i PCV20			
3	689/966, 71,3% (68,4%, 74,2%)	554/937, 59,1% (55,9%, 62,3%)	nd.
6A	733/954, 76,8% (74,0%, 79,5%)	744/931, 79,9% (77,2%, 82,4%)	
7F	687/967, 71,0% (68,1%, 73,9%)	633/961, 65,9% (62,8%, 68,9%)	
8	757/999, 75,8% (73,0%, 78,4%)	654/971, 67,4% (64,3%, 70,3%)	
10A	734/1021, 71,9% (69,0%, 74,6%)	725/978, 74,1% (71,3%, 76,9%)	
11A	623/890, 70% (66,9%, 73,0%)	547/889, 61,5% (58,2%, 64,7%)	
12F	918/1031, 89,0% (87,0%, 90,9%)	890/1022, 87,1% (84,9%, 89,1%)	
19A	659/1024, 64,4% (61,3%, 67,3%)	695/990, 70,2% (67,2%, 73,0%)	
22F	660/936, 70,5% (67,5%, 73,4%)	696/935, 74,4% (71,5%, 77,2%)	
33F	634/937, 67,7% (64,6%, 70,7%)	577/938, 61,5% (58,3%, 64,6%)	
Serotypy unikatowe dla V116			
9N	595/920, 64,7% (61,5%, 67,8%)	195/978, 19,9% (17,5%, 22,6%)	**44,7 (40,7; 48,6), p < 0,001**
15A	462/693, 66,7% (63,0%, 70,2%)	253/706, 35,8% (32,3%, 39,5%)	**30,9 (25,8; 35,8), p < 0,001**
15C	794/952, 83,4% (80,9%, 85,7%)	695/937, 74,2% (71,2%, 76,9%)	9,2 (5,6; 12,9), p = 0,665
16F	654/910, 71,9% (68,8%, 74,8%)	200/961, 20,8% (18,3%, 23,5%)	**51,1 (47,1; 54,9), p < 0,001**
17F	653/862, 75,8% (72,7%, 78,6%)	90/952, 9,5% (7,7%, 11,5%)	**66,3 (62,8; 69,6), p < 0,001**

STRIDE-3 (NCT05425732, publikacja *Platt 2024* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT05425732, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)			
20A	675/1003, 67,3% (64,3%, 70,2%)	97/1011, 9,6% (7,8%, 11,6%)	**57,7 (54,2; 61,1), p < 0,001**
23A	598/758, 78,9% (75,8%, 81,7%)	270/734, 36,8% (33,3%, 40,4%)	**42,2 (37,6; 46,6), p < 0,001**
23B	873/1021, 85,5% (83,2%, 87,6%)	506/1021, 49,6% (46,4%, 52,7%)	**35,9 (32,1; 39,6), p < 0,001**
24F	745/925, 80,5% (77,8%, 83,0%)	55/872, 6,3% (4,8%, 8,1%)	**74,2 (71,1; 77,1), p < 0,001**
31	698/912, 76,5% (73,6%, 79,3%)	171/954, 17,9% (15,5%, 20,5%)	**58,6 (54,8; 62,1), p < 0,001**
35B	550/917, 60% (56,7%, 63,2%)	67/988, 6,8% (5,3%, 8,5%)	**53,2 (49,6; 56,6), p < 0,001**

Analiza bezpieczeństwa

Rodzaj AE	V116 (N = 1177)	PCV20 (N = 1175)
Jakiekolwiek AEs	684 (58,2%)	778 (66,2%)
Jakiekolwiek AEs związane z podaną szczepionką	609 (51,7%)	715 (60,9%)
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji	487 (41,4%)	630 (53,6%)
Ból	464 (39,4%)	607 (51,7%)
Obrzęk	71 (6,0%)	98 (8,3%)
Rumień	64 (5,4%)	74 (6,3%)
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe	334 (28,4%)	323 (27,5%)
Zmęczenie	237 (20,1%)	230 (19,6%)
Ból głowy	135 (11,5%)	152 (12,9%)
Ból mięśni	70 (6,0%)	79 (6,7%)
Gorączka	15 (1,3%)	15 (1,3%)
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane	19 (1,6%)	24 (2,0%)
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane związane z podaną szczepionką	0 (0%)	0 (0%)
Zgony	4 (0,3%)	2 (0,2%)
Czas utrzymywania się AEs	**V116 (N = 1177)**	**PCV20 (N = 1175)**
	Jakiekolwiek AEs	
Łącznie	597 (51%)	705 (60%)
≤3 dni	492 (42%)	584 (50%)

STRIDE-3 (NCT05425732, publikacja *Platt 2024* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT05425732, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)		
>3 i ≤5 dni	92 (8%)	104 (9%)
>5 i ≤10 dni	9 (1%)	15 (1%)
≥10 dni	4 (<1%)	2 (<1%)
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – obrzęk		
Łącznie	64 (5%)	74 (6%)
≤3 dni	53 (5%)	55 (5%)
>3 i ≤5 dni	7 (1%)	15 (1%)
>5 i ≤10 dni	2 (<1%)	4 (<1%)
≥10 dni	2 (<1%)	0 (0%)
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – ból		
Łącznie	464 (39%)	607 (52%)
≤3 dni	403 (34%)	538 (46%)
>3 i ≤5 dni	58 (5%)	62 (5%)
>5 i ≤10 dni	3 (<1%)	7 (1%)
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – rumień		
Łącznie	71 (6%)	98 (8%)
≤3 dni	57 (5%)	79 (7%)
>3 i ≤5 dni	13 (1%)	17 (1%)
>5 i ≤10 dni	1 (<1%)	2 (<1%)
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – zmęczenie		
Łącznie	237 (20%)	230 (20%)
≤3 dni	203 (17%)	187 (16%)
>3 i ≤5 dni	28 (2%)	37 (3%)
>5 i ≤10 dni	4 (<1%)	5 (<1%)
≥10 dni	2 (<1%)	1 (<1%)
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból głowy		
Łącznie	135 (11%)	152 (13%)
≤3 dni	122 (10%)	129 (11%)
>3 i ≤5 dni	13 (1%)	17 (1%)
>5 i ≤10 dni	0 (0%)	4 (<1%)
≥10 dni	0 (0%)	2 (<1%)
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból głowy		
Łącznie	70 (6%)	79 (7%)
≤3 dni	62 (5%)	70 (6%)

STRIDE-3 (NCT05425732, publikacja *Platt 2024* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT05425732, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)		
>3 i ≤5 dni	7 (1%)	8 (1%)
>5 i ≤10 dni	1 (<1%)	1 (<1%)
Uwagi		
▪ W badaniu wyróżniono dwie kohorty – kohortę 1 (osoby w wieku ≥50 lat) i kohortę 2 (osoby w wieku 18-49 lat); w niniejszej analizie opisano tylko pierwszą z nich ▪ Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 z wykorzystaniem centralnego interaktywnego systemu odpowiedzi, w opisywanej kohorcie 1 badania przyjęto za rozmiar bloku 4; czynniki stratyfikacji: wiek (50-64 lat, 65-74 lat, 75-84 i ≥85 lat)		

Tabela 101. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *STRIDE-5*.

STRIDE-5 (NCT05526716, https://clinicaltrials.gov/study/NCT05526716, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie *non-inferiority* III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, z aktywną kontrolą, w układzie równoległym		
Zaślepienie	Tak, podwójne		
Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	bd.	**Sponsor**	*Merck Sharp & Dohme LLC*
Okres obserwacji	30 dni dla oceny immunogenności oraz 5 dni dla oceny przewidywanych AEs i 6 miesięcy dla oceny ciężkich AEs związanych z podaną szczepionką		
Analiza statystyczna	Nie określono		
Punkty końcowe	▪ Główny: o Ocena GMT dla wszystkich serotypów występujących w szczepionce V116 ▪ Drugorzędowe: o Ocena GMC o Analiza średniej geometrycznej zakresu wzrostu (GMFR) dla GMT i GMC		
Interwencja i komparatory			
V116: [redacted] **QIV**: Szczepienie QIV o objętości 0,5 ml (nie podano szczegółów) W jednej grupie szczepienia V116 i QIV były podawane jednocześnie, a następnie pacjenci otrzymywali PBO (odpowiednio w dniu 1. i 30.), a w drugiej w 1. dniu szczepionkę V116 i PBO, a w dniu 30. szczepienie QIV			
Populacja			
Kryteria włączenia	▪ Wiek ≥50 lat ▪ Wszelkie przewlekłe schorzenia podstawowe musiały być stabilne w ocenie badacza ▪ Kobiety: brak ciąży i karmienia piersią bądź niebędące w wieku rozrodczym albo w wieku rozrodczym, przy jednoczesnej deklaracji o stosowaniu antykoncepcji lub zachowania abstynencji		
Kryteria wykluczenia	▪ Inwazyjna choroba pneumokokowa w wywiadzie bądź inna choroba pneumokokowa w wywiadzie z dodatnim wynikiem posiewu ▪ Znane lub podejrzewane upośledzenie funkcji immunologicznej ▪ Wcześniejsze przyjmowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów lub terapii immunosupresyjnej		

STRIDE-5 (NCT05526716, https://clinicaltrials.gov/study/NCT05526716, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)							
	▪ Otrzymanie jakiejkolwiek szczepionki przeciw pneumokokom w ciągu < 12 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ Wcześniejsze podanie szczepionki PCV15 lub PCV20 ▪ Otrzymanie jakiejkolwiek szczepionki przeciw grypie w ciągu < 6 miesięcy przed włączeniem do badania						
Charakterystyka populacji^	Mężczyźni, n (%)	Średnia (SD) [lata]		Rasa biała	Hiszpanie lub Latynosi	Przewlekła choroba płuc	
V116+ QIV→ PBO, N=536	239 (44,6%)	64,2 (8,4)		410 (76,5%)	127 (23,7%)	bd.	
PBO+QIV→ V116, N=536	249 (46,5%)	64,2 (8,4)		412 (76,9%)	125 (23,3%)	bd.	
Wyjściowe różnice między grupami	Brak.						
	Skryning	**Randomizacja**	**Grupa**	**Otrzymanie szczepienia**	**Ukończenie badania**	**Populacja oceny immunogenności**	**Populacja analizy bezpieczeństwa**
Przepływ chorych	bd.	**1080:** V116+QIV→PBO: 540 PBO+QIV→ V116: 540	V116+QIV→PBO	Podczas 1. wizyty: QIV: 536 (99,3%) PCV15: 534 (98,9%) PPSV23: 0 (0%) Podczas 3. wizyty: PBO: 522 (96,7%) V116: 0 (0%)	510 (94,4%)	bd.	534 (98,9%)
			PBO+QIV→ V116	Podczas 1. wizyty: QIV: 536 (99,3%) PCV15: 0 (0%) PPSV23: 535 (99,1%) Podczas 3. wizyty: PBO: 0 (0%) V116: 518 (95,9%)	507 (93,9%)	bd.	535 (99,1%*)
Najważniejsze wyniki							
<u>Analiza immunogenności (V116+QIV→PBO vs PBO+QIV→ V116)</u>							
Serotyp	GMT 30 V116+QIV→PBO			GMT 30 PBO+QIV→ V116	GMTR 30 V116+QIV→PBO/ PBO+QIV→V116 (95% CI)		

STRIDE-5 (NCT05526716, https://clinicaltrials.gov/study/NCT05526716, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)			
3	209,2 (N=519)	250,1 (N=497)	0,84 (0,72; 0,97), p < 0,001
6A	2056,4 (N=521)	2608,2 (N=496)	0,79 (0,66; 0,94), p < 0,001
7F	2399,2 (N=521)	3275,4 (N=496)	0,73 (0,63; 0,85), p < 0,001
8	1508,9 (N=519)	2135,7 (N=497)	0,71 (0,61; 0,82), p < 0,001
9N	5075,6 (N=522)	7566,6 (N=499)	0,67 (0,57; 0,79), p < 0,001
10A	3033,6 (N=524)	3966,2 (N=499)	0,76 (0,65; 0,91), p < 0,001
11A	2576,3 (N=519)	4051,1 (N=499)	0,64 (0,54; 0,75), p = 0,002
12F	1869,9 (N=525)	2449,5 (N=499)	0,76 (0,62; 0,94), p < 0,001
15A	4670,6 (N=511)	6559,7 (N=458)	0,71 (0,60; 0,85), p < 0,001
15C	3426,0 (N=522)	4832,6 (N=493)	0,71 (0,58; 0,87), p < 0,001
16F	5371,5 (N=522)	7757,2 (N=498)	0,69 (0,59; 0,81), p < 0,001
17F	5783,8 (N=520)	7924,3 (N=497)	0,73 (0,62; 0,86), p < 0,001
19A	1830,1 (N=524)	2453,3 (N=498)	0,75 (0,65; 0,85), p < 0,001
20A	5172,8 (N=522)	6986,9 (N=498)	0,74 (0,63; 0,87), p < 0,001
22F	3194,9 (N=517)	4158,2 (N=490)	0,77 (0,65; 0,91), p < 0,001
23A	3358,2 (N=511)	4319,9 (N=486)	0,78 (0,63; 0,96), p < 0,001
23B	934,3 (N=522)	1664,5 (N=498)	0,56 (0,44; 0,72), p = 0,177
24F	2996,5 (N=517)	4143,1 (N=494)	0,72 (0,61; 0,86), p < 0,001
31	2997,4 (N=522)	4390,6 (N=499)	0,68 (0,56; 0,83), p < 0,001
33F	9032,5 (N=520)	10765,1 (N=492)	0,84 (0,70; 1,01), p < 0,001
35B	7701,4 (N=522)	9940,2 (N=495)	0,77 (0,67; 0,89), p < 0,001

Analiza bezpieczeństwa (V116+QIV→PBO vs PBO+QIV→ V116)

Rodzaj AE	V116+QIV→PBO (N = 536)	PBO+QIV→ V116 (N = 536)
Jakiekolwiek AEs	[redacted]	[redacted]
Jakiekolwiek AEs związane z podaną szczepionką	[redacted]	[redacted]
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji	317 (59,4%)	314 (58,7%)
Ból	[redacted]	[redacted]
Obrzęk	[redacted]	[redacted]
Rumień	[redacted]	[redacted]
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe	219 (41,0%)	224 (41,9%)
Zmęczenie	[redacted]	[redacted]

STRIDE-5 (NCT05526716, https://clinicaltrials.gov/study/NCT05526716, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)		
Ból głowy	[redacted]	[redacted]
Ból mięśni	[redacted]	[redacted]
Gorączka	[redacted]	[redacted]
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane	10 (1,87%)	17 (3,18%)
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane związane z podaną szczepionką	0 (0%)	1 (0,2%)
Zgony	1 (0,19%)	2 (0,37%)
Uwagi		
▪ Randomizacja w stosunku 1:1, zaślepienie podwójne		

Tabela 102. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *STRIDE-6*.

STRIDE-6 (NCT05526716, publikacja *Scott 2024* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT05420961, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie *non-inferiority* i *superiority* III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, z aktywną kontrolą, w układzie równoległym		
Zaślepienie	Tak, podwójne		
Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	51 ośrodków w 9 krajach	**Sponsor**	*Merck Sharp & Dohme LLC*
Okres obserwacji	30 dni dla oceny immunogenności oraz 5 dni dla oceny przewidywanych AEs i 30 dni dla oceny ciężkich AEs związanych z podaną szczepionką		
Analiza statystyczna	W przypadku ciągłych punktów końcowych 95% CI uzyskano przez potęgowanie CI średniej wartości logarytmu naturalnego na podstawie rozkładu t. W przypadku punktów końcowych dychotomicznych 95% CI oparto na dokładnej metodzie dwumianowej zaproponowanej przez Cloppera i Pearsona		
Punkty końcowe	▪ Główny: o Ocena GMT dla wszystkich serotypów występujących w szczepionce V116 w porównaniu do PCV15 i PPSV23 ▪ Drugorzędowe: o Oceny GMC dla serotypów podobnych w analizowanych szczepionkach i dla serotypów występujących tylko w szczepionce V116 o Analiza średniej geometrycznej zakresu wzrostu (GMFR) dla GMT i GMC		
Interwencja i komparatory			
V116: 21-walentna szczepionka PCV, której każda dawka zawiera polisacharydy otoczkowe następujących serotypów pneumokoków: 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19A, 20, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F i 35B – wszystkie połączone z białkiem nośnikowym CRM197; pojedyncza dawka domięśniowego podania zawierała 4 µg każdego serotypu, łącznie 0,5 ml **PPSV23**: Pneumovax™23: 23-walentna licencjonowana szczepionka polisacharydowa **PCV15:** Vaxneuvance™: 15-walentna licencjonowana szczepionka PCV			
Populacja			

STRIDE-6 (NCT05526716, publikacja *Scott 2024* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT05420961, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)	
Kryteria włączenia	▪ Wiek ≥50 lat ▪ Świadoma zgoda na udział w badaniu ▪ Mężczyźni musieli stosować środki antykoncepcyjne, zgodnie z miejscowymi przepisami dotyczącymi metod antykoncepcji dla osób uczestniczących w badaniach klinicznych ▪ Mężczyźni musieli zaakceptować następujące warunki w trakcie okresu zastosowania szczepionki i przez ≥3 miesiące po ostatniej dawce: o powstrzymanie się od oddawania nasienia o powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych jako preferowanego i zwykłego stylu życia (abstynencja długoterminowa i trwała) i zgodzą się pozostać abstynentami lub zgoda na stosowanie środków antykoncepcyjnych, chyba, że potwierdzono u nich azoospermię (wazektomia lub wtórna przyczyna medyczna); zgoda ta obejmowała stosowanie męskiej prezerwatywy, a w przypadku partnerki z potencjałem rozrodczym, która nie jest w ciąży, musiała ona stosować dodatkową metodę antykoncepcji; co więcej mężczyźni, których partnerka jest w ciąży lub karmi piersią, musieli zgodzić się na zachowanie abstynencji od stosunku penisowo-waginalnego lub stosowanie męskiej prezerwatywy podczas każdej penetracji penisowo-pochwowej; ▪ Także w przypadku kobiet stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno być zgodne z miejscowymi przepisami dotyczącymi metod antykoncepcji dla osób uczestniczących w badaniach klinicznych o uczestniczka badania nie może być w ciąży ani karmić piersią oraz musi spełniać ≥1 z poniższych warunków: ✓nie ma potencjału rozrodczego ✓jest w wieku rozrodczym i stosuje skuteczną metodę antykoncepcji (ze wskaźnikiem niepowodzenia < 1%) bądź powstrzymuje się od stosunków heteroseksualnych jako preferowanego i zwykłego stylu życia (abstynencja długoterminowa i trwała) w trakcie okresu zastosowania szczepionki i przez ≥6 miesięcy po ostatniej dawce; badacz powinien ocenić potencjalne ryzyko niepowodzenia metod antykoncepcji w związku z pierwszą dawką interwencji stosowanej w badaniu ▪ kobiety w wieku rozrodczym musiały mieć ujemny wynik wysoce czułego testu ciążowego (moczu lub surowicy) w ciągu 24 godzin przed pierwszą dawką szczepionki; jeśli nie można potwierdzić ujemnego wyniku testu ciążowego z moczu, wymagany jest test z surowicy – w przypadku wyniku dodatniego następuje wykluczenie z badania
Kryteria wykluczenia	▪ Inwazyjna choroba pneumokokowa w wywiadzie bądź inna choroba pneumokokowa w wywiadzie z dodatnim wynikiem posiewu w ciągu 3 lat od 1 wizyty ▪ Nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki PCV15, PCV20 i PPSV23 ▪ Znane lub podejrzewane upośledzenie funkcji immunologicznej, w tym, ale nie wyłącznie, wrodzony lub nabyty niedobór odporności, udokumentowane zakażenie wirusem HIV, czynnościowy lub anatomiczny asplenia ▪ Choroba autoimmunologiczna w wywiadzie ▪ Choroba gorączkowa lub otrzymanie antybiotykoterapii w ciągu 72 godzin od otrzymania jakiejkolwiek analizowanej szczepionki ▪ Brak wcześniejszego szczepienia przeciw pneumokokom (pacjenci musieli otrzymać szczepienie przeciw pneumokokom na ≥1 rok przed włączeniem do badania – historia szczepień została zweryfikowana przez badacza za pomocą dokumentów źródłowych, w tym kart szczepień i notatek klinicznych) ▪ Szczepienie przeciw pneumokokom szczepionką V116 u osób dorosłych ▪ Aktualne otrzymywanie terapii immunosupresyjnej ▪ Otrzymanie PPSV23, a następnie PCV15 lub PCV20 przed przystąpieniem do badania ▪ Ciąża i karmienie piersią

Charakterystyka populacji^	Mężczyźni, n (%)	Średnia (IQR) [lata]	Rasa biała	Hiszpanie lub Latynosi	Przewlekła choroba płuc
V116 (N = 174)	100 (57,5%)	65,5 (bd.)	116 (66,7%)	34 (19,5%)	19 (10,9%)
PPSV23 (N = 85)	49 (57,6%)	65,4 (bd.)	59 (69,4%)	16 (18,8%)	14 (16,5%)
V116 (N = 229)	112 (51,1%)	68,7 (bd.)	125 (54,6%)	21 (9,2%)	31 (13,5%)
PCV15 (N = 119)	60 (50,4%)	69,0 (bd.)	69 (58,0%)	17 (14,3%)	24 (20,2%)

Capvaxive®
(21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom)

w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65 r.ż. w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*

STRIDE-6 (NCT05526716, publikacja *Scott 2024* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT05420961, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)						
V116 (N = 105)	50 (47,6%)	71,0 (bd.)	85 (81,0%)	14 (13,3%)	17 (16,2%)	
Wyjściowe różnice między grupami	Brak.					

	Skryning	Randomizacja	Grupa		Otrzymanie szczepienia	Ukończenie badania	Populacja oceny immunogenności	Populacja analizy bezpieczeństwa
Przepływ pacjentów	bd.	**717:** Kohorta 1: V116: 231 PCV15: 119 Kohorta 2: V116: 176 PPSV23: 85 Kohorta 3: 106	Kohorta 1	V116	229 (99,1%*)	229 (99,1%*)	bd.	230 (99,6%*)
				PCV15	119 (100%*)	118 (99,2%*)		119 (100%*)
			Kohorta 2	V116	174 (98,9%*)	173 (98,3%*)		174 (98,9%*)
				PPSV23	85 (100%*)	85 (100%*)		85 (100%*)
			Kohorta 3	V116	105 (99,1%*)	105 (99,1%*)		105 (99,1%*)

Najważniejsze wyniki

Analiza immunogenności (V116 vs PPSV23)

Serotyp	GMT 30 V116	GMT 30 PPSV23	GMTR 30 V116/PPSV23 (95% CI)
Populacja ogółem			
Serotypy podobne V116 i PPSV23			
3	391,1 (332,8; 459,6) (N=149)	583,1 (453,5; 749,6) (N=75)	0,67 (0,50; 0,90)*
7F	3129,8 (2609,9; 3753,3) (N=150)	4057,0 (3211,2; 5125,6) (N=70)	0,77 (0,57; 1,04)*
8	2320,1 (1987,3; 2708,7) (N=161)	2723,2 (2197,4; 3374,8) (N=75)	0,85 (0,65; 1,11)*
9N	7214,4 (6062,9; 8584,6) (N=143)	6482,5 (4908,9; 8560,7) (N=58)	1,11 (0,80; 1,54)*
10A	3976,8 (3360,7; 4705,8) (N=155)	1797,6 (1136,2; 2843,9) (N=73)	2,21 (1,36; 3,61)*
11A	2846,6 (2411,0; 3360,8) (N=142)	1736,6 (1367,1; 2206,0) (N=71)	1,64 (1,23; 2,19)*
12F	2552,6 (2120,5; 3072,9) (N=160)	1402,5 (912,2; 2156,4) (N=73)	1,82 (1,14; 2,91)*
17F	5963,8 (5036,6; 7061,7) (N=125)	4367,3 (3372,5; 5655,7) (N=67)	1,366 (1,003; 1,860)*

STRIDE-6 (NCT05526716, publikacja *Scott 2024* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT05420961, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)			
19A	2528,9 (2201,7; 2904,9) (N=158)	3241,5 (2646,0; 3971,0) (N=74)	0,780 (0,610; 0,998)*
20A	6005,5 (4919,8; 7330,8) (N=138)	3393,9 (2536,9; 4540,5) (N=72)	1,77 (1,24; 2,52)*
22F	4389,2 (3541,1; 5440,3) (N=143)	2524,0 (1834,5; 3472,5) (N=71)	1,74 (1,18; 2,55)*
33F	8162,9 (6407,2; 10399,7) (N=131)	8761,9 (6157,4; 12468,1) (N=59)	0,93 (0,61; 1,43)*
Serotypy unikatowe dla V116			
6A	3624,0 (3099,2; 4237,7) (N=152)	1812,3 (1226,6; 2677,6) (N=74)	2,00 (1,31; 3,04)*
15A	6185,2 (5179,3; 7386,6) (N=134)	1668,2 (1234,4; 2254,5) (N=63)	3,71 (2,61; 5,26)*
15C	4334,4 (3563,8; 5271,5) (N=152)	1470,4 (978,6; 2209,3) (N=72)	2,95 (1,88; 4,63)*
16F	4626,5 (3861,8; 5542,6) (N=146)	832,8 (604,3; 1147,6) (N=74)	5,56 (3,84; 8,03)*
23A	4253,4 (3417,6; 5293,5) (N=156)	433,6 (247,5; 759,5) (N=60)	9,81 (5,37; 17,91)*
23B	1530,7 (1196,5; 1958,3) (N=160)	203,9 (127,6; 325,6) (N=75)	7,51 (4,42; 12,74)*
24F	2746,1 (2257,9; 3339,9) (N=151)	48,5 (28,6; 82,1) (N=63)	56,62 (32,26; 99,37)*
31	4413,5 (3530,2; 5517,7) (N=146)	171,8 (99,9; 295,6) (N=68)	25,69 (14,29; 46,19)*
35B	8143,5 (6761,4; 9808,1) (N=148)	1527,7 (1169,5; 1995,5) (N=76)	5,33 (3,85; 7,38)*
Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał w OPA			
Serotyp	**V116 n/N, % (95% CI)**	**PPSV23 n/N, % (95% CI)**	**Różnica punktów procentowych (V116-PPSV23 (95% CI), p jednostronne**
Serotypy podobne V116 i PPSV23			
3	84*/131, 64,1% (55,3%; 72,3%)	45*/68, 66,2% (53,7%; 77,2%)	nd.
7F	65*/146, 44,5% (36,3%; 53,0%)	34*/69, 49,3% (37,0%; 61,6%)	

STRIDE-6 (NCT05526716, publikacja *Scott 2024* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT05420961, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)			
8	122*/151, 70,2% (62,2%; 77,4%)	162*/217, 74,6% (62,9%; 84,2%)	
9N	78*/136, 57,4% (48,6%; 65,8%)	36*/53, 67,9% (53,7%; 80,1%)	
10A	110*/148, 74,3% (66,5%; 81,1%)	48*/71, 67,6% (55,5%; 78,2%)	
11A	96*/131, 73,3% (64,8%; 80,6%)	35*/65, 53,8% (41,0%; 66,3%)	
12F	146*/157, 93,0% (87,8%; 96,5%)	59*/72, 81,9% (71,1%; 90,0%)	
17F	86*/116, 74,1% (65,2%; 81,8%)	40*/64, 62,5% (49,5%; 74,3%)	
19A	50*/149, 33,6% (26,0%; 41,7%)	28*/72, 38,9% (27,6%; 51,1%)	
20A	99*/129, 76,7% (68,5%; 83,7%)	42*/69, 60,9% (48,4%; 72,4%)	
22F	96*/124, 77,4% (69,0%; 84,4%)	42*/64, 65,6% (52,7%; 77,1%)	
33F	65*/125, 52,0% (42,9%, 61,0%)	28*/50, 56,0% (41,3%, 70,0%)	
Serotypy unikatowe dla V116			
6A	63*/136, 46,3% (37,7%; 55,1%)	12*/66, 18,2% (9,8%; 29,6%)	28,1*
15A	78*/110, 70,9% (61,5%; 79,2%)	14*/40, 35,0% (20,6%; 51,7%)	35,9*
15C	119*/141, 84,4% (77,3%; 90,0%)	49*/68, 72,1% (59,9%; 82,3%)	12,3*
16F	93*/132, 70,5% (61,9%; 78,1%)	21*/68, 30,9% (20,2%; 43,3%)	42,9*
23A	87*/118, 73,7% (64,8%; 81,4%)	13*/38, 34,2% (19,6%; 51,4%)	39,5*
23B	125*/155, 80,6% (73,5%; 86,5%)	31*/71, 43,7% (31,9%; 56,0%)	36,9*
24F	104*/127, 81,9% (74,1%; 88,2%)	3*/61, 4,9% (1,0%; 13,7%)	77,0*
31	109*/134, 81,3% (73,7%; 87,5%)	11*/61, 18,0% (9,4%; 30,0%)	63,3*
35B	94*/144, 65,3% (56,9%; 73,0%)	5*/71, 7,0% (2,3%; 15,7%)	58,3*

STRIDE-6 (NCT05526716, publikacja *Scott 2024* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT05420961, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)

Analiza immunogenności (V116 vs PCV15)

Serotyp	GMT 30 V116	GMT 30 PCV15	GMTR 30 V116/ PCV15 (95% CI)
Populacja ogółem			
Serotypy podobne V116 i PCV15			
3	262,1 (224,0; 306,8) (N=197)	226,3 (182,0; 281,4) (N=103)	1,16 (0,89; 1,52)
6A	1653,5 (1347,2; 2029,4) (N=191)	2076,1 (1571,4; 2742,8) (N=94)	0,80 (0,56; 1,13)
7F	2184,4 (1891,4; 2522,8) (N=209)	1750,3 (1404,7; 2181,0) (N=110)	1,25 (0,96; 1,62)
19A	1513,8 (1318,4; 1738,1) (N=204)	2022,9 (1634,1; 2504,3) (N=109)	0,75 (0,58; 0,97)
22F	1983,8 (1698,3; 2317,4) (N=206)	1595,6 (1227,1; 2074,6) (N=108)	1,24 (0,92; 1,69)
33F	4311,9 (3625,1; 5128,9) (N=188)	3397,2 (2665,3; 4330,0) (N=99)	1,27 (0,94; 1,71)
Serotypy unikatowe dla V116			
8	1273,0 (1115,1; 1453,3) (N=208)	345,8 (250,5; 477,5) (N=113)	3,68 (2,60; 5,22)
9N	3805,1 (3324,0; 4356,0) (N=191)	2176,5 (1809,6; 2617,9) (N=111)	1,75 (1,39; 2,20)
10A	1986,2 (1637,7; 2408,9) (N=209)	467,5 (337,0; 648,5) (N=112)	4,25 (2,91; 6,21)
11A	1998,5 (1696,9; 2353,8) (N=197)	335,6 (228,9; 491,8) (N=100)	5,96 (3,93; 9,03)
12F	981,8 (782,4; 1232,1) (N=212)	80,5 (54,0; 120,1) (N=114)	12,20 (7,70; 19,31)
15A	4184,9 (3548,3; 4935,6) (N=175)	877,2 (616,2; 1248,7) (N=93)	4,77 (3,23; 7,04)
15C	2307,8 (1878,4; 2835,4) (N=206)	539,6 (371,1; 784,6) (N=110)	4,28 (2,79; 6,56)
16F	3060,5 (2633,8; 3556,3) (N=187)	392,3 (301,3; 510,8) (N=107)	7,80 (5,76; 10,57)
17F	3599,8 (3134,5; 4134,3) (N=194)	939,6 (693,7; 1272,6) (N=108)	3,83 (2,74; 5,35)

STRIDE-6 (NCT05526716, publikacja *Scott 2024* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT05420961, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)			
20A	2847,4 (2433,3; 3331,8) (N=195)	1058,9 (829,9; 1351,1) (N=110)	2,69 (2,01; 3,59)
23A	2363,9 (1857,4; 3008,5) (N=202)	310,2 (202,1; 476,0) (N=91)	7,62 (4,66; 12,46)
23B	673,2 (517,1; 876,4) (N=197)	153,0 (98,7; 237,1) (N=110)	4,40 (2,64; 7,34)
24F	1822,6 (1411,6; 2353,3) (N=201)	106,6 (69,7; 162,9) (N=97)	17,10 (10,42; 28,06)
31	3018,4 (2473,6; 3683,3) (N=194)	113,2 (74,5; 172,1) (N=108)	26,66 (16,77; 42,39)
35B	6703,1 (5732,7; 7837,8) (N=194)	1019,1 (739,9; 1403,7) (N=107)	6,58 (4,61; 9,39)

Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał w OPA

Serotyp	V116 n/N, % (95% CI)	PCV15 n/N, % (95% CI)
Serotypy wspólne V116 i PCV15		
3	90*/164, 54,9% (46,9%; 62,6%)	50/91, 54,9% (44,2%; 65,4%)
6A	99*/171, 57,9% (50,1%; 65,4%)	51/87, 58,6% (47,6%; 69,1%)
7F	77*/200, 38,5% (31,7%; 45,6%)	44/102, 43,1% (33,4%; 53,3%)
19A	55*/194, 28,4% (22,1%; 35,2%)	36/104, 34,6% (25,6%; 44,6%)
22F	104*/193, 53,9% (46,6%; 61,1%)	56/102, 54,9% (44,7%; 64,8%)
33F	34*/177, 19,3% (14,2%; 26,4%)	18/93, 19,4% (11,9%; 28,9%)
Serotypy unikatowe dla V116		
8	66*/198, 33,3% (26,8%; 40,4%)	3/108, 2,8% (0,6%; 7,9%)

STRIDE-6 (NCT05526716, publikacja *Scott 2024* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT05420961, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)		
9N	41*/186, 22,0% (16,3%; 28,7%)	7/108, 6,5% (2,6%; 12,9%)
10A	92*/200, 46,0% (38,9%; 53,2%)	3/111, 2,7% (0,6%; 7,7%)
11A	100*/186, 53,8% (46,3%; 61,1%)	11/91, 12,1% (6,2%; 20,6%)
12F	130*/207, 62,8% (55,8%; 69,4%)	7/112, 6,3% (2,5%; 12,5%)
15A	76*/142, 53,5% (45,0%; 61,9%)	10/78, 12,8% (6,3%; 22,3%)
15C	121*/197, 61,4% (54,2%; 68,3%)	11/108, 10,2% (5,2%; 17,5%)
16F	117*/172, 68,0% (60,5%; 74,9%)	8/100, 8,0% (3,5%; 15,2%)
17F	69*/183, 37,7% (30,7%; 45,2%)	2/101, 2,0% (0,2%; 7,0%)
20A	69*/184, 37,5% (30,5%; 44,9%)	3/105, 2,9% (0,6%; 8,1%)
23A	94*/157, 59,9% (51,8%; 67,6%)	16/76, 21,1% (12,5%; 31,9%)
23B	143*/191, 74,9% (68,1%, 80,9%)	44/109, 40,4% (31,1%; 50,2%)
24F	150*/187, 80,2% (73,9%; 85,7%)	7/91, 7,7% (3,1%; 15,2%)
31	127*/179, 70,9% (63,7%; 77,5%)	8/97, 8,2% (3,6%; 15,6%)
35B	101*/183, 55,2% (47,7%; 62,5%)	8/106, 7,5% (3,3%, 14,3%)

STRIDE-6 (NCT05526716, publikacja *Scott 2024* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT05420961, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)

Analiza bezpieczeństwa (V116 vs PPSV23)

Rodzaj AE	V116	PPSV23
Jakiekolwiek AEs	92/174 (52,9%, 95% CI: 45,2%; 60,5%)	56/85 (65,9%, 95% CI: 54,8%; 75,8%)
Jakiekolwiek AEs związane z podaną szczepionką	46/174 (26,4%)	21/85 (24,7%)
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji	75/174 (43,1%)	46/85 (54,1%)
Ból	72/174 (41,4%)	40/85 (47,1%)
Obrzęk	8/174 (4,6%)	14/85 (16,5%)
Rumień	13/174 (7,5%)	8/85 (9,4%)
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe	45/174 (25,9%)	20/85 (23,5%)
Zmęczenie	33/174 (19,0%)	11/85 (12,9%)
Ból głowy	18/174 (10,3%)	10/85 (11,8%)
Ból mięśni	17/174 (9,8%)	8/85 (9,4%)
Gorączka	5/174 (2,9%)	46/85 (1,2%)
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane	2/174 (1,1%, 95% CI: 0,1%; 4,1%)	3/85 (3,5%, 95% CI: 0,7%; 10%)
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane związane z podaną szczepionką	0/174 (0%, 95% CI: 0%; 2,1%)	0/85 (0%, 95% CI: 0%; 4,2%)
Zgony	0/174 (0%, 95% CI: 0%; 2,1%)	0/85 (0%, 95% CI: 0%; 4,2%)

Analiza bezpieczeństwa (V116 vs PCV15)

Rodzaj AE	V116 (N = 230)	PCV15 (N = 117)
Jakiekolwiek AEs	118 (51,3%, 95% CI: 44,6%; 57,9%)	75 (64,1%, 95% CI: 54,7%; 28%)
Jakiekolwiek AEs związane z podaną szczepionką	107 (46,5%, 95% CI: 39,9%; 53,2%)	66 (56,4%, 95% CI: 46,9%; 65,6%)
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji	92 (40%)	56 (47,9%)
Ból	82 (35,7%)	51 (43,6%)
Obrzęk	19 (8,3%)	10 (8,5%)
Rumień	17 (7,4%)	9 (7,7%)
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe	48 (20,9%)	25 (21,4%)

STRIDE-6 (NCT05526716, publikacja *Scott 2024* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT05420961, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)		
Zmęczenie	33 (14,3%)	20 (17,1%)
Ból głowy	16 (7,0%)	11 (9,4%)
Ból mięśni	17 (7,4%)	3 (2,6%)
Gorączka	4 (1,7%)	3 (2,6%)
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane	2 (0,9%, 95% CI: 0,1%; 3,1%)	4 (3,4%, 95% CI: 0,9%; 8,5%)
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane związane z podaną szczepionką	1 (0,4%, 95% CI: 0%; 2,4%)	0 (0%, 95% CI: 0%; 3,1%)
Zgony	0 (0%, 95% CI: 0%; 1,6%)	0 (0%, 95% CI: 0%; 3,1%)
Uwagi		
▪ Randomizacja w stosunku 2:1 (w obu kohortach z porównaniem), z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi; ▪ Czynniki stratyfikacji: wiek (50-64 lat, 65-74 lat, 75-84 i ≥85 lat) i czas od ostatniego szczepienia przeciw pneumokokom ▪ Aby nie zaburzać układu tabelki wyniki dotyczące kohorty V116 (N = 105) zaprezentowano w głównej części raportu opisującej rezultaty włączonych prób		

Tabela 103. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *STRIDE-7*.

STRIDE-7 (NCT05393037, https://clinicaltrials.gov/study/NCT05393037, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, z aktywną kontrolą, w układzie równoległym		
Zaślepienie	Tak, podwójne		
Skala Jadad	4/5 (R1;B2;W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	bd.	**Sponsor**	*Merck Sharp & Dohme LLC*
Okres obserwacji	30 dni dla oceny immunogenności oraz 5 dni dla oceny przewidywanych AEs i 30 dni dla oceny ciężkich AEs związanych z podaną szczepionką		
Analiza statystyczna	Nie sprecyzowano		
Punkty końcowe	Badanie uwzględniono w raporcie jedynie w ramach zbiorczej analizy bezpieczeństwa badań *STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10* w podgrupie pacjentów w wieku ≥50 lat, której wyniki odnaleziono w dokumencie *EPAR 2025*, gdyż inne wyniki tego badania nie spełniały kryteriów włączenia do raportu (zaprezentowano je dla populacji ogółem próby, a więc pacjentów w wieku ≥18 lat)		
Interwencja i komparatory			
V116: 21-walentna szczepionka PCV, której każda dawka zawiera polisacharydy otoczkowe następujących serotypów pneumokoków: 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19A, 20, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F i 35B; pojedyncza dawka domięśniowego podania zawierała 4 µg każdego serotypu, łącznie 0,5 ml **PPSV23**: Pneumovax™23: 23-walentna szczepionka polisacharydowa, której każda dawka zawiera polisacharydy otoczkowe następujących serotypów pneumokoków: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F i 33F (dawka 25 µg w 0,5 ml)			

STRIDE-7 (NCT05393037, https://clinicaltrials.gov/study/NCT05393037, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)

PCV15: Vaxneuvance™: 15-walentna szczepionka PCV (*Wyeth Pharmaceutical*), której każda dawka zawiera polisacharydy otoczkowe następujących serotypów pneumokoków: 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F i 33F; w jednej dawce 0,5 ml zawarte było 2,0 µg każdego z serotypów, z wyjątkiem 6B, którego podawano 4,4 µg

Populacja	
Kryteria włączenia	▪ Wiek ≥18 lat ▪ Zakażenie wirusem HIV ▪ Otrzymywanie skojarzonej terapii antywirusowej przez ≥6 tygodni przed włączeniem do badania bez planowanych zmian w jej schemacie przez co najmniej 3 miesiące po randomizacji ▪ Brak wcześniejszego szczepienia lub wcześniejsze szczepienie PCV13 i/lub PPSV23 (na stronie *www.clinicaltrials.gov* podano, że włączano tylko osoby nieszczepione wcześniej, ale przyjęto, że prawidłowe dane w tym zakresie przedstawia dokument *EPAR 2025*)
Kryteria wykluczenia	▪ Historia zakażeń oportunistycznych ≤ 12 miesięcy przed pierwszym szczepieniem ▪ Historia choroby niezakażeni związanej z zespołem nabytego niedoboru odporności ▪ Aktywne zapalenie wątroby w wywiadzie ▪ Inwazyjna choroba pneumokokowa w wywiadzie bądź inna choroba pneumokokowa w wywiadzie z dodatnim wynikiem posiewu w ciągu 3 lat przed wizytą 2. (dzień 1.) ▪ Nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki V116, PCV15 lub PPSV23, w tym taksoid błoniczy ▪ Znane lub podejrzewany wrodzony niedobór odporności lub anatomiczny brak śledziony bądź historia choroby autoimmunologicznej ▪ Zaburzenia krzepnięcia, które są przeciwwskazaniem do szczepienia domięśniowego ▪ Niedawna choroba przebiegająca z gorączką ▪ Choroba nowotworowa, w której następuje progresja lub wymaga ona aktywnego leczenia w ciągu 3 lat przed włączeniem do badania ▪ Wcześniejsze szczepienie PCV15 lub PCV20 ▪ Planowane otrzymanie szczepionki przeciw pneumokokom w trakcie badania, poza protokołem ▪ Otrzymywanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez ≥14 kolejnych dni i nie ukończenie takiej terapii ≤ 14 dni przed szczepieniem wykonanym w ramach badania ▪ Aktualne otrzymywanie terapii immunosupresyjnej, w tym chemioterapii lub innych środków immunomodulujących w leczeniu nowotworów lub innych schorzeń oraz interwencje związane z przeszczepem narządów lub szpiku kostnego bądź chorobą autoimmunologiczną ▪ Otrzymanie jakiekolwiek inaktywowanej (*non-live*) szczepionki w ciągu 14 dni przed badanym szczepieniem lub planowanie otrzymania takiego szczepienia w ciągu 30 dni od podania badanej szczepionki ▪ Otrzymanie jakiejkolwiek żywej szczepionki na 30 dni przed i 30 dni po analizowanym w badaniu szczepieniu ▪ Otrzymanie przetoczenia krwi lub produktów krwiopochodnych, w tym immunoglobuliny, począwszy od 6 miesięcy przed analizowanym szczepieniem lub w ciągu 30 dni od jego wykonania ▪ Aktualne uczestnictwo lub uczestniczenie w interwencyjnym badaniu klinicznym z analizowanym związkiem lub urządzeniem w ciągu 2 miesięcy przed analizowaną próbą

Charakterystyka populacji^	Mężczyźni, n (%)	Średnia (SD) [lata]	Rasa biała	Hiszpanie lub Latynosi	Przewlekła choroba płuc
V116+ PBO→ PCV15 (N=156)	114 (73,1%)	44,0 (12,6)	70 (44,9%)	32 (20,5%)	bd.
PCV15+ PPSV23 (N=157)	107 (68,2%)	46,7 (12,3)	79 (50,3%)	44 (28,0%)	bd.

Przepływ pacjentów	**Skryning**	**Randomizacja**	**Grupa**	**Otrzymanie szczepienia**	**Ukończenie badania**	**Populacja oceny immunogenności**	**Populacja analizy bezpieczeństwa**
	bd.	**313:** V116+PBO→P	V116+PBO→PCV15	V116: 155 (99,4%*)	152 (97,4%*)	bd.	155 (99,4%*)

Capvaxive®
(21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom)

w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65 r.ż. w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*

STRIDE-7 (NCT05393037, https://clinicaltrials.gov/study/NCT05393037, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)					
	CV15: 156 PCV15+PPSV23: 157	PBO: 154 (98,7%*)			
		PCV15+PPSV23	PCV15: 156 (99,4%*) PPSV23: 151 (96,2%*)	152 (96,8%*)	bd.	155 (98,7%*)
Wyjściowe różnice między grupami	Brak.				
Najważniejsze wyniki					
Badanie uwzględniono w raporcie jedynie w ramach zbiorczej analizy bezpieczeństwa badań *STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10* w podgrupie pacjentów w wieku ≥50 lat, której wyniki odnaleziono w dokumencie *EPAR 2025*, gdyż inne wyniki tego badania nie spełniały kryteriów włączenia do raportu (zaprezentowano je dla populacji ogółem próby, a więc pacjentów w wieku ≥18 lat)					
Uwagi					
▪ Randomizacja w stosunku 1:1, zaślepienie podwójne ▪ W przepływie pacjentów przedstawiono informacje jedynie dla części A badania, a więc zestawienia V116+PBO z PCV15+PPSV23					

Tabela 104. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *STRIDE-9*.

STRIDE-9 (NCT05633992, https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633992, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie *non-inferiority* i *superiority* III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, z aktywną kontrolą, w układzie równoległym		
Zaślepienie	Tak, podwójne		
Skala Jadad	4/5 (R1;B2;W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	bd.	**Sponsor**	*Merck Sharp & Dohme LLC*
Okres obserwacji	30 dni dla oceny immunogenności oraz 5 dni dla oceny przewidywanych AEs i 30 dni dla oceny ciężkich AEs związanych z podaną szczepionką		
Analiza statystyczna	Nie sprecyzowano		
Punkty końcowe	▪ Główny: o Wykazanie, że szczepionka V116 ma niegorszą immunogenność (kryterium *non-inferiority*) niż PPSV23 pod względem oceny GMT w tekście OPA dla serotypów podobnych w analizowanych szczepionkach i lepszą immunogenność (kryterium *superiority*) pod względem odsetka chorych z ≥4-krotnym wzrostem odpowiedzi OPA dla serotypów występujących tylko w szczepionce V116 ▪ Drugorzędowe: o Ocena GMT dla serotypów występujących tylko w szczepionce V116 o Oceny GMC dla serotypów podobnych w analizowanych szczepionkach i dla serotypów występujących tylko w szczepionce V116 o Analiza średniej geometrycznej zakresu wzrostu (GMFR) dla GMT i GMC o Odsetek chorych z ≥4-krotnym wzrostem odpowiedzi OPA (serotypy podobne dla obu szczepionek) i IgG (oba rodzaje serotypów)		

STRIDE-9 (NCT05633992, https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633992, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)	
Interwencja i komparatory	
V116: [redacted]	
PPSV23: Pneumovax™23: [redacted]	
Populacja	
Kryteria włączenia	▪ Wiek ≥65 lat ▪ Japończycy ▪ Kobiety: brak ciąży i karmienia piersią bądź niebędące w wieku rozrodczym albo w wieku rozrodczym, przy jednoczesnej deklaracji o stosowaniu antykoncepcji lub zachowania abstynencji oraz ujemny wynik wysoce czułego testu ciążowego (moczu lub surowicy) w ciągu odpowiednio 24 lub 72 godzin przed pierwszą dawką szczepionki, a także ma historię medyczną, menstruacyjną i niedawnej aktywności seksualnej, która została oceniona przez badacza w celu zmniejszenia szansy na włączenie do badania kobiety we wczesnej niewykrytej ciąży
Kryteria wykluczenia	▪ Inwazyjna choroba pneumokokowa w wywiadzie (dodatni wynik posiewu krwi, dodatni wynik posiewu płynu mózgowo-rdzeniowego lub dodatni wyniku posiewu w innym jałowym miejscu) bądź inna choroba pneumokokowa w wywiadzie z dodatnim wynikiem posiewu w ciągu 3 lat od 1 wizyty ▪ Nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki V116 lub PPSV23, w tym taksoid błoniczy ▪ Znane lub podejrzewane upośledzenie funkcji immunologicznej, w tym, ale nie wyłącznie, wrodzony lub nabyty niedobór odporności, udokumentowane zakażenie wirusem HIV, czynnościowy lub anatomiczny brak śledziony bądź historia choroby autoimmunologicznej ▪ Zaburzenia krzepnięcia, które są przeciwwskazaniem do szczepienia domięśniowego ▪ Gorączka (zdefiniowaną jako temperatura w jamie ustnej lub bębenku ≥38,0°C) lub temperatura skroniowa bądź pachowa ≥37,4°C lub otrzymanie antybiotykoterapii z powodu jakiejkolwiek ostrej choroby występującej w ciągu 72 godzin przed otrzymaniem badanej szczepionki ▪ Choroba nowotworowa, w której następuje progresja lub wymaga ona aktywnego leczenia w ciągu 3 lat przed włączeniem do badania ▪ Otrzymanie jakiejkolwiek szczepionki przeciw pneumokokom lub planowanie jej otrzymania podczas badania, poza protokołem ▪ Otrzymywanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów (odpowiednik prednizonu w dawce ≥20 mg/dzień) przez ≥14 dni i nie ukończenie takiej terapii ≤ 14 dni przed szczepieniem wykonanym w ramach badania ▪ Aktualne otrzymywanie terapii immunosupresyjnej, w tym chemioterapii w leczeniu nowotworów lub innych schorzeń oraz interwencje związane z przeszczepem narządów lub szpiku kostnego bądź chorobą autoimmunologiczną ▪ Otrzymanie jakiekolwiek inaktywowanej (*non-live*) szczepionki w ciągu 14 dni przed badanym szczepieniem lub planowanie otrzymania takiego szczepienia w ciągu 30 dni od podania badanej szczepionki (dopuszczone były inaktywowane szczepionki przeciw grypie i SARS-CoV2) ▪ Otrzymanie jakiejkolwiek żywej szczepionki na 30 dni przed i 30 dni po analizowanym w badaniu szczepieniu ▪ Otrzymanie przetoczenia krwi lub produktów krwiopochodnych, w tym immunoglobuliny, począwszy od 6 miesięcy przed analizowanym szczepieniem lub w ciągu 30 dni od jego wykonania

Charakterystyka populacji^	Mężczyźni, n (%)	Średnia (SD) [lata]	Rasa biała	Hiszpanie lub Latynosi	Przewlekła choroba płuc
V116 (N = 225)	126 (56,0%)	70,9 (5,7)	0 (0%)	0 (0%)	bd.
PPSV23 (N = 225)	129 (57,3%)	70,9 (5,6)	0 (0%)	0 (0%)	bd.

STRIDE-9 (NCT05633992, https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633992, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)							
Wyjściowe różnice między grupami	Brak.						
Przepływ pacjentów	Skryning	Randomizacja	Grupa	Otrzymanie szczepienia	Ukończenie badania	Populacja oceny immunogenności	Populacja analizy bezpieczeństwa
	bd.	**450:** V116: 225 PPSV23: 225	V116	225 (100%)	225 (100%)	bd.	225 (100%)
			PPSV23	225 (100%)	225 (100%)	bd.	225 (100%)
Najważniejsze wyniki							

Analiza immunogenności (V116 vs PPSV23)

Serotyp	GMT 30 V116	GMT 30 PPSV23	GMTR 30 V116/PPSV23 (95% CI)
Populacja ogółem			
Serotypy podobne V116 i PPSV23			
3	155,1 (133,6; 180,1) (N=206)	170,8 (143,9; 202,9) (N=205)	0,94 (0,75; 1,17), p < 0,001
7F	2675,1 (2312,9; 3094,0) (N=225)	2411,4 (2054,4; 2830,2) (N=224)	1,08 (0,88; 1,33), p < 0,001
8	1293,3 (1133,8; 1475,2) (N=223)	1142,4 (988,3; 1320,4) (N=219)	1,12 (0,93; 1,36), p < 0,001
9N	2844,8 (2492,7; 3246,6) (N=190)	2710,5 (2297,6; 3197,6) (N=198)	1,05 (0,86; 1,29), p < 0,001
10A	1591,2 (1367,4; 1851,7) (N = 218)	880,2 (690,1; 1122,6) (N = 216)	1,65 (1,28; 2,14), p < 0,001
11A	1269,6 (1057,6; 1524,1) (N = 218)	887,9 (748,3; 1053,4) (N = 214)	1,52 (1,20; 1,92), p < 0,001
12F	968,5 (792,5; 1183,6) (N = 222)	503,7 (383,8; 661,0) (N = 216)	1,97 (1,43; 2,72), p < 0,001
17F	3138,1 (2673,0; 3684,2) (N = 203)	1860,3 (1551,8; 2230,1) (N = 203)	1,60 (1,28; 2,00), p < 0,001
19A	1338,4 (1144,3; 1565,4) (N = 225)	1140,7 (925,1; 1406,5) (N = 223)	1,16 (0,93; 1,45), p < 0,001
20A	2617,2 (2212,9; 3095,5) (N = 217)	1731,5 (1474,1; 2033,7) (N = 205)	1,44 (1,18; 1,77), p < 0,001
22F	1830,9 (1562,4; 2145,6) (N = 222)	1295,5 (1072,6; 1564,8) (N = 220)	1,39 (1,10; 1,76), p < 0,001

STRIDE-9 (NCT05633992, https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633992, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)			
33F	7692,4 (6349,4; 9319,4) (N = 221)	8610,8 (7029,9; 10547,1) (N = 217)	0,87 (0,68; 1,12), p < 0,001
Serotypy unikatowe dla V116			
6A	1263,8 (1036,6; 1540,7) (N = 215)	641,8 (507,0; 812,4) (N = 209)	1,97 (1,45; 2,68)*
15A	2752,3 (2319,8; 3265,5) (N = 211)	832,2 (687,4; 1007,6) (N = 197)	3,31 (2,56; 4,27)*
15C	2752,3 (2319,8; 3265,5) (N = 211)	832,2 (687,4; 1007,6) (N = 197)	3,31 (2,56; 4,27)*
16F	4094,8 (3574,8; 4690,4) (N = 217)	1183,9 (987,2; 1419,7) (N = 211)	3,46 (2,76; 4,34)*
23A	2107,5 (1702,3; 2609,1) (N = 200)	729,2 (556,8; 955,0) (N = 153)	2,89 (2,05; 4,08)*
23B	1359,0 (1086,7; 1699,5) (N = 217)	202,2 (146,5; 279,2) (N = 206)	6,72 (4,54; 9,95)*
24F	2521,9 (2246,2; 2831,4) (N = 221)	1043,8 (878,1; 1240,7) (N = 194)	2,42 (1,96; 2,97)*
31	2095,4 (1746,3; 2514,2) (N = 225)	260,7 (200,9; 338,2) (N = 218)	8,04 (5,85; 11,04)*
35B	4758,1 (4146,5; 5459,9) (N = 224)	1051,4 (886,6; 1246,9) (N = 222)	4,53 (3,64; 5,63)*
Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał w OPA			
Serotyp	**V116 n/N, % (95% CI)**	**PPSV23 n/N, % (95% CI)**	**Różnica punktów procento-wych (V116-PPSV23 (95% CI), p jednostronne**
Serotypy podobne V116 i PPSV23			
3	138*/187, 73,8% (66,9%; 79,9%)	139*/195, 71,3% (64,4%; 77,5%)	nd.
7F	148*/216, 68,5% (61,9%; 74,7%)	48*/69, 69,6% (63,0%; 75,6%)	
8	170*/213, 79,8% (73,8%; 85,0%)	171*/211, 81,0% (75,1%; 86,1%)	
9N	102*/177, 57,6% (50,0%; 65,0%)	104*/177, 58,8% (51,1%; 66,1%)	
10A	140*/202, 69,3% (62,4%; 75,6%)	114*/191, 59,7% (52,4%; 66,7%)	

STRIDE-9 (NCT05633992, https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633992, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)			
11A	140*/202, 69,3% (62,4%; 75,6%)	110*/197, 55,8% (48,6%; 62,9%)	
12F	182*/216, 84,3% (78,7%; 88,8%)	153*/206, 74,3% (67,7%; 80,1%)	
17F	123*/186, 66,1% (58,8%; 72,9%)	119*/190, 62,6% (55,3%; 69,5%)	
19A	126*/217, 58,1% (51,2%; 64,7%)	130*/213, 61,0% (54,1%; 67,6%)	
20A	111*/205, 54,1% (47,1%; 61,1%)	83*/196, 42,3% (35,3%; 49,6%)	
22F	129*/208, 62,0% (55,0%; 68,6%)	104*/199, 52,3% (45,1%; 59,4%)	
33F	123*/212, 58,0% (51,1%; 64,7%)	137*/215, 63,7% (56,9%; 70,2%)	
Serotypy unikatowe dla V116			
6A	134*/184, 72,8% (65,8%; 79,1%)	86*/190, 45,3% (38,0%; 52,6%)	**27,6 (17,8; 36,9), p < 0,001**
15A	108*/181, 59,7% (52,1%; 66,9%)	44*/169, 26,0% (19,6%; 33,3%)	**33,7 (23,6; 43,0), p < 0,001**
15C	162*/200, 81,0% (74,9%; 86,2%)	125*/191, 65,4% (58,2%; 72,2%)	15,6*
16F	99*/197, 50,3% (43,1%; 57,4%)	24*/201, 11,9% (7,8%; 17,2%)	**38,3 (29,8; 46,4), p < 0,001**
23A	83*/144, 57,6% (49,1%; 65,8%)	31*/111, 27,9% (19,8%; 37,2%)	**29,5 (17,4; 40,6), p < 0,001**
23B	165*/201, 82,1% (76,1%; 87,1%)	87*/199, 43,7% (36,7%; 50,9%)	**38,3 (29,3; 46,7), p < 0,001**
24F	85*/198, 42,9% (35,9%; 50,1%)	28*/175, 16,0% (10,9%; 22,3%)	**27,1 (18,3; 35,6), p < 0,001**
31	154*/219, 70,3% (63,8%; 76,3%)	28*/214, 13,1% (8,9%; 18,4%)	**57,3 (49,3; 64,4), p < 0,001**
35B	117*/221, 52,9% (46,1%; 59,7%)	13*/218, 6,0% (3,2%; 10,0%)	**47,0 (39,5; 54,1), p < 0,001**

Analiza bezpieczeństwa (V116 vs PPSV23)

Rodzaj AE	V116	PPSV23
Jakiekolwiek AEs	[redacted]	[redacted]
Jakiekolwiek AEs związane z podaną szczepionką	[redacted]	[redacted]

STRIDE-9 (NCT05633992, https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633992, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)		
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji	74*/225 (32,9%)	88*/225 (39,1%)
Ból	[redacted]	[redacted]
Obrzęk	[redacted]	[redacted]
Rumień	[redacted]	[redacted]
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe	39*/225 (17,3%)	37*/225 (16,4%)
Zmęczenie	[redacted]	[redacted]
Ból głowy	[redacted]	[redacted]
Ból mięśni	[redacted]	[redacted]
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane	1/225 (0,44%)	0/225 (0%)
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane związane z podaną szczepionką	0/225 (0%)	0/225 (0%)
Zgony	0/225 (0%)	0/225 (0%)
Uwagi		
▪ Randomizacja w stosunku 1:1 ▪ Badanie w populacji japońskiej		

Tabela 105. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *STRIDE-10*.

STRIDE-10 (NCT05569954, publikacja *Jotterand 2025* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT05569954, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie *non-inferiority* i *superiority* III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, z aktywną kontrolą, w układzie równoległym		
Zaślepienie	Tak, podwójne		
Skala Jadad	4/5 (R1;B2;W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	55 ośrodków w 11 krajach	**Sponsor**	*Merck Sharp & Dohme LLC*
Okres obserwacji	30 dni dla oceny immunogenności oraz 5 dni dla oceny przewidywanych AEs i 6 miesięcy dla oceny ciężkich AEs związanych z podaną szczepionką		
Analiza statystyczna	Kryteria statystycznego testowania dla nie-gorszej i lepszej immunogenności wybrano na podstawie precedensu regulacyjnego dotyczącego porównywania stężeń przeciwciał po szczepieniu między dopuszczonymi i badanymi jeszcze szczepionkami PCV		
Punkty końcowe	▪ Główny: o Wykazanie, że szczepionka V116 ma niegorszą immunogenność (kryterium *non-inferiority*) niż PPSV23 pod względem oceny GMT w teście OPA dla serotypów podobnych w analizowanych szczepionkach i lepszą immunogenność (kryterium *superiority*) pod względem oceny GMT w teście OPA dla serotypów występujących tylko w szczepionce V116, jak i pod względem		

STRIDE-10 (NCT05569954, publikacja *Jotterand 2025* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT05569954, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)	
	odsetka chorych z ≥4-krotnym wzrostem odpowiedzi OPA dla serotypów występujących tylko w szczepionce V116 ▪ Drugorzędowe: o Oceny GMC dla serotypów podobnych w analizowanych szczepionkach i dla serotypów występujących tylko w szczepionce V116 o Analiza średniej geometrycznej zakresu wzrostu (GMFR) dla GMT i GMC o Odsetek chorych z ≥4-krotnym wzrostem odpowiedzi OPA (serotypy podobne dla obu szczepionek) i IgG (oba rodzaje serotypów) o Ocena odpowiedzi immunologicznej dla serotypu 6C i 15B na podstawie oczekiwania krzyżowej odpowiedzi w serotypie 6A i 15C
Interwencja i komparatory	
V116: 21-walentna szczepionka PCV, której każda dawka zawiera polisacharydy otoczkowe następujących serotypów pneumokoków: 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19A, 20, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F i 35B; pojedyncza dawka domięśniowego podania zawierała 4 µg każdego serotypu, łącznie 0,5 ml **PPSV23**: Pneumovax™23: 23-walentna szczepionka polisacharydowa, której każda dawka zawiera polisacharydy otoczkowe następujących serotypów pneumokoków: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F i 33F (dawka 25 µg w 0,5 ml)	
Populacja	
Kryteria włączenia	▪ Wiek ≥50 lat ▪ Kobiety: brak ciąży i karmienia piersią bądź niebędące w wieku rozrodczym albo w wieku rozrodczym, przy jednoczesnej deklaracji o stosowaniu antykoncepcji lub zachowania abstynencji, a także ma historię medyczną, menstruacyjną i niedawnej aktywności seksualnej, która została oceniona przez badacza w celu zmniejszenia szansy na włączenie do badania kobiety we wczesnej niewykrytej ciąży
Kryteria wykluczenia	▪ Inwazyjna choroba pneumokokowa w wywiadzie (dodatni wynik posiewu krwi, dodatni wynik posiewu płynu mózgowo-rdzeniowego lub dodatni wyniku posiewu w innym jałowym miejscu) bądź inna choroba pneumokokowa w wywiadzie z dodatnim wynikiem posiewu w ciągu 3 lat od 1 wizyty ▪ Nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki V116 lub PPSV23, w tym taksoid błoniczy ▪ Znane lub podejrzewane upośledzenie funkcji immunologicznej, w tym, ale nie wyłącznie, wrodzony lub nabyty niedobór odporności, udokumentowane zakażenie wirusem HIV, czynnościowy lub anatomiczny brak śledziony bądź historia choroby autoimmunologicznej ▪ Zaburzenia krzepnięcia, które są przeciwwskazaniem do szczepienia domięśniowego ▪ Gorączka (zdefiniowaną jako temperatura w jamie ustnej lub bębenku ≥38,0°C) lub temperatura skroniowa bądź pachowa ≥37,4°C lub otrzymanie antybiotykoterapii z powodu jakiejkolwiek ostrej choroby występującej w ciągu 72 godzin przed otrzymaniem badanej szczepionki ▪ Choroba nowotworowa, w której następuje progresja lub wymaga ona aktywnego leczenia w ciągu 3 lat przed włączeniem do badania ▪ Otrzymanie jakiejkolwiek szczepionki przeciw pneumokokom lub planowanie jej otrzymania podczas badania, poza protokołem ▪ Otrzymywanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów (odpowiednik prednizonu w dawce ≥20 mg/dzień) przez ≥14 dni i nie ukończenie takiej terapii ≤ 14 dni przed szczepieniem wykonanym w ramach badania ▪ Aktualne otrzymywanie terapii immunosupresyjnej, w tym chemioterapii w leczeniu nowotworów lub innych schorzeń oraz interwencje związane z przeszczepem narządów lub szpiku kostnego bądź chorobą autoimmunologiczną ▪ Otrzymanie jakiekolwiek inaktywowanej (*non-live*) szczepionki w ciągu 14 dni przed badanym szczepieniem lub planowanie otrzymania takiego szczepienia w ciągu 30 dni od podania badanej szczepionki (dopuszczone były inaktywowane szczepionki przeciw grypie i SARS-CoV2) ▪ Otrzymanie jakiejkolwiek żywej szczepionki na 30 dni przed i 30 dni po analizowanym w badaniu szczepieniu ▪ Otrzymanie przetoczenia krwi lub produktów krwiopochodnych, w tym immunoglobuliny, począwszy od 6 miesięcy przed analizowanym szczepieniem lub w ciągu 30 dni od jego wykonania

Capvaxive® (21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom)	w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65 r.ż. w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*

STRIDE-10 (NCT05569954, publikacja *Jotterand 2025* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT05569954, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)

Charakterystyka populacji^	Mężczyźni, n (%)	Średnia (SD) [lata]	Rasa biała	Hiszpanie lub Latynosi	Przewlekła choroba płuc
V116 (N = 739)	332 (44,9%)	63,9 (8,4)	453 (61,3%)	150 (20,3%)	51 (6,9%)
PPSV23 (N = 741)	331 (44,7%)	63,7 (8,3)	469 (63,1%)	162 (21,9%)	49 (6,6%)
Wyjściowe różnice między grupami	Brak.				

	Skryning	Randomizacja	Grupa	Otrzymanie szczepienia	Ukończenie badania	Populacja oceny immunogenności	Populacja analizy bezpieczeństwa
Przepływ pacjentów	bd.	**1484:** V116: 741 PPSV23: 743	V116	739 (99,7%*)	733 (98,9%*)	bd.	739 (99,7%*)
			PPSV23	741 (99,7%*)	735 (98,9%*)	bd.	741 (99,7%*)

Najważniejsze wyniki

Analiza immunogenności (V116 vs PPSV23)

Serotyp	GMT 30 V116	GMT 30 PPSV23	GMTR 30 V116/PPSV23 (95% CI)
Populacja ogółem			
Serotypy podobne V116 i PPSV23			
3	230,4 (bd.) (N=725)	211,5 (bd.) (N=729)	1,09 (0,96; 1,23), p < 0,001
7F	4876,7 (bd.) (N=729)	3314,6 (bd.) (N=732)	1,47 (1,29; 1,68), p < 0,001
8	3379,6 (bd.) (N=730)	2882,1 (bd.) (N=733)	1,17 (1,04; 1,32), p < 0,001
9N	7346,6 (bd.) (N=728)	6545,9 (bd.) (N=729)	1,12 (1,00; 1,26), p < 0,001
10A	4382,9 (bd.) (N=725)	2818,7 (bd.) (N=726)	1,55 (1,37; 1,77), p < 0,001
11A	3711,1 (bd.) (N=728)	1809,7 (bd.) (N=729)	2,05 (1,82; 2,31), p < 0,001
12F	3031,8 (bd.) (N=728)	1854,9 (bd.) (N=732)	1,63 (1,40; 1,90), p < 0,001
17F	8215,7 (bd.) (N=722)	4060,5 (bd.) (N=730)	2,02 (1,77; 2,31), p < 0,001
19A	2670,0 (bd.) (N=731)	1879,9 (bd.) (N=732)	1,42 (1,26; 1,60), p < 0,001

STRIDE-10 (NCT05569954, publikacja *Jotterand 2025* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT05569954, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)			
20A	6966,1 (bd.) (N=730)	4208,4 (bd.) (N=733)	1,66 (1,46; 1,88), p < 0,001
22F	4724,1 (bd.) (N=725)	3084,9 (bd.) (N=728)	1,53 (1,34; 1,75), p < 0,001
33F	15497,3 (bd.) (N=727)	17483,0 (bd.) (N=731)	0,89 (0,76; 1,04), p < 0,001
Serotypy unikatowe dla V116			
6A	3193,9 (bd.) (N=729)	964,0 (bd.) (N=730)	3,31 (2,84; 3,87), p < 0,001
15A	6746,5 (bd.) (N=715)	1462,1 (bd.) (N=703)	4,61 (3,99; 5,33), p < 0,001
15C	7604,8 (bd.) (N=729)	2605,0 (bd.) (N=730)	2,92 (2,50; 3,42), p < 0,001
16F	6675,4 (bd.) (N=726)	1482,2 (bd.) (N=723)	4,50 (3,99, 5,09), p < 0,001
23A	4804,2 (bd.) (N=711)	837,2 (bd.) (N=690)	5,74 (4,81; 6,85), p < 0,001
23B	2252,6 (bd.) (N=730)	137,2 (bd.) (N=726)	16,42 (13,46; 20,03), p < 0,001
24F	4568,0 (bd.) (N=723)	1346,7 (bd.) (N=705)	3,39 (2,97; 3,87), p < 0,001
31	5040,7 (bd.) (N=730)	423,9 (bd.) (N=731)	11,89 (10,16; 13,91), p < 0,001
35B	10707,5 (bd.) (N=728)	1735,0 (bd.) (N=732)	6,17 (5,54; 6,87), p < 0,001
Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał w OPA			
Serotyp	**V116 n/N, % (95% CI)**	**PPSV23 n/N, % (95% CI)**	**Różnica punktów procentowych (V116-PPSV23 (95% CI), p jednostronne**
Serotypy podobne V116 i PPSV23			
3	572*/595, 69,2% (65,4%; 72,9%)	392*/586, 66,9% (62,9%; 70,7%)	nd.
7F	482*/641, 75,2% (71,7%; 78,5%)	453*/648, 69,9% (66,2%; 73,4%)	
8	554*/663, 83,6% (80,5%; 86,3%)	573*/671, 85,4% (82,5%; 88,0%)	

STRIDE-10 (NCT05569954, publikacja *Jotterand 2025* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT05569954, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)			
9N	442*/611, 72,3% (68,6%; 75,9%)	441*/602, 73,3% (69,5%; 76,8%)	
10A	464*/621, 74,7% (71,1%; 78,1%)	411*/618, 66,5% (62,6%; 70,2%)	
11A	454*/630, 72,1% (68,4%; 75,5%)	373*/634, 58,8% (54,9%; 62,6%)	
12F	622*/667, 93,3% (91,1%; 95,0%)	607*/669, 90,7% (88,3%; 92,8%)	
17F	498*/592, 84,1% (80,9%; 87,0%)	437*/609, 71,8% (68,0%; 75,3%)	
19A	478*/674, 70,9% (67,3%; 74,3%)	437*/682, 64,1% (60,3%; 67,7%)	
20A	483*/680, 71,0% (67,5%; 74,4%)	395*/680, 58,1% (54,3%; 61,8%)	
22F	461*/603, 76,5% (72,9%; 79,8%)	414*/616, 67,2% (63,3%; 70,9%)	
33F	395*/597, 66,2% (62,2%; 70,0%)	428*/604, 70,9% (67,1%; 74,5%)	
Serotypy unikatowe dla V116			
6A	495*/626, 79,1% (75,7%; 82,2%)	332*/626, 53,0% (49,0%; 57,0%)	**26,0 (20,9; 31,0), p < 0,001**
15A	364*/522, 69,7% (65,6%;73,6%)	159*/524, 30,3% (26,4%; 34,5%)	**39,4 (33,6; 44,8), p < 0,001**
15C	551*/627, 87,9% (85,1%; 90,3%)	483*/634, 76,2% (72,7%; 79,4%)	11,7 (7,5; 15,9), p = 0,214
16F	382*/604, 63,2% (59,3%; 67,1%)	125*/616, 20,3% (17,2%; 23,7%)	**42,9 (37,8; 47,8), p < 0,001**
23A	336*/476, 70,6% (66,3%; 74,6%)	148*/426, 34,7% (30,2%; 39,5%)	**35,9 (29,6; 41,8), p < 0,001**
23B	562*/649, 86,6% (83,7%; 89,1%)	279*/632, 44,1% (40,2%; 48,1%)	**42,4 (37,6; 47,0), p < 0,001**
24F	278*/551, 50,5% (46,2%; 54,7%)	74*/507, 14,6% (11,6%; 18,0%)	**35,9 (30,6; 41,0), p < 0,001**
31	487*/655, 74,4% (70,8%; 77,7%)	119*/652, 18,3% (15,4%; 21,4%)	**56,2 (51,5; 60,5), p < 0,001**
35B	421*/660, 63,8% (60,0%; 67,5%)	35*/678, 5,2% (3,6%; 7,1%)	**58,7 (54,6; 62,7), p < 0,001**
Analiza bezpieczeństwa (V116 vs PPSV23)			

STRIDE-10 (NCT05569954, publikacja *Jotterand 2025* oraz https://clinicaltrials.gov/study/NCT05569954, dokumenty *EPAR 2025* i *GVD 2024*)		
Rodzaj AE	**V116**	**PPSV23**
Jakiekolwiek AEs	451/739 (61,0%)	421/741 (56,8%)
Jakiekolwiek AEs związane z podaną szczepionką	395/739 (53,5%)	354/741 (47,8%)
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji	[redacted]	[redacted]
Ból	288*/739 (39,0%)	261*/741 (35,2%)
Obrzęk	36*/739 (4,9%)	32*/741 (4,3%)
Rumień	35*/739 (4,7%)	47*/741 (6,3%)
Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe	[redacted]	[redacted]
Zmęczenie	122*/739 (16,5%)	116*/741 (15,7%)
Ból głowy	101*/739 (13,7%)	89*/741 (12,0%)
Ból mięśni	39*/739 (5,3%)	44*/741 (5,9%)
Gorączka	8*/739 (1,1%)	10*/741 (1,3%)
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane	22/739 (3,0%)	18/741 (2,4%)
Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane związane z podaną szczepionką	0/739 (0%)	0/741 (0%)
Zgony	0/741 (0%)	0/743 (0%)
Uwagi		

- Randomizacja centralna w stosunku 1:1, z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego, losowy harmonogram przydziału został wygenerowany przez sponsora
- Czynniki stratyfikacji: wiek (50-64 lat, 65-74 lat i ≥75 lat)
- Zaślepienie podwójne uczestników, badaczy i personelu sponsora – za wydawanie, przygotowywanie i podawanie szczepionek był odpowiedzialny niezaślepiony farmaceuta (lub inny wykwalifikowany personel ośrodka); aby uniknąć stronniczości, kontakt między niezaślepionym personelem ośrodka, a uczestnikami badania był zabroniony, a za inne procedury i oceny był odpowiedzialny personel zaślepiony.

Wkład autorów w opracowanie raportu

[redacted]	Udział w opracowaniu raportu
[redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[redacted]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[redacted]	przegląd systematyczny, opracowanie badań wykluczonych z analizy, skróty
[redacted]	dyskusja
[redacted]	przegląd systematyczny, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opis badań RCT (metodyka, kryteria selekcji, charakterystyka populacji, opis interwencji, skuteczność, bezpieczeństwo), opis badań wtórnych, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, charakterystyka (*critical appraisal*) badań RCT, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[redacted]	bieżące konsultacje statystycznie

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. 29
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. 29
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. 29
Tabela 4. Kryteria PICOS. 30
Tabela 5. Badania wchodzące w skład „*The V116 clinical program*”. 37
Tabela 6. Charakterystyka metodyki uwzględnionych badań. 42
Tabela 7. Opis przepływu pacjentów we włączonych badaniach. 46
Tabela 8. Ocena jakości włączonych badań wg skali Jadad. 50
Tabela 9. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla wybranych punktów końcowych we włączonych próbach. 51
Tabela 10. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań *V116-001*, *STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*. 55
Tabela 11. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań *V116-001*, *STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*. 65
Tabela 12. Opis interwencji – szczepienia zastosowanego we włączonych badaniach. 72
Tabela 13. Opis punktów końcowych analizowanych we włączonych badaniach. 78
Tabela 14. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych miana po szczepieniu między szczepionkami (GMTR); Capvaxive vs PPSV23; badanie *V116-001*, *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*. 82
Tabela 15. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych mian po szczepieniu między szczepionkami (GMTR); Capvaxive vs PCV20; badanie *STRIDE-3*. 90
Tabela 16. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych mian po szczepieniu między szczepionkami (GMTR); Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6*. 95
Tabela 17. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych mian po szczepieniu (GMTR) między analizowanymi schematami szczepienia; Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive; badanie *STRIDE-5*. 97
Tabela 18. Krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMFR) dla odpowiedzi OPA; Capvaxive vs PPSV23; badania *V116-001*, *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*. 99
Tabela 19. Krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMFR) dla odpowiedzi OPA; Capvaxive vs PCV20; badanie *STRIDE-3*. 105
Tabela 20. Krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMFR) dla odpowiedzi OPA; Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6*. 107

Tabela 21. Krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMFR) dla odpowiedzi OPA; Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive; badanie *STRIDE-5*. 108
Tabela 22. Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał w OPA; Capvaxive vs PPSV23; badania *V116-001*, *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*. 110
Tabela 23. Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał w OPA; Capvaxive vs PCV20; badanie *STRIDE-3*..... 117
Tabela 24. Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał w OPA; Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6*..... 120
Tabela 25. Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych stężenia po szczepieniu między szczepionkami (GMCR); Capvaxive vs PPSV23; badanie *V116-001* i *STRIDE-6*. 123
Tabela 26. Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych stężenia po szczepieniu między szczepionkami (GMCR); Capvaxive vs PCV20; badanie *STRIDE-3*. 128
Tabela 27. Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych stężenia po szczepieniu między szczepionkami (GMCR); Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6*. 130
Tabela 28. Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych stężenia po szczepieniu między analizowanymi schematami szczepienia (GMCR); Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive; badanie *STRIDE-5*. 132
Tabela 29. Krotność wzrostu średniej geometrycznej stężenia przeciwciał IgG (GMFR); Capvaxive vs PPSV23; badania *V116-001*, *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*. 133
Tabela 30 Krotność wzrostu średniej geometrycznej stężenia przeciwciał IgG (GMFR); Capvaxive vs PCV20; badanie *STRIDE-3*..... 138
Tabela 31. Krotność wzrostu średniej geometrycznej stężenia przeciwciał IgG (GMFR); Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6*..... 140
Tabela 32. Krotność wzrostu średniej geometrycznej stężenia przeciwciał IgG (GMFR); Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive; badanie *STRIDE-5*. 141
Tabela 33. Co najmniej 4-krotny wzrost stężenia przeciwciał IgG; Capvaxive vs PPSV23; badania *V116-001*, *STRIDE-6*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10*. 142
Tabela 34. Co najmniej 4-krotny wzrost stężenia przeciwciał IgG; Capvaxive vs PCV20; badanie *STRIDE-3*..... 149
Tabela 35. Co najmniej 4-krotny wzrost stężenia przeciwciał IgG; Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6*..... 151
Tabela 36. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych miana po szczepieniu między szczepionkami (GMTR); Capvaxive (kohorta 3); badanie *STRIDE-6*. 153
Tabela 37. Krotność wzrostu średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMFR) dla odpowiedzi OPA; Capvaxive (kohorta 3); badanie *STRIDE-6*. 155
Tabela 38. Co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał w OPA; Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6*..... 156
Tabela 39. Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMT) oraz stosunek średnich geometrycznych stężenia po szczepieniu między szczepionkami (GMCR); Capvaxive (kohorta 3); badanie *STRIDE-6*. 157

Tabela 40. Krotność wzrostu średniej geometrycznej stężenia przeciwciał IgG (GMFR); Capvaxive (kohorta 3); badanie *STRIDE-6*..... 158
Tabela 41. Co najmniej 4-krotny wzrost stężenia przeciwciał IgG; Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6*..... 158
Tabela 42. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych ogółem; Capvaxive vs PPSV23; badanie *V116-001* (faza II), *STRIDE-6* (kohorta 2), *STRIDE-9* i *STRIDE-10*..... 161
Tabela 43. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych ogółem w podziale na kategorie wiekowe; Capvaxive vs PPSV23; badanie *STRIDE-10*..... 164
Tabela 44. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie przewidywanych AEs; Capvaxive vs PPSV23; badanie *V116-001* (faza II), *STRIDE-6* (kohorta 2), *STRIDE-9* i *STRIDE-10*..... 167
Tabela 45. Ocena bezpieczeństwa – przewidywane zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wiekowe; Capvaxive vs PPSV23; badanie *STRIDE-10*..... 170
Tabela 46. Ocena bezpieczeństwa – czas utrzymywania się poszczególnych przewidywanych AEs; Capvaxive vs PPSV23; badania *V116-001* (faza II), *STRIDE-6* (kohorta 2) i *STRIDE-10*..... 173
Tabela 47. Ocena bezpieczeństwa – ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia; Capvaxive vs PPSV23; badanie *V116-001* (faza II), *STRIDE-6* (kohorta 2), *STRIDE-9* i *STRIDE-10*..... 179
Tabela 48. Ocena bezpieczeństwa – nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane (przedstawiono AEs występujące u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup); Capvaxive vs PPSV23; badanie *V116-001* (faza II), *STRIDE-6* (kohorta 2), *STRIDE-9* i *STRIDE-10*..... 184
Tabela 49. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych ogółem; Capvaxive vs PCV20; badanie *STRIDE-3*..... 187
Tabela 50. Ocena bezpieczeństwa – przewidywane zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia, jak i w ≥3. stopniu nasilenia; Capvaxive vs PCV20; badanie *STRIDE-3*..... 188
Tabela 51. Ocena bezpieczeństwa – czas utrzymywania się poszczególnych przewidywanych AEs; Capvaxive vs PCV20; badanie *STRIDE-3*..... 190
Tabela 52. Ocena bezpieczeństwa – ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane; Capvaxive vs PCV20; badanie *STRIDE-3*..... 191
Tabela 53. Ocena bezpieczeństwa – nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane (przedstawiono AEs występujące u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup); Capvaxive vs PCV20; badanie *STRIDE-3*..... 195
Tabela 54. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych ogółem; Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6* (kohorta 1)..... 196
Tabela 55. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie przewidywanych AEs; Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6* (kohorta 1)..... 197
Tabela 56. Ocena bezpieczeństwa – czas utrzymywania się poszczególnych AEs; Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6* (kohorta 1)..... 198

Tabela 57. Ocena bezpieczeństwa – ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane; Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6* (kohorta 1). 199
Tabela 58. Ocena bezpieczeństwa – nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane (przedstawiono AEs występujące u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup); Capvaxive vs PCV15; badanie *STRIDE-6* (kohorta 1)..... 200
Tabela 59. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych ogółem; Capvaxive vs kontrola; badania *STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10*..... 201
Tabela 60. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie przewidywanych AEs; Capvaxive vs kontrola; badania *STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10*. 202
Tabela 61. Ocena bezpieczeństwa – przewidywane zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wiekowe; Capvaxive vs kontrola; badania *STRIDE-3*, *STRIDE-5*, *STRIDE-6*, *STRIDE-7* i *STRIDE-10*. 204
Tabela 62. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych ogółem; Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive; badanie *STRIDE-5*. 208
Tabela 63. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie przewidywanych AEs; Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive; badanie *STRIDE-5*. 209
Tabela 64. Ocena bezpieczeństwa – ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane; Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive; badanie *STRIDE-5*. 210
Tabela 65. Ocena bezpieczeństwa – nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane (przedstawiono AEs występujące u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup); Capvaxive+QIV→PBO vs PBO+QIV→ Capvaxive; badanie *STRIDE-5*. 213
Tabela 66. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych ogółem; Capvaxive; badanie *STRIDE-6* (kohorta 3). 214
Tabela 67. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie przewidywanych AEs; Capvaxive; badanie *STRIDE-6* (kohorta 3). 215
Tabela 68. Ocena bezpieczeństwa – ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane; Capvaxive; badanie *STRIDE-6* (kohorta 3). 215
Tabela 69. Ocena bezpieczeństwa – nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane (przedstawiono AEs występujące u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup); Capvaxive; badanie *STRIDE-6* (kohorta 3). 216
Tabela 70. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych (*ChPL Capvaxive 2025*). 218
Tabela 71. Ocena RoB2 badania *V116-001* – ocena immunogenności. 252
Tabela 72. Ocena RoB2 badania *V116-001* – ocena bezpieczeństwa. 254
Tabela 73. Ocena RoB2 badania *STRIDE-3* – ocena immunogenności. 256
Tabela 74. Ocena RoB2 badania *STRIDE-3* – ocena bezpieczeństwa. 258
Tabela 75. Ocena RoB2 badania *STRIDE-5* – ocena immunogenności. 260
Tabela 76. Ocena RoB2 badania *STRIDE-5* – ocena bezpieczeństwa. 261
Tabela 77. Ocena RoB2 badania *STRIDE-6* – ocena immunogenności. 263

Tabela 78. Ocena RoB2 badania *STRIDE-6* – ocena bezpieczeństwa. 265
Tabela 79. Ocena RoB2 badania *STRIDE-7* – ocena bezpieczeństwa. 267
Tabela 80. Ocena RoB2 badania *STRIDE-9* – ocena immunogenności. 269
Tabela 81. Ocena RoB2 badania *STRIDE-9* – ocena bezpieczeństwa. 270
Tabela 82. Ocena RoB2 badania *STRIDE-10* – ocena immunogenności. 272
Tabela 83. Ocena RoB2 badania *STRIDE-10* – ocena bezpieczeństwa. 274
Tabela 84. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2. 325
Tabela 85. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2. 327
Tabela 86. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2. 327
Tabela 87. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2. 328
Tabela 88. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2. 329
Tabela 89. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2. 329
Tabela 90. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2. 329
Tabela 91. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. 330
Tabela 92. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. 330
Tabela 93. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*). 332
Tabela 94. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za *Niewada 2011*). 333
Tabela 95. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (*Shea 2017*). 336
Tabela 96. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. 344
Tabela 97. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. 344
Tabela 98. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. 344
Tabela 99. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *V116-001*. 345
Tabela 100. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *STRIDE-3*. 351
Tabela 101. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *STRIDE-5*. 358
Tabela 102. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *STRIDE-6*. 361
Tabela 103. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *STRIDE-7*. 370
Tabela 104. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *STRIDE-9*. 372

Tabela 105. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *STRIDE-10*. 377

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych. 40
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego we włączonych badaniach. 52
Wykres 3. Porównanie Capvaxive pod względem szczepów unikatowych i wspólnych w odniesieniu do innych szczepionek przeciw pneumokokom, które analizowano w niniejszym raporcie. 76
Wykres 4. Jakiekolwiek AEs – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 277
Wykres 5. Jakiekolwiek AEs – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 277
Wykres 6. Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 278
Wykres 7. Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23) 278
Wykres 8. Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 279
Wykres 9. Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23) 279
Wykres 10. Jakiekolwiek AEs związane z podaną szczepionką – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 280
Wykres 11. Jakiekolwiek AEs związane z podaną szczepionką – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 280
Wykres 12. Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji, związane z podaną szczepionką – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 281
Wykres 13. Jakiekolwiek AEs w miejscu iniekcji, związane z podaną szczepionką – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 281
Wykres 14. Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe, związane z podaną szczepionką – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 282
Wykres 15. Jakiekolwiek AEs ogólnoustrojowe, związane z podaną szczepionką – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 282
Wykres 16. Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) AEs – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 283
Wykres 17. Jakiekolwiek ciężkie (*serious*) AEs – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23) 283
Wykres 18. Jakiekolwiek przewidywane (*solicited*) AEs – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 284

Wykres 19. Jakiekolwiek przewidywane (*solicited*) AEs – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23)..... 284
Wykres 20. Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – metaanaliza danych z badań *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23)..... 285
Wykres 21. Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23)..... 285
Wykres 22. Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, rumień – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23)..... 286
Wykres 23. Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, rumień – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23)..... 286
Wykres 24. Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, ból – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23)..... 287
Wykres 25. Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, ból – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23)..... 287
Wykres 26. Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, obrzęk – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23)..... 288
Wykres 27. Przewidywane (*solicited*) zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, obrzęk – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23)..... 288
Wykres 28. Przewidywane (solicited) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23)..... 289
Wykres 29. Przewidywane (solicited) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23)..... 289
Wykres 30. Przewidywane (solicited) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe, zmęczenie – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23)..... 290
Wykres 31. Przewidywane (solicited) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe, zmęczenie – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23)..... 290
Wykres 32. Przewidywane (solicited) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe, ból głowy – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23)..... 291
Wykres 33. Przewidywane (solicited) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe, ból głowy – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23)..... 291
Wykres 34. Przewidywane (solicited) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23)..... 292
Wykres 35. Przewidywane (solicited) zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23)..... 292

Wykres 36. Jakiekolwiek przewidywane AEs, ≤ 3 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23). 293
Wykres 37. Jakiekolwiek przewidywane AEs, ≤ 3 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 293
Wykres 38. Jakiekolwiek przewidywane AEs, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23). 294
Wykres 39. Jakiekolwiek przewidywane AEs, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 294
Wykres 40. Jakiekolwiek przewidywane AEs, > 5 i ≤ 10 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23). 295
Wykres 41. Jakiekolwiek przewidywane AEs, > 5 i ≤ 10 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 295
Wykres 42. Jakiekolwiek przewidywane AEs, ≥10 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23). 296
Wykres 43. Jakiekolwiek przewidywane AEs, ≥10 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 296
Wykres 44. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – rumień, ≤ 3 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23). 297
Wykres 45. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – rumień, ≤ 3 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 297
Wykres 46. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – rumień, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23). 298
Wykres 47. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – rumień, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 298
Wykres 48. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – rumień, > 5 i ≤ 10 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23). 299
Wykres 49. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – rumień, > 5 i ≤ 10 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 299
Wykres 50. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – ból, ≤ 3 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23). 300
Wykres 51. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – ból, ≤ 3 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 300
Wykres 52. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – ból, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23). 301

Wykres 53. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – ból, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 301
Wykres 54. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – ból, > 5 i ≤ 10 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23). 302
Wykres 55. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – ból, > 5 i ≤ 10 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 302
Wykres 56. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – ból, ≥10 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23). 303
Wykres 57. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – ból, ≥10 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 303
Wykres 58. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – obrzęk, ≤ 3 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23). 304
Wykres 59. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – obrzęk, ≤ 3 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 304
Wykres 60. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – obrzęk, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23). 305
Wykres 61. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – obrzęk, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 305
Wykres 62. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – obrzęk, > 5 i ≤ 10 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23). 306
Wykres 63. Przewidywane zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji – obrzęk, > 5 i ≤ 10 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 306
Wykres 64. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – zmęczenie, ≤ 3 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23). 307
Wykres 65. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – zmęczenie, ≤ 3 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 307
Wykres 66. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – zmęczenie, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23). 308
Wykres 67. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – zmęczenie, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 308
Wykres 68. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – zmęczenie, > 5 i ≤ 10 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23). 309
Wykres 69. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – zmęczenie, > 5 i ≤ 10 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 309

Wykres 70. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból głowy, ≤ 3 – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23). 310
Wykres 71. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból głowy, ≤ 3 – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 310
Wykres 72. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból głowy, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23). 311
Wykres 73. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból głowy, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 311
Wykres 74. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból głowy, > 5 i ≤ 10 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23). 312
Wykres 75. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból głowy, > 5 i ≤ 10 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 312
Wykres 76. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból głowy, > 10 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23). 313
Wykres 77. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból mięśni, > 10 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 313
Wykres 78. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból mięśni, ≤ 3 – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23). 314
Wykres 79. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból mięśni, ≤ 3 – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 314
Wykres 80. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból mięśni, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza danych z badań STRIDE-1 i STRIDE-10 (Capvaxive vs PPSV23). 315
Wykres 81. Przewidywane zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe – ból mięśni, > 3 i ≤ 5 dni – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 315
Wykres 82. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane, COVID-19 – metaanaliza danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 316
Wykres 83. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane, COVID-19 – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 316
Wykres 84. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane, ostre uszkodzenie nerek – metaanaliza danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 317
Wykres 85. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane, ostre uszkodzenie nerek – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 317
Wykres 86. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, jakiekolwiek – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 318

Wykres 87. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, jakiekolwiek – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 318
Wykres 88. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, zmęczenie – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23)..... 319
Wykres 89. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, zmęczenie – metaanaliza różnic ryzyka na podstawie danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 319
Wykres 90. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, rumień w miejscu wstrzyknięcia – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 320
Wykres 91. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, rumień w miejscu wstrzyknięcia – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 320
Wykres 92. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, ból w miejscu wstrzyknięcia – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23)..... 321
Wykres 93. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, ból w miejscu wstrzyknięcia – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23)..... 321
Wykres 94. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 322
Wykres 95. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-9* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 322
Wykres 96. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, ból mięśni – metaanaliza danych z badań *V116-001*, *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23). 323
Wykres 97. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, ból mięśni – metaanaliza danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23)..... 323
Wykres 98. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, ból głowy – metaanaliza danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23)..... 324
Wykres 99. Nieciężkie (*not including serious*) zdarzenia niepożądane, ból głowy – metaanaliza danych z badań *V116-001* i *STRIDE-10* (Capvaxive vs PPSV23)..... 324

Capvaxive® (21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom)	w czynnym uodparnianiu osób powyżej 65 r.ż. w celu zapobiegania chorobie inwazyjnej i zapaleniu płuc wywoływanym przez bakterie *Streptococcus pneumoniae*

Piśmiennictwo

AOTMiT 2016 Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/

APD Capvaxive 2025 Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: Capvaxive® (21-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom). Profilaktyka zakażeń pneumokokowych u osób >65 r.ż. oraz >65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej. Kraków 2025

Atkins 2004 Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004 Jun 19;328(7454):1490.

Bradburn 2007 Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. Stat Med. 2007;26(1):53-77.

CDC 2023 CDC. Active Bacterial Core surveillance. Dostępne online pod adresem: https://data.cdc.gov/d/qvzb-qs6p/visualization. Data ostatniego dostępu: 10.06.2025 r.

CDC 2024 CDC. Pneumococcal Vaccine Recommendations. October 26, 2024. Dostępne online pod adresem: https://www.cdc.gov/pneumococcal/hcp/vaccine-recommendations/index.html Data ostatniego dostępu: 18.03.2025 r.

ChPL Capvaxive 2025 Charakterystyka Produktu Leczniczego Capvaxive® z dnia 10.06.2025 r. – EU/1/25/1913
Dostępne on-line pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1913.htm
Data ostatniego dostępu: 13.06.2025 r.

Cook 1997 Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med. 1997, 126, 5: 376-80.

EMA 2025 European Medicines Agency**.** Capvaxive (pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine [21-valent]). Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/capvaxive
Data ostatniego dostępu: 13.06.2025

EMEA 2023 Guideline on clinical evaluation of vaccines/EMA. Dostępne on-line pod adresem: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-vaccines-revision-1_en.pdf&ved=2ahUKEwjB6IveuqaNAxW4RvEDHbseFGcQFnoECAkQAQ&usg=AOvVaw3ygNelqvZEB251L4IyQUsY. Data ostatniego dostępu: 15.05.2025

EPAR 2025 Capvaxive. Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/006267/0000. Dostępne on-line pod adresem: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/capvaxive. Data ostatniego dostępu: 15.05.2025

EudraVigilance 2025 Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: http://www.adrreports.eu/pl/search.html#
Data ostatniego dostępu: 13.06.2025

FAERS 2025 FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis
Data ostatniego dostępu: 13.06.2025

FDA 2021 FDA, Immunobridging to Evaluate Vaccines. Dostęp online pod adresem: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/doran-fink_4_immunobridging_vrconsultation_6.12.2021.pdf?sfvrsn=fd04428e_7 Data ostatniego dostępu: 10.06.2025 r.

FDA 2025 Highlights of prescribing information. CAPVAXIVE™ (Pneumococcal 21-valent Conjugate Vaccine). Dostępne on-line pod adresem: www.fda.gov/media/179426/download
Data ostatniego dostępu: 13.06.2025

GVD 2024 V116 for the prevention of pneumococcal disease in adults. Global Value Dossier. Date last updated: 16 August 2024. Dostarczone przez Wnioskodawcę.

Higgins 2024 Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

Jadad 1996 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17(1):1-12.

Johansson 1992 Johansson PJ, Sternby E, Ursing B. Septicemia in granulocytopenic patients: a shift in bacterial etiology. Scand J Infect Dis. 1992; 24:357-60.

Jotterand 2025 Jotterand V, Jagannath V, Accini Diaz A, et al. A Phase 3 Randomized Trial Investigating the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V116, an Adult-Specifc Pneumococcal Vaccine, Compared with PPSV23, in Adults ≥50 Years of Age (STRIDE-10). Vaccines 2025, 13(4), 341; doi.org/10.3390/vaccines13040341

Käyhty 2009 Käyhty H, Nurkka A. Soininen A, et al. The Immunological Basis for Immunization Series. Module 12: pneumococcal vaccines.

Kuchar 2019 Kuchar E. Jaki jest obraz kliniczny i powikłania zakażeń pneumokokowych? Jakie jest rokowanie w inwazyjnych zakażeniach S. pneumoniae? Data utworzenia: 28.03.2017. Aktualizacja: 09.04.2019. Dostęp online: https://www.mp.pl/szczepienia/ekspert/pneumokoki_ekspert/pneumo-objawy/161609,jaki-jest-obraz-kliniczny-i-powiklania-zakazen-pneumokokowych
Data ostatniego dostępu: 18.03.2025 r.

Liberati 2009 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.Ann Intern Med. 2009;151:W-65–W-94.

Merck 2024 V116 Clinical Program Overview. Dostępne on-line pod adresem: www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.merck.com/wp-content/uploads/sites/124/2024/01/V116_Clinical_Program_Overview_Factsheet.pdf&ved=2ahUKEwjQzqaivKaNAxULQvEDHXDdBLwQFnoECBkQAQ&usg=AOvVaw2eOE0sLR3cGD7j6wdDVSBI. Data ostatniego dostępu: 15.05.2025

Moher 2009 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009; 151: 264–269.

Mrukowicz 2014 Mrukowicz J. Zapobieganie inwazyjnej chorobie pneumokokowej u dorosłych i zasady stosowania 23-walentnej szczepionki polisacharydowej w grupach ryzyka. Aktualne wytyczne Amerykańskiego Komitetu Doradczego ds. Szczepień (ACIP). Data utworzenia: 09.06.2011. Aktualizacja: 26.09.2014. Dostęp online: https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/wytyczne/pneumokoki-wytyczne/70663,zapobieganie-inwazyjnej-chorobie-pneumokokowej-

u-doroslych-i-zasady-stosowania-23-walentnej-szczepionki-polisacharydowej-w-grupach-ryzyka-aktualne-wytyczne-amerykanskiego-komitetu-doradczego-ds-szczepien-acip
Data ostatniego dostępu: 18.03.2025 r.

Mt-Isa 2022 Mt-Isa S, Abderhalden LA, Musey L, Weiss T. Matching-adjusted indirect comparison of pneumococcal vaccines V114 and PCV20. Expert Rev Vaccines 2022;21(1):115-123.

MZ 24/10/2023 Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Nahm 1986 Nahm MH, Blaese RM, Crain MJ, Briles DE. Patients with Wiskott-Aldrich syndrome have normal IgG2 levels. J Immunol. 1986; 137:3484-7.

NICE 2015 Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2.

Niewada 2011 Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.

Page 2021 Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71

Platt 2023 Platt H, Omole T, Cardona J, Fraser NJ, Mularski RA, Andrews C, Daboul N, Gallagher N, Sapre A, Li J, Polis A, Fernsler D, Tamms G, Xu W, Murphy R, Skinner J, Joyce J, Musey L. Safety, tolerability, and immunogenicity of a 21-valent pneumococcal conjugate vaccine, V116, in healthy adults: phase 1/2, randomised, double-blind, active comparator-controlled, multicentre, US-based trial. Lancet Infect Dis 2023; 23(2):233-246. DOI:10.1016/S1473-3099(22)00526-6

Platt 2024 Platt HL, Bruno C, Buntinx E, Pelayo E, Garcia-Huidobro D, Barranco-Santana EA, Sjoberg F, Song JY, Grijalva CG, Orenstein WA, Morgan L, Fernsler D, Xu W, Waleed M, Li J, Buchwald UK. Safety, tolerability, and immunogenicity of an adult pneumococcal conjugate vaccine, V116 (STRIDE-3): a randomised, double-blind, active comparator controlled, international phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2024; 24(10):1141-1150. DOI:10.1016/S1473-3099(24)00344-X

Przybyłowski 2024 Przybyłowski T, Kuś J. II.D.3.1. Pneumokokowe zapalenie płuc. W: Interna Szczeklika – duży podręcznik. Data weryfikacji: 3 czerwca 2024 r.

PTMR 2024 Polskie TowArzystwo Medycyny Rodzinnej. Fundacja My Pacjenci. SZCZEPIENIE PRZECIW PNEUMOKOKOM. SZCZEPIENIA DOROSŁYCH. Dostęp online: https://ptmr.info.pl/wp-content/uploads/2024/09/pneumokok-31012024.pdf
Data ostatniego dostępu: 18.03.2025 r.

Ram 2010 Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. Clin Microbiol Rev. 2010; 23:740-80.

Scott 2024 Scott P, Haranaka M, Choi JH, Stacey H, Dionne M, Greenberg D, Grijalva CG, Orenstein WA, Fernsler D, Gallagher N, Zeng T, Li J, Platt HL. A Phase 3 Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V116 in Pneumococcal Vaccine-Experienced Adults 50 Years of Age or Older (STRIDE-6). Clin Infect Dis 2024; 79(6):1366-1374. DOI:10.1093/cid/ciae383

Scott 2025 Scott P, Ukkonen B, Caraco Y, Perez SN, Alpizar SA, Cardona JF, Greenberg D, Grijalva CG, Orenstein W, Wiedmann RT, Fernsler D, Cheon K, Li J, Platt HL. A phase 3, randomized trial

to evaluate lot-to-lot consistency of V116, an adult-specific pneumococcal conjugate vaccine (STRIDE-4). Med 2025:100748. DOI:10.1016/j.medj.2025.100748

Shea 2017 Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.

Dostępne on-line pod adresem: https://amstar.ca/index.php

Song 2013 Song JY, Moseley MA, Burton RL, et al. Pneumococcal Vaccine and Opsonic Pneumococcal Antibody. J Infect Chemother. 2013;19(3):412-425. doi:10.1007/s10156-013-0601-1.

Stencel 2019 Stencel D. Wykrywanie i monitorowanie inwazyjnych zakażeń pneumokokowych. Aktualny (2018) standard nadzoru WHO i wskazówki dla lekarzy. 23.12.2019. Dostęp online: https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/wytyczne/pneumokoki-wytyczne/223244,wykrywanie-i-monitorowanie-zakazen-pneumokokowych-wytyczne-who
Data ostatniego dostępu: 18.03.2025 r.

Sterne 2019 Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019; 366: l4898.

URPL 2025 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3

Data ostatniego dostępu: 13.06.2025

Vakevainen 2001 Vakevainen M, Jansen W, Saeland E, et al. Are the opsonophago- cytic activities of antibodies in infant sera measured by different pneumococcal phagocytosis assays comparable? Clin Diagn Lab Immunol. 2001;8(2):363-369.

VigiAccess 2025 VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. http://www.vigiaccess.org/

Data ostatniego dostępu: 13.06.2025

Wells 2015 Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

WHO 2009 WHO Immunological Basis for Immunization Series: Module 12: pneumococcal vaccine. Dostępne on-line pod adresem: www.who.int/publications/i/item/who-immunological-basis-for-immunization-series-module-12-pneumococcal-vaccine. Data ostatniego dostępu: 15.05.2025

WHO 2013 Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines, Annex 3, TRS No 977. Dostępne on-line pod adresem: www.who.int/publications/m/item/pneumococcal-conjugate-vaccines-annex3-trs-977. Data ostatniego dostępu: 15.05.2025

ECDC 2025 ECDC. SURVEILLANCE. Invasive pneumococcal disease Annual Epidemiological Report for 2022. 14 Jan 2025. Dostęp online: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/PNEU_AER_2022_Report.pdf
Data ostatniego dostępu: 18.03.2025 r.

KOROUN 2017 Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2017 roku. Dane KOROUN. Warszawa, 25.04.2018. Dostęp on-line pod adresem: https://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2018/08/IChP-2017.pdf

KOROUN 2018 Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2018 roku. Dane KOROUN. Warszawa, 22.07.2019. Dostęp on-line pod adresem: https://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2019/07/Inwazyjna-choroba-pneumokokowa-IChP-w-Polsce-w-2018-roku-22.07.2019.pdf

KOROUN 2019 Skoczyńska A, Wróbel-Pawelczyk I, Gołębiewska A, Kiedrowska M, Ronkiewicz P, Waśko I, Kuch A, Hryniewicz W. Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2019 roku (dane KOROUN), 2020. Dostęp on-line pod adresem: https://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2020/06/Inwazyjna-choroba-pneumokokowa-IChP-w-Polsce-w-2019-roku.pdf

KOROUN 2020 Skoczyńska A, Gołębiewska A, Wróbel-Pawelczyk I, Kiedrowska M, Ronkiewicz P, Kuch A, Hryniewicz W. Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2020 roku (dane KOROUN), 2021. Dostęp on-line pod adresem: https://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2021/03/Inwazyjna-choroba-pneumokokowa-IChP-w-Polsce-w-2020-roku.pdf

KOROUN 2021 Skoczyńska A, Gołębiewska A, Wróbel-Pawelczyk I, Kiedrowska M, Ronkiewicz P, Błaszczyk K, Kuch A, Hryniewicz W. Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2021 roku (dane KOROUN), 2022. Dostęp on-line pod adresem: https://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2022/04/Inwazyjna-choroba-pneumokokowa-IChP-w-Polsce-w-2021-roku-wersja-2.pdf

KOROUN 2022 Skoczyńska A, Wróbel-Pawelczyk I, Gołębiewska A, Kiedrowska M, Ronkiewicz P, Błaszczyk K, Kuch A, Hryniewicz W. Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2022 roku (dane KOROUN), 2023. Dostęp on-line pod adresem: https://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2024/05/Inwazyjna-Choroba-Pneumokokowa-IChP-w-Polsce-w-2022-roku.pdf

KOROUN 2023 Skoczyńska A, Wróbel-Pawelczyk I, Gołębiewska A, Kiedrowska M, Ronkiewicz P, Błaszczyk K, Kuch A, Hryniewicz W. Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2023 roku (dane KOROUN), 2024. Dostęp on-line pod adresem: https://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2024/03/Inwazyjna-Choroba-Pneumokokowa-IChP-w-Polsce-w-2023-roku.pdf

KOROUN 2024 Skoczyńska A, Wróbel-Pawelczyk I, Gołębiewska A, Kiedrowska M, Ronkiewicz P, Błaszczyk K, Kuch A, Hryniewicz W. Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2024 roku (dane KOROUN), Warszawa, 07.04.2024. Dostęp on-line pod adresem: https://koroun.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2025/04/Inwazyjna-choroba-pneumokokowa-IChP-w-Polsce-w-2024-roku.pdf