

# *VaxigripTetra*<sup>®</sup>

---

---

*Analiza kliniczna*

**Wersja 1.0**

**Kraków 2017**

**Wykonawca:**

*Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik*

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

**Autorzy:**

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

**Konflikt interesów:**

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Sanofi Pasteur Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

**Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 08 września 2017 r.**

## Spis treści

Streszczenie .....	6
Wykaz skrótów .....	13
1. Analiza kliniczna .....	15
1.1. Cel opracowania .....	16
1.2. Metodyka .....	16
1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	16
1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych.....	16
1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	17
1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....	19
1.2.1.4. Źródła danych wtórnych.....	21
1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	21
1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczenia opracowań wtórnych .....	21
1.2.2. Ocena bezpieczeństwa .....	21
1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	22
1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	22
1.2.5. Analiza statystyczna.....	22
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych .....	25
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	30
1.5. Porównanie szczepionek QIV vs TIV .....	33
1.5.1. Opis metodyki włączonych badań .....	33
1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji .....	39
1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	39
1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	42
1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	44
1.5.1. Skuteczność kliniczna .....	46
1.5.1.1. Ocena non-inferiority oraz superiority, QIV vs TIV.....	47
1.5.1.1.1. Stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał QIV vs TIV .....	48
1.5.1.1.2. Różnica w odsetku serokonwersji, QIV vs TIV .....	50
1.5.1.2. Uzyskanie seroprotekcji (SPR) .....	51
1.5.1.3. Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR).....	54
1.5.1.4. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) i GMTR .....	58

1.5.1.5.	Istotna odpowiedź immunologiczna – spełnienie kryteriów EMA oraz FDA.....	61
1.5.2.	Bezpieczeństwo .....	63
1.6.	Opis badania GQM11 – QIV (VaxigripTetra) vs TIV .....	70
1.7.	Szczepionka QIV vs PBO – badania z randomizacją.....	73
1.7.1.	Opis metodyki włączonych badań.....	73
1.7.2.	Charakterystyka włączonej populacji .....	76
1.7.2.1.	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	76
1.7.2.2.	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	77
1.7.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	78
1.7.4.	Skuteczność kliniczna .....	78
1.7.4.1.	Grypa lub choroba grypopodobna .....	80
1.7.4.2.	Uzyskanie seroprotekcji (SPR) .....	86
1.7.4.3.	Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) .....	88
1.7.5.	Bezpieczeństwo .....	88
1.8.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego... ..	91
1.9.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA .....	95
1.10.	Badania w toku .....	97
1.11.	Wyniki.....	98
1.12.	Dyskusja.....	107
1.13.	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	112
1.14.	Wnioski końcowe .....	114
2.	Piśmiennictwo .....	115
3.	Załączniki .....	118
3.1.	Opis skal wykorzystanych w raporcie.....	119
3.1.1.	Narzędzie „ <i>risk of bias</i> ” .....	119
3.1.2.	Skala Jadad .....	120
3.1.3.	Skala NICE .....	120
3.1.4.	Skala AMSTAR.....	120
3.2.	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	124
3.3.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	124
3.4.	Przeglądy systematyczne włączone do raportu .....	127
3.5.	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów .....	127

3.6.	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend .....	128
3.7.	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu .....	131
3.8.	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	153
3.9.	Spis tabel .....	154
3.10.	Spis wykresów .....	156

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej, immunogenności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV), [REDACTED]

### 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 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, 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 5.2.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny produktu VaxigripTetra w docelowej populacji chorych.

Ze względu na liczne ograniczenia dotyczące możliwości oceny istotnych klinicznie punktów końcowych w przypadku szczepionek wskazywane przez organy rejestracyjne (EMA, FDA), w analizie efektywności klinicznej szczepionek przeciw grypie należy uwzględnić przede wszystkim punkty końcowe dotyczące oceny immunogenności i bezpieczeństwa, a jeżeli to możliwe, należy dążyć do oceny efektów klinicznych. W ocenie immunogenności kluczowe jest wykazanie istotnej odpowiedzi immunologicznej wobec wszystkich czterech szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce zgodnie z kryteriami EMA i FDA. Ponadto w ocenie immunogenności należy oszacować istotność róż-

nic między ocenianymi szczepionkami: analizę oceniającą nie mniejszą skuteczność szczepienia QIV w porównaniu do TIV (analiza *non-inferiority*) dla szczepów obecnych w obu szczepionkach, oraz analizę potwierdzającą wyższą skuteczność szczepionki QIV w porównaniu do szczepionki TIV (*superiority*) – dla różniących szczepów B.

Do analizy skuteczności klinicznej produktu VaxigripTetra włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne według schematu PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – [REDACTED]
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – VaxigripTetra – szczepionka inaktywowana czterowalentna przeciw grypie (QIV); celem poszerzonej oceny immunogenności, skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa szczepionek czterowalentnych w populacji osób starszych dopuszczano także inne inaktywowane szczepionki czterowalentne, zgodnie z zaleceniami dla półkuli północnej
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – szczepionki inaktywowane trójwalentne (TIV), zgodnie z zaleceniami dla półkuli północnej; brak szczepienia przeciw grypie/placebo.
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – przeżycie całkowite; jakość życia; immunogenność i osiągnięcie zaleceń EMA i FDA w zakresie tych parametrów: średnia geometryczna miana przeciwciał anty-HA (GMT); stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu (GMTR); odsetek serokonwersji; odsetek seroprotekcji; zachorowania grypopodobne (ILI), w tym potwierdzone laboratoryjnie, objawy grypopodobne, zapalenia płuc, hospitalizacje; bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study*)** – VaxigripTetra – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry

chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych. Pozostałe szczepionki czterowalentne – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

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. Szerszą ocenę bezpieczeństwa oparto na opracowaniach wtórnych.

## Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego do raportu włączono 11 publikacji opisujących wyniki pierwotnych badań klinicznych. W wyniku przeglądu systematycznego do raportu włączono 9 pełnotekstowych publikacji opisujących wyniki pierwotnych badań klinicznych umożliwiających ocenę szczepionek czterowalentnych w populacji osób starszych. Włączone badania obejmowały:

- 6 publikacji opisujących badania RCT porównujące QIV z TIV: *Pepin 2013* – jedyne opublikowane badanie dla produktu VaxigripTetra, w populacji osób dorosłych, dostępne wyniki immunogenności w podgrupie > 60. roku życia, wyniki bezpieczeństwa dla populacji ogólnej ( $\geq 18$  lat) oraz w podgrupie > 60. roku życia; *Greenberg 2017* – populacja osób  $\geq 65$ . roku życia, wyniki immunogenności i bezpieczeństwa; badania w populacji osób dorosłych prezentujące wyniki immunogenności w populacji osób starszych: *Choi 2017* ( $\geq 60$  lat), *Greenberg 2013* ( $\geq 61$  lat), *Kieninger 2013* ( $\geq 65$  lat), *Treanor 2017* ( $\geq 65$  lat); ocena bezpieczeństwa zaprezentowana była w populacji ogólnej, bez wyróżnienia wyników w podgrupie osób starszych, w związku z czym jej wyniki nie zostały zaprezentowane w raporcie – z wyjątkiem badania *Treanor 2017*, w którym przedstawiono również bezpieczeństwo u osób w podeszłym wieku.
- 3 publikacje opisujące 1 badanie RCT porównujące QIV z brakiem szczepienia (placebo) u osób

starszych: *Govaert 1994* (wyniki skuteczności klinicznej, w tym ocena istotnych klinicznie punktów końcowych), *Govaert 1994* (immunogenność), *Govaert 1993* (bezpieczeństwo).

- Dodatkowo w wyniku przeglądu doniesień konferencyjnych zidentyfikowano plakat *Sesay 2016* prezentujący wyniki badania *GQM11* dla produktu VaxigripTetra, obejmujące podgrupę osób starszych (> 60 lat) – ocena immunogenności i bezpieczeństwa.

Ponadto do raportu włączono 2 przeglądy systematyczne – *McKeage 2013* i *Moa 2016*, które potwierdziły trafność przeprowadzonego wyszukiwania (w opracowaniach nie włączono żadnych dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie).

### QIV vs TIV – badania RCT

Wyniki porównania szczepionek QIV vs TIV przedstawiono na podstawie 6 badań RCT, z podwójnym zaślepieniem: *Pepin 2013*, *Treanor 2017*, *Choi 2017* i *Greenberg 2017*, zaślepieniem częściowym: *Kieninger 2013* i bez zaślepienia: *Greenberg 2013*. Ogółem w badaniach uczestniczyło 11246 osób, spośród nich 1112 otrzymało szczepionkę VaxigripTetra (przedrejestracyjną formulację), 5345 inne szczepionki QIV, a 4789 szczepionkę TIV (2596 zawierającą linię Victoria, 2193 – linię Yamagata). Produkt VaxigripTetra (formulacja przedrejestracyjna) stosowano w badaniu *Pepin 2013* (u 556 osób w wieku > 60 lat).

### Immunogenność

W ocenie immunogenności oceniano istotność różnic między ocenianymi szczepionkami testowaną na podstawie hipotezy niemniejszej skuteczności QIV w porównaniu do TIV (*non-inferiority*) dla szczepów obecnych w obu szczepionkach (w przypadku nieróżniących antygenów H1N1 oraz H3N2 porównywanie wykonywano dla połączonej grupy otrzymującej dwa warianty TIV, natomiast dla antygenów B porównywanie wykonywano ze szczepionką TIV zawierającą antygen odpowiadający szczepionce QIV), oraz hipotezy wyższości QIV w porównaniu do TIV nie zawierającej danej linii wirusa (*superiority*) – dla różniących szczepów B. Wyniki analizowano dla podgrupy osób starszych, lub gdy nie były dostępne, dla całej populacji, pod

warunkiem że metoda statystyczna uwzględniała jakiegokolwiek dopasowanie względem wieku (takich danych nie przedstawiono w *Greenberg 2013* oraz *Kieninger 2013*). Niemniejszą immunogenność szczepionki (*non-inferiority*) stwierdzano, gdy dolna granica 95% przedziału ufności dla wyznaczonego stosunku GMT QIV wobec TIV była  $> 0,667$ , oraz gdy dolna granica 95% CI dla różnicy odsetków serokonwersji (SCR) po podaniu QIV oraz TIV była  $> -10\%$ . W większości badań (z wyjątkiem *Greenberg 2017*) wyższą immunogenność (*superiority*) stwierdzano, gdy stosunek GMT dla porównania QIV vs TIV był znamieny, czyli gdy dolna granica 95% CI wyniosła  $> 1$ , natomiast w przypadku różnicy prawdopodobieństwa serokonwersji, gdy dolna granica 95% CI wyniosła  $> 0$ .

Ponadto przeprowadzono statystyczną ocenę różnic w odsetkach pacjentów uzyskujących seroprotekcję i serokonwersję dla poszczególnych szczepów wirusa, ocenę średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMT) oraz spełnienie kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej wg EMA oraz FDA w zakresie seroprotekcji, serokonwersji i stosunku GMT po i przed szczepieniem (GMTR).

#### Stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał QIV vs TIV

- szczepy nieróżniące obecne w VaxigripTetra oraz w TIV: wykazano nie mniejszą immunogenność (*non-inferiority*), oceniając średnie geometryczne miana przeciwciał (badanie *Pepin 2013*);
- szczepy B różniące nieobecne w TIV: potwierdzono wyższość VaxigripTetra (*superiority*) (badanie *Pepin 2013*);
- wyniki potwierdzono w pozostałych badaniach oceniających inne QIV wobec TIV.

#### Różnica w odsetku serokonwersji

- szczepy nieróżniące obecne w szczepionkach QIV oraz w TIV: w większości badań wykazano nie mniejszą immunogenność (*non-inferiority*), oceniając różnice w odsetkach serokonwersji;
- szczepy B różniące nieobecne w szczepionkach TIV: w większości badań wykazano wyższość szczepionki czterowalentnej (*superiority*);
- wyniki na podstawie badań *Treanor 2017*, *Choi 2017* oraz *Greenberg 2017* (brak danych dla *Pepin 2013*).

#### Uzyskanie seroprotekcji (SPR)

- seroprotekcja wystąpiła u  $> 90\%$  osób otrzymujących VaxigripTetra w przypadku każdego z analizowanych antygenów (badanie *Pepin 2013*);
- dla antygenów wirusa A (H1N1 oraz H3N2) nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w odsetku seroprotekcji po podaniu VaxigripTetra vs TIV, a więc produkt ten w równym stopniu co szczepionki TIV zapewniał uzyskanie ochronnego miana przeciwciał przeciwko wirusom typu A (badanie *Pepin 2013*);
- dla antygenów wirusa linii B, który obecny był w obu porównywanych szczepionkach nie stwierdzono różnic między produktem VaxigripTetra a szczepionkami TIV (badanie *Pepin 2013*);
- dla antygenów różniących wirusa linii B, nieobecnych w TIV, VaxigripTetra okazał się znamienne lepszy: RB = 1,06 (95% CI: 1,00; 1,12), NNT = 19 (95% CI: 10; 348),  $p = 0,0437$  dla uzyskania seroprotekcji przeciw wirusowi typu B linii Victoria, w porównaniu do szczepionki TIV nie zawierającej antygenów tego szczepu, oraz RB = 1,10 (95% CI: 1,03; 1,16), NNT = 12 (95% CI: 8; 30),  $p = 0,0020$  dla SPR względem wirusa typu B linii Yamagata w porównaniu do TIV nie zawierającej antygenów dla tego szczepu (badanie *Pepin 2013*);
- w przypadku innych szczepionek QIV, ocenianych w pozostałych badaniach, obserwowano podobną zależność.

#### Wystąpienie serokonwersji miana przeciwciał (SCR)

- dla antygenów wirusa A (H1N1 oraz H3N2) produkt VaxigripTetra charakteryzował się podobnym prawdopodobieństwem uzyskania serokonwersji u ocenianych osób, co szczepionki TIV (badanie *Pepin 2013*);
- dla antygenów wirusa linii B, który obecny był w obu szczepionkach nie stwierdzono różnic między produktem VaxigripTetra a szczepionkami TIV (badanie *Pepin 2013*);
- dla antygenów różniących wirusa linii B, nieobecnych w TIV, VaxigripTetra okazał się znamienne lepszy w zwiększaniu odsetka serokonwersji względem wirusa B linii Victoria: RB = 1,79 (95% CI: 1,29; 2,49), NNT = 5 (95% CI: 4; 9),  $p = 0,0004$ ; a także względem wirusa B linii Yamagata: RB = 2,56 (95% CI: 1,83; 3,58), NNT = 3 (95% CI: 3; 4),  $p < 0,0001$  (badanie *Pepin 2013*);



- podobne wyniki obserwowano w pozostałych badaniach, oceniających inne szczepionki czterowalentne.

#### Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT)

- zarówno VaxigripTetra, jak i szczepionki TIV zwiększały miano przeciwciał przeciwko rozpatrywanym antygenom, a efekt był zbliżony przy porównaniu QIV i TIV zawierających nieróżniące antygeny ocenianych wirusów (badanie *Pepin 2013*);
- dla antygenów wirusa linii B, który obecny był w obu szczepionkach wzrost miana przeciwciał po szczepieniu VaxigripTetra oraz TIV był podobny: GMTR 4,8 vs 4,96 dla oceny wirusa typu B linii Victoria oraz 7,2 vs 6,95 dla wirusa linii Yamagata (badanie *Pepin 2013*);
- natomiast dla porównania VaxigripTetra ze szczepionką TIV nie zawierającą antygenów wirusa linii B, wobec którego ustalano skuteczność szczepienia, wzrost miana przeciwciał był wyższy w VaxigripTetra: 4,8 vs 2,22 dla oceny wirusa typu B linii Victoria oraz 7,2 vs 2,18 dla wirusa linii Yamagata (badanie *Pepin 2013*);
- dla pozostałych szczepionek QIV obserwowano podobny trend, przy czym w badaniach *Treanor 2017*, *Choi 2017* i *Greenberg 2017* różnice w GMTR pomiędzy szczepionką QIV, a szczepionkami TIV były mniejsze niż te obserwowane dla szczepionki VaxigripTetra.

#### Istotna odpowiedź immunologiczna wg EMA oraz FDA

- w badaniu *Pepin 2013*, szczepionka VaxigripTetra w przypadku każdego z ocenianych szczepień przy uwzględnieniu serokonwersji, seroprotekcji oraz GMTR (stosunek GMT po i przed szczepieniem) spełniła kryteria EMA oraz bardziej rygorystyczne kryteria FDA dla populacji osób starszych (> 60 r.ż.); uzyskane wyniki spełniały również kryteria dla młodszej grupy wiekowej osób dorosłych (18-60 lat), które również są bardziej rygorystyczne, co świadczy o wysokiej immunogenności szczepionki;
- dla pozostałych QIV uwzględnionych w ocenianych badaniach, większość wyników również spełniała kryteria EMA/FDA, wyjątek stanowiły próby *Treanor 2017*, *Choi 2017* oraz *Greenberg 2017*.

#### Bezpieczeństwo

W badaniach wyróżniano zdarzenia niepożądane określone jako dowolne (z ang. *unsolicited adverse*

*events*) i wcześniej wytypowane (z ang. *solicited adverse events*). Wśród wcześniej zdefiniowanych zdarzeń rozróżniano objawy miejscowe i ogólnoustrojowe.

- badanie *Pepin 2013*, podgrupa osób > 60. roku życia:
  - reakcje w miejscu iniekcji i AEs ogólnoustrojowe występowały z podobną częstością w grupie VaxigripTetra i TIV (łącznie dla TIV-Vic-Yam); najczęściej raportowano ból (30,0% vs 25,2%), ból głowy (16,5% vs 13,7%) i ból mięśni (16,0% vs 11,1%); dla żadnego z odnotowanych AEs nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości między grupami;
  - w grupie VaxigripTetra raportowano jeden przypadek nagłego AEs (do 30 minut od podania): nudności o nasileniu 2. stopnia związane ze szczepionką;
  - odnotowano 2 zgony w grupie VaxigripTetra, niezwiązane ze szczepionką;
  - nie odnotowano ciężkich (*serious*) AEs związanych ze szczepieniem;
- badanie *Treanor 2017*, podgrupa osób > 65. roku życia:
  - miejscowe AEs wytypowane wcześniej, QIV vs TIV-Yam vs TIV-Vic: najczęściej raportowano ból (24,6% vs 22,9% vs 21,2%),
  - ogólnoustrojowe AEs wytypowane wcześniej, QIV vs TIV-Yam vs TIV-Vic: najczęściej raportowano ból mięśni (12,6% vs 14,0% vs 12,2%) i ból głowy (8,4% vs 7,1% vs 7,8%),
  - zaczerwienienie raportowane istotnie częściej w grupie QIV vs TIV-Yam i TIV-Vic: odpowiednio RR = 2,07 (95% CI: 1,01; 4,24), p = 0,0478 i RR = 2,65 (95% CI: 1,19; 5,89), p = 0,0171,
  - pozostałe AEs raportowane z podobną częstością w każdej z grup;
- badanie *Greenberg 2017*, podgrupa osób ≥ 65. roku życia:
  - dla żadnego z AEs nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości między grupą QIV a grupami TIV,
  - najczęściej raportowano: ból w miejscu iniekcji (32,6% vs 28,6% vs 23,1%), ból mięśni (18,3% vs 18,3% vs 14,2%), ból głowy (13,4% vs 11,6% vs 11,6%) i złe samopoczucie (10,7% vs 6,3% vs 11,6%).

#### QIV vs PBO

Wyniki porównania QIV vs PBO przedstawiono na podstawie jednego badania z randomizacją i po-

dwójnym zaślepieniem, oceniającego szczepionkę czterowalentną w porównaniu z placebo u osób starszych (> 60 r.ż.) – *Govaert 1994*, opisanej w trzech publikacjach: *Govaert 1993*, *Govaert 1994* oraz *Govaert 1994a*. Do badania włączono 1838 osób obserwowanych przez 6 miesięcy.

#### Skuteczność kliniczna

Próba *Govaert 1994* weryfikowała hipotezę *superiority* szczepionki QIV nad PBO w kontekście ryzyka wystąpienia grypy lub choroby grypopodobnej rozpoznawanej według kryteriów serologicznych, opinii lekarza ogólnego, kryteriów klinicznych ICH-PPC-2 (*International Classification of Health Problems in Primary Care*) oraz kryteriów stacji monitorujących (*Dutch Sentinel Stations*).

Ryzyko wystąpienia **grypy lub choroby grypopodobnej** rozpoznawanej serologicznie oraz przez lekarza ogólnego było około dwukrotnie niższe w grupie otrzymującej szczepionkę QIV w porównaniu do placebo, odpowiednio RR = 0,50 (95% CI: 0,35; 0,73), NNT = 23 (95% CI: 16; 48), p = 0,0002 oraz RR = 0,54 (95% CI: 0,30; 0,97), NNT = 64 (95% CI: 34; 919), p = 0,0381. Gdy grypa diagnozowana była na podstawie kryteriów klinicznych stacji monitorujących, różnice między grupami (QIV vs PBO) były także znamienne statystycznie: RR = 0,68 (95% CI: 0,50; 0,93), p = 0,0170, NNT = 33 (95% CI: 18; 176). Największy odsetek przypadków grypy został rozpoznany według kryteriów klinicznych ICHPPC-2: 11,7% vs 14,2%; QIV vs PBO; jednak obserwowane różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej: RR = 0,82 (95% CI: 0,65; 1,04), p = 0,1092, gdy jednak wynik analizowano w okresie wzmożonej aktywności wirusów, gdy większość klinicznych objawów grypopodobnych rzeczywiście wywołana była wirusem grypy, różnice osiągnęły istotność statystyczną: RR = 0,74 (95% CI: 0,24; 1,00) (wartość raportowana przez autorów publikacji).

Największą efektywność szczepienia obserwowano w przypadku jednoczesnego potwierdzenia rozpoznania grypy w ocenie klinicznej oraz serologicznej: RR = 0,42 (95% CI: 0,23; 0,74). W przeprowadzonej analizie wrażliwości w podgrupach wyróżnionych na podstawie przynależności do grup zwiększonego ryzyka, płci, wieku oraz wcześniejszego szczepienia wyniki były zbliżone liczbowo do tych obserwowanych

w całej ocenianej populacji. Wyjątkiem była podgrupa osób ≥ 70 roku życia, gdzie nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic, co mogło wynikać z jej małej liczebności.

#### Immunogenność

Publikacja *Govaert 1994a* zawierała analizę immunogenności oceniając średnią geometryczną miana przeciwciał (GMT) oraz wskaźnik seroprotekcji.

**Seroprotekcja.** Za ochronne miano przeciwko szczepowi A wirusa uważano miano przeciwciał ≥ 100, a przeciwko szczepowi B wirusa miano ≥ 200. Wyjściowa seroprotekcja występowała u ≤ 10% uczestników badania, po trzech tygodniach oceniano zwiększenie miana przeciwciał, prawdopodobieństwo uzyskania seroprotekcji było około 20-krotnie, istotnie wyższe w grupie QIV w porównaniu do PBO, w zakresie każdego ze szczepów wirusa grypy :

- A/H1N1: RR = 21,45 (95% CI: 13,50; 34,10), NNT = 3 (95% CI: 3; 3), p < 0,0001;
- A/H3N2: RR = 22,63 (95% CI: 15,56; 32,89), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), p < 0,0001
- B/Yamagata: RR = 23,46 (95% CI: 14,77; 37,25), NNT = 3 (95% CI: 3; 3), p < 0,0001
- B/Victoria: RR = 22,49 (95% CI: 14,16; 35,73), NNT = 3 (95% CI: 3; 3), p < 0,0001.

**Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT).** Parametr wyznaczano jako średnią geometryczną logarytmu miana przeciwciał w próbkach przed iniekcją oraz po trzech tygodniach od iniekcji. Po podaniu szczepionki obserwowano znaczny przyrost GMT, różnice były statystycznie znamienne dla każdego ze szczepów w porównaniu z placebo (p < 0,001). Podobnie, w grupie QIV odnotowano dla każdego ze szczepów istotną odpowiedź immunologiczną, wartości GMTR w zakresie od 8,5 dla szczepu B/Victoria do 24,1 dla szczepu A/H3N2 spełniały kryteria EMA. Przeciwnie wyniki zaobserwowano w grupie placebo, gdzie GMTR nie spełniały kryteriów EMA.

#### Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa została zawarta w publikacji *Govaert 1993* i była przeprowadzona wśród ankietowanych uczestników. Bezpieczeństwo zo-

stało oceniane przy pomocy kwestionariuszy wysyłanych do uczestników po miesiącu od szczepienia. Ankieta zawierała pytania o zdarzenia niepożądane zaobserwowane w ciągu 48 godzin od podania szczepienia. Uzyskano odpowiedzi od 98,3% uczestników.

Zdarzenia niepożądane podzielono na :

1. Reakcje miejscowe – opuchlizna, swędzenie, ucieplenie, ból przy dotknięciu, ciągły ból, dyskomfort.
2. Reakcje ogólnoustrojowe – gorączka, ból głowy, uczucie choroby, inne zgłaszane objawy.

Ogółem, zdarzenia niepożądane zostały zgłoszone przez 23,2% osób, które otrzymały QIV i 14,1% osób, które otrzymały PBO, różnice były znamienne statystycznie: RR = 1,65 (95% CI: 1,35; 2,02), NNH = 11 (95% CI: 8; 18),  $p < 0,0001$ .

Reakcje miejscowe ogółem także wskazywały na istotnie wyższe ryzyko w grupie QIV w porównaniu z PBO (17,5% vs 7,3%): RR = 2,39 (95% CI: 1,82; 3,14),  $p < 0,0001$ , NNH = 10 (95% CI: 8; 14). Odnutowano także znamienne różnice w poszczególnych miejscowych zdarzeniach niepożądanych:

- Opuchlizna: RR = 8,23 (95% CI: 3,98; 17,05), NNH = 16 (95% CI: 13; 22),  $p < 0,0001$ ;
- Swędzenie: 3,15 (95% CI: 1,70; 5,83), NNH = 33 (95% CI: 22; 66),  $p = 0,0003$ ;
- Ucieplenie: 3,06 (95% CI: 1,69; 5,56), NNH = 32 (95% CI: 21; 63),  $p = 0,0002$ ;
- Ból przy dotknięciu: 3,23 (95% CI: 2,16; 4,85), NNH = 14 (95% CI: 11; 21),  $p < 0,0001$ .

#### QIV (VaxigripTetra) vs TIV (badanie GQM11)

Dodatkowo włączono badanie GQM11 (doniesienie konferencyjne *Sesay 2016*), którego wyniki zostały zaprezentowane w postaci plakatu na konferencji *Options for the Control of Influenza* w sierpniu 2016. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu porównywano czterowalentną szczepionkę QIV (VaxigripTetra, formuła zarejestrowana) z trójwalentną szczepionką TIV wśród osób dorosłych i starszych. W badaniu uczestniczyło 1111 osób > 60 roku życia (50%), objęto także 5 ośrodków w Polsce.

Ocenianymi punktami końcowymi była zmienność pomiędzy trzema partiami szczepionki VaxigripTetra, odpowiedź immunologiczna dla poszczególnych szczepów oraz bezpieczeństwo.

#### Ocena powtarzalności serii pomiędzy partiami produktu QIV (z ang. *lot-to-lot consistency*)

Hipoteza równoważności (*equivalence*) była spełniona jeśli pomiędzy partiami GMTR = 0,667-1,5 dla każdego z porównań. Stwierdzono równoważność między partiami produktu VaxigripTetra dla każdego z 4 szczepów QIV.

#### Immunogenność

Badano hipotezę *non-inferiority*, którą stwierdzano, gdy dolna granica 95% CI dla GMT QIV vs TIV była > 0,67. Powyższe założenie zostało spełnione w zakresie antygenów nieróżniących obecnych w obu szczepionkach.

Hipotezę *superiority* testowano w przypadku szczepów różniących, która była potwierdzona, gdy dolna granica 95% CI dla wyznaczonego stosunku GMT QIV vs TIV wyniosła > 1. Powyższe założenie zostało spełnione w zakresie różniących antygenów wirusa typu B nieobecnych w szczepionce TIV. Dodatkowo wykazano wyższą skuteczność QIV vs TIV w podgrupie osób dorosłych (18-60 lat) i starszych (> 60 lat).

Odpowiedź immunologiczna w podgrupach uczestników z chorobami towarzyszącymi była porównywalna dla obserwowanej w populacji ogólnej.

#### Bezpieczeństwo

Ogółem zarówno szczepionka VaxigripTetra jak i szczepionka trójwalentna były dobrze tolerowane i miały porównywalny profil bezpieczeństwa. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądany był ból w miejscu iniekcji, a w dalszej kolejności ból głowy, ból mięśni i złe samopoczucie, a także rumień, stwardnienie, obrzęk i skurcz. Nie zaobserwowano żadnych ciężkich AEs.

#### Wnioski

VaxigripTetra, czterowalentna inaktywowana szczepionka stosowana do czynnego uodparniania

przeciw grypie, dzięki zastosowaniu obu krążących szczepów B, pozwala na zapobieganie grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa podtypy wirusa B. Unika się dzięki temu sytuacji niedopasowania rekomendowanego przez WHO szczepu B do rzeczywiście dominującego w danym sezonie epidemicznym, przez co zwiększa się ogólną efektywność szczepień przeciw grypie w populacji. Zgodnie z rekomendacjami EMA i FDA w analizie efektywności klinicznej szczepionek przeciw grypie należy uwzględnić przede wszystkim punkty końcowe dotyczące oceny immunogenności i bezpieczeństwa, a jeżeli to możliwe, należy dążyć do oceny efektów klinicznych. [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]. Wykaza-

no także, że szczepionka VaxigripTetra wywoływała istotną odpowiedź immunologiczną wobec wszystkich czterech szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce zgodnie z kryteriami EMA i FDA. Potwierdzono także podobne bezpieczeństwo szczepionek czterowalentnych w porównaniu do trójwalentnych w populacji osób starszych. Dostępne jest także badanie kliniczne z randomizacją, pozwalające ocenić istotne klinicznie punkty końcowe dzięki zastosowaniu szczepionek czterowalentnych w porównaniu z brakiem szczepienia.

Zastosowanie szczepień przeciw grypie [REDACTED] jest postępowaniem o udowodnionej skuteczności, co znajduje odzwierciedlenie w licznych wytycznych i zaleceniach. Zastosowanie szczepionek czterowalentnych dodatkowo może zwiększyć efektywność takiego postępowania i przynieść dodatkowe wymierne korzyści zdrowotne i społeczne.

## Wykaz skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AMSTAR	narzędzie oceny przeglądów systematycznych oraz metaanaliz (ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd.	brak danych
CADTH	kanadyjska agencja oceny leków i technologii medycznych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
EBM	medycyna oparta na faktach (ang. <i>Evidence Based Medicine</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
GMFI	wzrost średniej geometrycznej miana (z ang. <i>geometric mean fold increase</i> )
GMT	średnia geometryczna miana przeciwciał anti-HA (ang. <i>geometric mean antibody titer</i> )
GMTR	stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał anti-HA (miana przed i po szczepieniu)
HAI	test hamowania hemaglutynacji (z ang. <i>hemagglutination-inhibition</i> )
HMA	zarządy agencji medycznych ( <i>Heads of Medicines Agencies</i> )
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICHPPC-2	międzynarodowa klasyfikacja problemów zdrowotnych w podstawowej opiece zdrowotnej ( <i>International Classification of Health Problems in Primary Care</i> ).
ILI	choroba grypopodobna (z ang. <i>influenza-like illness</i> )
IS	istotne statystycznie
ISIRV	<i>International Society for Influenza and other Respiratory Virus Diseases</i>
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention to treat</i> )
IVRS	interaktywny system głosowy ( <i>Interactive Voice Response System</i> )
MAEs	zdarzenia niepożądane wymagające pomocy medycznej (z ang. <i>Medically-attended Adverse Events</i> )
MD	średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )
mITT	zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>modified Intention to treat</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
ND	nie dotyczy
NICE	brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Opieki (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
NIH	Narodowy Instytut Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i> )
NNH	liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Harm</i> )
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed To Treat</i> )
NS	nieistotne statystycznie
OR	iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )
p.p.	punkt procentowy

PBO	placebo
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PP	<i>Per Protocol</i>
PS	przegląd systematyczny
QIV	szczepionka inaktywowana czterowalentna przeciw grypie
QUOROM	narzędzie do oceny jakości raportowania metaanaliz (ang. <i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i> )
r.ż.	roku życia
RB	korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	różnica ryzyka (z ang. <i>Relative Difference</i> )
RR	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
SAEs	poważne działania niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
SCF	czynnik serokonwersji (z ang. <i>seroconversion factor</i> )
SCR	częstość serokonwersji (z ang. <i>seroconversion rate</i> )
SD	odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i> )
SE	błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
SPR	częstość seroprotekcji (z ang. <i>seroprotection rate</i> )
TIV	szczepionka inaktywowana trójwalentna przeciw grypie
TIV-Vic	szczepionka inaktywowana trójwalentna przeciw grypie, linia Victoria
TIV-Yam	szczepionka inaktywowana trójwalentna przeciw grypie, linia Yamagata
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i> )

# Analiza kliniczna

Rozdział

I



## 1.1. Cel opracowania

Celem analizy jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej, immunogenności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV), [REDACTED].

## 1.2. 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 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej (rozdział 3.7. ).

### 1.2.1. 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 ([REDACTED]) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

#### 1.2.1.1. 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. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań i określenia w których stosowano VaxigripTetra, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne prezentowane przez towarzystwo naukowe *International Society for Influenza and other Respiratory Virus Diseases (ISIRV)* – z lat 2009-2017 (wyszukiwanie do 28.08.2017 r).

#### 1.2.1.2. 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 działania 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. Dodatkowo rozszerzono wyszukiwanie nie stosując ograniczenia na czterowalentność szczepionki w słowach kluczowych, a wprowadzono filtry na badania z randomizacją, celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa na wszystkie szczepionki czterowalentne, nie tylko VaxigripTetra (możliwość odnalezienia starszych badań, gdzie nie użyto słowa „*quadrivalent*”). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię 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 (rozdział 3.6. ).

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

Nr	Kwerendy
1	quadrivalent[all]

Nr	Kwerendy
2	influenza vaccine[all]
3	influenza vaccination[all]
4	(antiinfluenza[all] OR anti-influenza[all]) AND vaccination[all]
5	(inactivated[all] OR split-virion[all])
6	(#2 OR #3 OR #4)
7	(#1 AND #5 AND #6)
8	[REDACTED]
9	[REDACTED]
10	(#8 OR #9)
11	(#6 AND #10)
12	randomized controlled trial[pt]
13	random allocation[mh]
14	random*[tiab]
15	controlled[tiab]
16	(#12 OR #13 OR #14 OR #15)
17	(#11 AND #16)
18	(#7 OR #17)

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

Nr	Kwerendy
1	quadrivalent AND [embase]/lim
2	'influenza vaccine'/exp AND [embase]/lim
3	'influenza vaccination'/exp AND [embase]/lim
4	(antiinfluenza OR 'anti influenza') AND vaccination AND [embase]/lim
5	(inactivated OR 'split virion') AND [embase]/lim
6	#2 OR #3 OR #4
7	#1 AND #5 AND #6
8	[REDACTED]
9	[REDACTED]

Nr	Kwerendy
10	#8 OR #9
11	#6 AND #10
12	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
13	randomization:de AND [embase]/lim
14	random*:ab,ti AND [embase]/lim
15	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
16	#12 OR #13 OR #14 OR #15
17	#11 AND #16
18	#7 OR #17

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

Nr	Kwerendy
1	quadrivalent*
2	influenza vaccine*
3	influenza vaccination*
4	(antiinfluenza or anti-influenza) and vaccination*
5	inactivated or split-virion*
6	#2 or #3 or #4*
7	#1 and #5 and #6*
8	[REDACTED]
9	[REDACTED]
10	#8 or #9 in Trials
11	#6 and #10 in Trials
12	#7 or #11

\* in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments.

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 23 sierpnia 2017 r.

### 1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Ze względu na liczne ograniczenia dotyczące możliwości oceny istotnych klinicznie punktów końcowych w przypadku szczepionek wskazywane przez organy rejestracyjne (EMA 2016, FDA 2007), w

analizie efektywności klinicznej szczepionek przeciw grypie należy uwzględnić przede wszystkim punkty końcowe dotyczące oceny immunogenności i bezpieczeństwa, a jeżeli to możliwe, należy dążyć do oceny efektów klinicznych. W ocenie immunogenności kluczowe jest wykazanie istotnej odpowiedzi immunologicznej wobec wszystkich czterech szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce zgodnie z kryteriami EMA i FDA.

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo APD 2017*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

*Tabela 4. Schemat PICOS.*

Parametr	Kryteria włączenia Dla analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa
<b>Populacja (P, z ang. <i>population</i>)</b>	[Redacted]
<b>Interwencja (I, z ang. <i>intervention</i>)</b>	VaxigripTetra – szczepionka inaktywowana czterowalentna przeciw grypie (QIV); celem poszerzonej oceny immunogenności, skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa szczepionek czterowalentnych w populacji osób starszych dopuszczano także inne inaktywowane szczepionki czterowalentne, zgodne z zaleceniami dla półkuli północnej
<b>Komparatory (C, z ang. <i>comparison</i>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepionki inaktywowane trójwalentne (TIV), zgodne z zaleceniami dla półkuli północnej;</li> <li>• brak szczepienia przeciw grypie/placebo.</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. <i>outcome</i>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• immunogenność i osiągnięcie zalecanych kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej EMA i FDA:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– średnia geometryczna miana przeciwciał anti-HA (GMT);</li> <li>– stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał przed i po szczepieniu (GMTR);</li> <li>– odsetek serokonwersji;</li> <li>– odsetek seroprotekcji;</li> </ul> </li> <li>• zachorowania grypopodobne (ILI), w tym potwierdzone laboratoryjnie, objawy grypopodobne, zapalenia płuc, hospitalizacje;</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań (S, z ang. <i>study</i>)</b>	VaxigripTetra – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych. Pozostałe szczepionki czterowalentne – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (*Moher 1999*).

#### 1.2.1.4. 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.

#### 1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

#### 1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa inaktywowanych szczepionek czterowalentnych, ze szczególnym uwzględnieniem wyników dla produktu VaxigripTetra oraz wyników [REDACTED], 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 (Shea 2007, Shea 2009), której wynik w zakresie 0-3 punktów oznacza prace niskiej jakości, 4-7 punktów prace umiarkowanej jakości, a w zakresie 9-11 punktów – wysokiej jakości (Sharif 2013). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

### 1.2.2. 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). Szcze-

gółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

### 1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (■■■■■■) 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 (■■■■).

### 1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■) 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*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

### 1.2.5. Analiza statystyczna

Zgodnie z zaleceniami EMA i FDA w analizie efektywności klinicznej szczepionek przeciw grypie należy uwzględnić przede wszystkim punkty końcowe dotyczące oceny immunogenności i bezpieczeństwa, a jeżeli to możliwe, należy dążyć do oceny efektów klinicznych (*EMA 2016, FDA 2007*).

Zgodnie z zaleceniami EMA (*EMA 2016*) i FDA (*FDA 2007*) ocenę immunogenności szczepionek przeprowadza się dla **każdego zawartego w szczepionce szczepu**. Należy uwzględnić badanie swoistych poziomów mian **przeciwciał przeciw hemaglutyninie** w teście hamowania hemaglutynacji (ang. *hemagglutination-inhibition* – HAI) po podaniu inaktywowanych szczepionek przeciw grypie (w przypadku osób starszych w 21 dniu), które nie korelują z ochroną przeciw grypie, ale miana przeciwciał anty-HA są wykorzystywane jako miernik immunogenności szczepionki oraz **test seroneutralizacji**, oceniający funkcjonalne przeciwciała, zazwyczaj przeprowadzany jako ocena zdolności ludzkiej surowicy w różnych rozcieńczeniach do hamowania namnażania wirusa grypy.

Immunogenność w przypadku przeciwciał anti-HA obejmuje ocenę **średniej geometrycznej miana przeciwciał anti-HA** (ang. *geometric mean antibody titer* – **GMT**); **serokonwersji** (odsetka pacjentów z czterokrotnym wzrostem miana przeciwciał anti-HA lub zmianą z miana niewykrywalnego na miano przeciwciał  $\geq 40$ ) oraz **seroprotekcji** (odsetek chorych z ochronnym mianem przeciwciał anti-HA  $\geq 40$ ); oraz **stosunku średniej geometrycznej miana przeciwciał anti-HA** (miana przed i po szczepieniu) – **GMTR**.

Ocena powyższych parametrów pozwala stwierdzić, czy wystąpiła **istotna odpowiedź immunologiczna** wobec wszystkich czterech szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce zgodnie z kryteriami EMA i FDA. EMA zaleca aby obserwowane wartości u osób powyżej 60 roku życia wynosiły **powyżej 30% w przypadku serokonwersji, 60% dla seroprotekcji i powyżej 2,0 dla GMTR**; a u dorosłych w wieku 18-60 odpowiednio:  $>40\%$ ,  $>70\%$  i  $>2,5$  (EMA 1997). Oszacowane parametry immunogenności powinny być podane z 95% przedziałem ufności, FDA zmodyfikowało zalecenia EMA i wskazuje, że w ocenie należy potwierdzić, że w przypadku osób  $> 65$  roku życia **dolny zakres 95% CI dla serokonwersji wynosi co najmniej 30%**, a dla **seroprotekcji – 60%**, natomiast u osób  $\leq 65$  roku życia, odpowiednio:  $\geq 40\%$  i  $\geq 70\%$  (FDA 2007).

Ponadto w ocenie immunogenności należy oszacować istotność różnic między ocenianymi szczepionkami: analizę oceniającą nie mniejszą skuteczność szczepienia QIV w porównaniu do TIV (analiza *non-inferiority*) dla szczepów obecnych w obu szczepionkach, oraz analizę potwierdzającą wyższą skuteczność szczepionki QIV w porównaniu do szczepionki TIV (*superiority*) – dla różniących szczepów B.

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).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe,

analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2017). 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. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2017).

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).



### 1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Ponieważ strategia wyszukiwania badań pierwotnych w niniejszej analizie nie zawierała ograniczeń na rodzaj badania, za jej pomocą zidentyfikowano również potencjalne opracowania wtórne. W ramach niniejszej analizy poszukiwano opracowań wtórnych będących przeglądami systematycznymi, w których przedstawiono informacje na temat skuteczności, immunogenności i bezpieczeństwa czterowalentnych szczepionek przeciw grypie, szczególnie poszukując wyników dla preparatu VaxigripTetra oraz wyników [REDACTED]

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 143 opracowania wtórne, które analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń. Spośród tych rekordów, 11 publikacji wybrano do dalszej analizy i ostatecznie wykluczono 9 z nich, uwzględniając w opisie 2 przeglądy systematyczne – *McKeage 2013* i *Moa 2016*. Przyczyny wykluczenia pozostałych publikacji przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Żadne z włączonych badań wtórnych nie przedstawiało szczegółowych wyników dla preparatu VaxigripTetra, ani nie ogniskowało się na [REDACTED].

W opracowaniu *McKeage 2013* uwzględniono dwie publikacje opisujące czterowalentną szczepionkę przeciw grupie – Fluarix Quadrivalent: abstrakt *Kieninger 2012* i publikację pełnotekstową *Domachowske 2013*. Pierwsza z nich była doniesieniem konferencyjnym, przedstawiającym wyniki badania *Kieninger 2013*, które zostało uwzględnione przez autorów niniejszego raportu. Natomiast druga została z niniejszej analizy wykluczona, ponieważ przeprowadzono ją w populacji dzieci. Z kolei drugi przegląd systematyczny włączył 5 badań (*Beran 2013*, *Greenberg 2013*, *Kieninger 2013*, *Pepin 2013* i *Tinoco 2014*), które także zostały odnalezione w toku niniejszej analizy – 3 z nich włączono, natomiast próba *Beran 2013* – jako opisująca populację osób w wieku 18-60 lat i *Tinoco 2014*, w której nie odnaleziono danych umożliwiających porównanie QIV z TIV [REDACTED] zostały wykluczone. Tym samym żaden z odnalezionych przeglądów nie włączył publikacji, która nie została by odnaleziona w niniejszym raporcie, co potwierdza trafność zastosowanej strategii wyszukiwania.

Autorzy przeglądu *McKeage 2013* wskazali, że czterowalentna szczepionka przeciw grypie charakteryzuje się nie mniejszą immunogennością wobec szczepionki trójwalentnej pod względem szczepu A (dane połączone), a także w odniesieniu do szczepu B znajdującego się w jej składzie. Ponadto stwierdzono, że QIV wykazuje większą immunogenność względem obu analizowanych TIV (B/Victoria i B/Yamagata) pod względem obecnego w niej dodatkowego szczepu B. Podobne wnioski wysnuli również autorzy opracowania *Moa 2016*, którzy oparli je jednak na metaanalizie 5 badań. Zastosowanie szczepionki czterowalentnej skutkowało istotnie (o 14% i 78%) większym prawdopodobieństwem

stwem uzyskania odpowiednio seroprotekcji i serokonwersji w porównaniu do szczepionki trójwalentnej zawierającej linię B/Victoria, odpowiednio RR = 1,14 (95% CI: 1,03; 1,25) i RR = 1,78 (1,24; 2,55). W porównaniu ze szczepionką trójwalentną z linią B/Yamagata w składzie wartości te wyniosły odpowiednio RR = 1,12 (95% CI: 1,02; 1,22) i RR = 2,11 (95% CI: 1,51; 2,95). Autorzy obu analizowanych przeglądów podkreślili, że oba rodzaje szczepionek charakteryzują się podobnym profilem bezpieczeństwa – w próbie *Moa 2016* wykazano, że jedynie ból w miejscu iniekcji występował istotnie częściej przy zastosowaniu szczepionki czterowalentnej: RR = 1,18 (95% CI: 1,03; 1,35),  $p = 0,02$ . Większość zaprezentowanych wyników dotyczyła populacji dorosłych – tylko w publikacji *Moa 2016* podano, [REDACTED] QIV wykazywała większą immunogenność w odniesieniu do TIV, która nie zawierała dodatkowego szczepu B. Wartość RR dla serokonwersji dla szczepu B/Yamagata wyniosła 2,78 (95% CI: 2,11; 3,66),  $p < 0,001$ , a dla szczepu B/Victoria 2,70 (95% CI: 1,12; 6,51),  $p = 0,03$ .

Szczegółowe wyniki włączonych opracowań wtórnych przedstawia tabela poniżej.

Tabela 5. Przeglądy systematyczne oceniające czterowalentną szczepionkę przeciw grypie.

Nazwa badania	Cel badania; Źródło finansowania	Metodyka badania; Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<b>McKeage 2013</b>	<p>Ocena zastosowania czterowalentnej szczepionki przeciw grypie (Fluarix Quadrivalent) w prewencji chorób spowodowanych grypą A i B.</p> <p>Nie podano informacji o konflikcie interesów dotyczącym autorów.</p> <p>Wskazano, że badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przeгляд systematyczny</u>: Wyszukiwanie w bazie MEDLINE (od 1946 r.) i EMBASE (od 1996 r.) (wyszukiwanie aktualne na 16 sierpnia 2013 r.), bibliografia odnalezionych publikacji, rejestry i bazy danych prób klinicznych oraz strony internetowe; dodatkowe informacje uzyskiwano od Podmiotu odpowiedzialnego.</li> <li>• <u>Oceniana interwencja</u>: QIV – Fluarix Quadrivalent</li> <li>• <u>Oceniana populacja</u>: ogólna</li> <li>• <u>Punktacja AMSTAR</u>: 5/11</li> </ul> <p><u>Badania włączone do oceny</u>: <i>Kieninger 2012</i> (abstrakt do opisanego w raporcie badania <i>Kieninger 2013</i>) Dodatkowo opisano także badanie <i>Domachowske 2013</i></p>	<p><b>Badanie Kieninger 2012 (N<sub>QIV</sub> = 3036, N<sub>TIV-Vic</sub> = 1010, N<sub>TIV-Yam</sub> = 610):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• górny przedział 95% CI dopasowanego GMT dla H1N1, QIV vs TIV<sub>połączone</sub>: 1,18 (wykazano równoważność)</li> <li>• górny przedział 95% CI dopasowanego GMT dla H3N2, QIV vs TIV<sub>połączone</sub>: 1,07 (wykazano równoważność)</li> <li>• górny przedział 95% CI różnicy wskaźnika serokonwersji dla H1N1, QIV vs TIV<sub>połączone</sub>: 4,11 (wykazano równoważność)</li> <li>• górny przedział 95% CI różnicy wskaźnika serokonwersji dla B/Vic, QIV vs TIV<sub>-Vic</sub>: -0,30 (wykazano równoważność)</li> <li>• górny przedział 95% CI dopasowanego GMT dla B/Vic, QIV vs TIV-Vic: 1,07 (wykazano równoważność)</li> <li>• dolny przedział 95% CI dopasowanego GMT dla B/Yam, QIV vs TIV-Vic: 1,41 (wykazano wyższość)</li> <li>• górny przedział 95% CI różnicy wskaźnika serokonwersji dla B/Vic, QIV vs TIV-Vic: 1,83 (wykazano równoważność)</li> <li>• dolny przedział 95% CI różnicy wskaźnika serokonwersji dla B/Vic, QIV vs TIV-Yam: 11,54 (wykazano wyższość)</li> <li>• górny przedział 95% CI dopasowanego GMT dla B/Yam, QIV vs TIV-Yam: 1,07 (wykazano równoważność)</li> <li>• dolny przedział 95% CI dopasowanego GMT dla B/Vic, QIV vs TIV-Yam: 1,42 (wykazano wyższość)</li> <li>• górny przedział 95% CI różnicy wskaźnika serokonwersji dla B/Yam, QIV vs TIV-Yam: 2,01 (wykazano równoważność)</li> <li>• dolny przedział 95% CI różnicy wskaźnika serokonwersji dla B/Vic, QIV vs TIV-Yam: 5,7 (wykazano wyższość)</li> <li>• do najczęstszych wytypowanych AEs pojawiających się w ciągu 7 dni po szczepieniu należały: zmęczenie (odpowiednio 16%, 18% vs 15%), ból głowy (16%, 16% vs 13%), ból mięśni (16%, 19% vs 16%) i ból stawów (8%, 10% vs 9%)</li> <li>• dowolne reakcje występowały u odpowiednio 13%, 14% vs 14%; najczęstsze: zawroty głowy, krwiak w miejscu iniekcji, świąd i wysypka w miejscu iniekcji</li> <li>• SAEs (uznane za niezwiązane z prowadzonym leczeniem): 0,5%, 0,6% vs 0,2%</li> </ul> <p><b>Ocena immunogenności (populacja ogólna):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RR dla wskaźnika seroprotekcji dla H1N1 (dla TIV-Vic): 1,00 (95% CI: 0,98; 1,02) (<i>Beran 2013, Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014</i>)</li> <li>• RR dla wskaźnika seroprotekcji dla H3N2 (dla TIV-Vic): 1,00 (95% CI: 0,99; 1,01) (<i>Beran 2013,</i></li> </ul>	<p>Wskazano, że dzięki obecności dwóch linii B wirusa grypy, szczepionka czterowalentna skutecznie chroni przed dominującym w środowisku wirusem B grypy, niepasującym do szczepu wybranego w szczepionce trójwalentnej.</p>
<b>Moa 2016</b>	<p>Ocena immunogenności i bezpieczeństwa inaktywowanej czterowalentnej szczepionki przeciw</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Przeгляд systematyczny z metaanalizą</u>: Wyszukiwanie w bazie MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane Central Register of Con-</li> </ul>	<p><b>Ocena immunogenności (populacja ogólna):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RR dla wskaźnika seroprotekcji dla H1N1 (dla TIV-Vic): 1,00 (95% CI: 0,98; 1,02) (<i>Beran 2013, Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014</i>)</li> <li>• RR dla wskaźnika seroprotekcji dla H3N2 (dla TIV-Vic): 1,00 (95% CI: 0,99; 1,01) (<i>Beran 2013,</i></li> </ul>	<p>Wykazano, że w populacji osób dorosłych inaktywowana szczepionka czterowa-</p>

Nazwa badania	Cel badania; Źródło finansowania	Metodyka badania; Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>grypie w porównaniu do szczepionki trójwalentnej w populacji osób dorosłych. Autorzy zgłosili konflikt interesów. Wskazano, że badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.</p>	<p>trolled Trials (do 30 czerwca 2015 r.). Poszukiwano tylko badań RCT na ludziach, których wyniki opublikowano w języku angielskim. Wykluczano badania na zwierzętach, badania eksperymentalne oraz obserwacyjne próby epidemiologiczne. Nie włączano także prób przedstawiających porównanie szczepionki czterowalentnej z placebo lub szczepionkami innymi niż trójwalentne inaktywowane, badania w populacji dzieci lub osób z upośledzonym układem odporności oraz badania oceniające szczepionki czterowalentne adjuwantowe lub żywe-atenuowane.</p> <p>• <u>Oceniana interwencja:</u> QIV</p> <p>• <u>Oceniany komparator:</u> TIV</p> <p>• <u>Oceniana populacja:</u> osoby w wieku ≥ 18 lat</p> <p>• <u>Punktacja AMSTAR:</u> 9/11</p> <p><u>Badania włączone do oceny:</u> Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 oraz Tinoco 2014 i Beran 2013</p>	<p>Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RR dla wskaźnika <b>seroprotekcji</b> dla H1N1 (dla TIV-Yam): 1,00 (95% CI: 0,98; 1,02) (Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014)</li> <li>• RR dla wskaźnika <b>seroprotekcji</b> dla H3N2 (dla TIV-Yam): 1,00 (95% CI: 0,97; 1,02) (Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014)</li> <li>• RR dla wskaźnika <b>seroprotekcji</b> dla B/Victoria (dla TIV-Yam): 1,14 (95% CI: 1,03; 1,25) (Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014)</li> <li>• RR dla wskaźnika <b>seroprotekcji</b> dla B/Yamagata (dla TIV-Vic): 1,12 (95% CI: 1,02; 1,22) (Beran 2013, Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014)</li> <li>• RR dla wskaźnika <b>seroprotekcji</b> dla B/Victoria (dla TIV-Vic): 1,00 (95% CI: 0,99; 1,01) (Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014)</li> <li>• RR dla wskaźnika <b>seroprotekcji</b> dla B/Yamagata (dla TIV-Yam): 1,00 (95% CI: 0,99; 1,00) (Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014)</li> <li>• RR dla wskaźnika <b>serokonwersji</b> dla H1N1 (dla TIV-Vic): 1,01 (95% CI: 0,97; 1,06) (Beran 2013, Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014)</li> <li>• RR dla wskaźnika <b>serokonwersji</b> dla H3N2 (dla TIV-Vic): 0,98 (95% CI: 0,89; 1,08) (Beran 2013, Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014)</li> <li>• RR dla wskaźnika <b>serokonwersji</b> dla H1N1 (dla TIV-Yam): 1,00 (95% CI: 0,93; 1,07) (Beran 2013, Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014)</li> <li>• RR dla wskaźnika <b>serokonwersji</b> dla H3N2 (dla TIV-Yam): 0,99 (95% CI: 0,93; 1,04) (Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014)</li> <li>• RR dla wskaźnika <b>serokonwersji</b> dla B/Victoria (dla TIV-Yam): 1,78 (95% CI: 1,24; 2,55) (Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014)</li> <li>• RR dla wskaźnika <b>serokonwersji</b> dla B/Yamagata (dla TIV-Vic): 2,11 (95% CI: 1,51; 2,95) (Beran 2013, Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014)</li> <li>• RR dla wskaźnika <b>serokonwersji</b> dla B/Victoria (dla TIV-Vic): 1,05 (95% CI: 0,99; 1,12) (Beran 2013, Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014)</li> <li>• RR dla wskaźnika <b>serokonwersji</b> dla B/Yamagata (dla TIV-Yam): 1,08 (95% CI: 0,99; 1,18) (Greenberg 2013, Kieninger 2013, Pepin 2013 i Tinoco 2014)</li> </ul> <p><b>Ocena immunogenności (populacja &gt; 60 lat):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>szczepionkę QIV charakteryzuje wyższa immunogenność odnośnie do linii B wirusa nieobecnego w szczepionce TIV:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ RR dla wskaźnika <b>seroprotekcji</b> dla B/Yam: 1,16 (95% CI: 1,0; 1,34), p = 0,05, a dla B/Vic: 1,19 (95% CI: 0,88; 1,61), p = 0,27 (Greenberg 2013 i Pepin 2013)</li> <li>▪ RR dla wskaźnika <b>serokonwersji</b> dla B/Vic: 2,70 (95% CI: 1,12; 6,51), p = 0,03, a dla B/Yam: 2,78 (95% CI: 2,11; 3,66), p &lt; 0,001 (Greenberg 2013 i Pepin 2013)</li> </ul> </li> </ul>	<p>lentna przeciw grupie charakteryzowała się równoważną skutecznością w odniesieniu do 3 szczepów wirusa, które zawierała także szczepionka trójwalentna i wyższą skutecznością wobec innych linii, nieobecnych w szczepionce trójwalentnej. Zastosowanie szczepionki czterowalentnej zmniejsza niepożądane niedopasowanie szczepionki do występujących infekcji oraz daje przewagę nad szczepionką trójwalentną poprzez redukcję zachorowalności na schorzenia związane z grypą i śmiertelności.</p>

Nazwa badania	Cel badania; Źródło finansowania	Metodyka badania; Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p><b>Ocena bezpieczeństwa (populacja ogólna):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RR dla AEs miejscowych w ciągu 0-7 dni po szczepieniu (TIV połączone): 1,16 (95% CI: 0,96; 1,40) (<i>Beran 2013, Greenberg 2013 i Pepin 2013</i>)</li> <li>• RR dla AEs ogólnoustrojowych w ciągu 0-7 dni po szczepieniu (TIV połączone): 1,07 (95% CI: 0,95; 1,20) (<i>Beran 2013, Greenberg 2013 i Pepin 2013</i>)</li> <li>• RR dla bólu w miejscu iniekcji w ciągu 0-7 dni po szczepieniu dla B/Vic: 1,14 (95% CI: 0,93; 1,40)</li> <li>• RR dla bólu w miejscu iniekcji w ciągu 0-7 dni po szczepieniu dla B/Yam: 1,23 (95% CI: 1,05; 1,44)</li> <li>• nie stwierdzono znamienych różnic między QIV a TIV w częstości występowania bólu mięśni, zmęczenia, bólu głowy</li> <li>• wskazano, że SAEs występowały z podobną częstością: 0,5-2,8% dla QIV i 0,6-2,6% dla TIV (żadne nie zostało uznane za związane ze szczepionką)</li> </ul>	

## 1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W celu identyfikacji badań pierwotnych porównujących skuteczność, immunogenność oraz bezpieczeństwo stosowania inaktywowanych szczepionek czterowalentnych przeciw grypie (QIV), ze szczególnym uwzględnieniem produktu VaxigripTetra, w porównaniu do inaktywowanych szczepionek trójwalentnych przeciw grypie (TIV) lub braku szczepienia/placebo, w populacji osób starszych od 65 roku życia, przeprowadzono wyszukiwanie według ustalonej strategii w bazach danych Embase, Pubmed oraz Cochrane. Wyszukiwanie przeprowadzono 23 sierpnia 2017 roku, uzyskując w bazach danych 1405 trafień – 486 w Pubmed, 517 w Embase i 402 w Cochrane, wśród których zidentyfikowano 706 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń umożliwiła dalsze wykluczenie 669 rekordów: 143 z nich przedstawiało opracowania wtórne, 33 opublikowano w języku innym niż polski lub angielski, a 34 dotyczyło abstraktów z doniesień konferencyjnych. Ponadto wykluczono 222 rekordy opisujące badania o nieodpowiedniej metodyce, 110 z nieodpowiednią interwencją, 48 z nieodpowiednią populacją oraz 79 z niewłaściwym komparatorem.

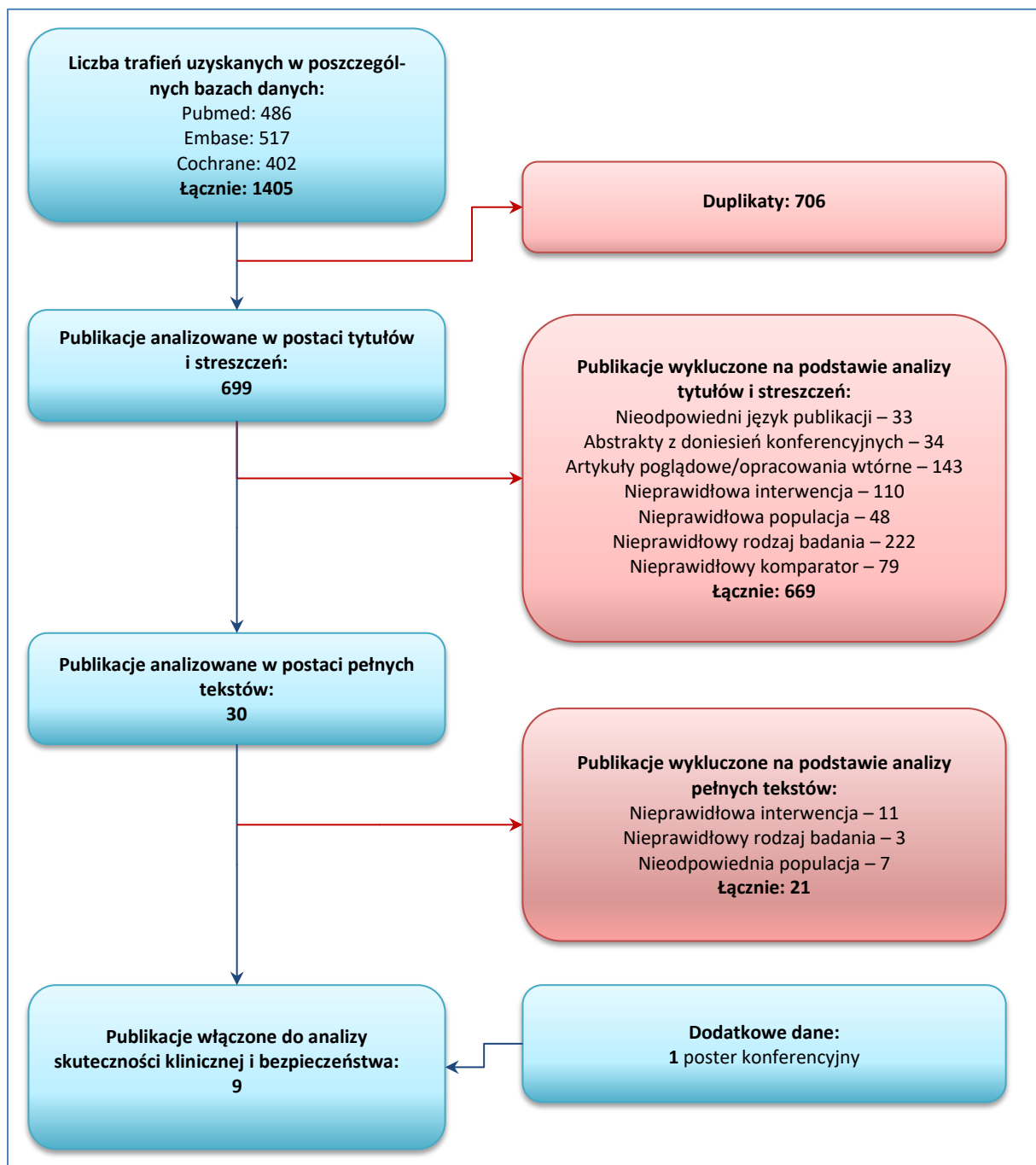
Pozostałe 30 publikacji analizowano w postaci pełnych tekstów. Na tym etapie analizy wykluczono 3 badania o niewłaściwej metodyce, 7 publikacji ze względu na nieodpowiednią populację oraz 11 z uwagi na nieodpowiednią interwencję.

Pozostałe 9 publikacji włączono do dalszej analizy: *Choi 2017, Govaert 1994, Govaert 1994a, Govaert 1993, Greenberg 2013, Greenberg 2017, Kieninger 2013, Pepin 2013, Treanor 2017*.

W wyniku przeglądu doniesień konferencyjnych zidentyfikowano plakat *Sesay 2016* prezentujący wyniki badania *GQM11* dla produktu VaxigripTetra, które opisano w rozdziale 1.6.

Szczegółowe przyczyny wykluczenia poszczególnych publikacji przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Stopień zgodności między analitykami podczas procesu wyszukiwania był wysoki (wskaźnik kappa 0,94). Proces wyszukiwania na każdym etapie, wraz z liczbą wykluczonych publikacji na każdym z nich zestawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



W związku z powyższym zidentyfikowane badania sklasyfikowano w następujący sposób:

- 6 publikacji opisujących badania RCT porównujące QIV z TIV:
  - *Pepin 2013* – jedyne opublikowane badanie dla produktu VaxigripTetra,

█  
█  
→ *Greenberg 2017* – █, wyniki immunogenności i bezpieczeństwa,

→ badania w populacji osób dorosłych prezentujące wyniki immunogenności █  
█: *Choi 2017* █, *Greenberg 2013* █, *Kieninger 2013* █, *Treanor 2017* █; ocena bezpieczeństwa zaprezentowana była w populacji ogólnej, █

→ doniesienie konferencyjne (plakat) *Sesay 2016* – prezentujące wyniki badania RCT *GQM11* porównującego QIV (VaxigripTetra) z TIV █

- 3 publikacje opisujące 1 badanie RCT porównujące QIV z brakiem szczepienia (placebo), w populacji osób starszych █: *Govaert 1994* (wyniki skuteczności), *Govaert 1994* (immunogenność), *Govaert 1993* (bezpieczeństwo).



## 1.5. Porównanie szczepionek QIV vs TIV

### 1.5.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono 6 badań z randomizacją, w których przedstawiono porównanie czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie z trójwalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie w populacji osób dorosłych, [redacted]: *Pepin 2013, Kieninger 2013, Greenberg 2013, Treanor 2017, Choi 2017 i Greenberg 2017*. Tylko w badaniu *Pepin 2013* oceniono szczepionkę czterowalentną VaxigripTetra (formulację przedrejestracyjną, zgodnie z informacjami otrzymanymi od Podmiotu Odpowiedzialnego), która jest przedmiotem oceny niniejszego raportu.

Głównymi punktami końcowymi analizowanymi w powyższych próbach była ocena immunogenności oraz bezpieczeństwa. Ocenę immunogenności przeprowadzono zgodnie z wytycznymi EMA (*EMA 2016*), uwzględniając kryteria osiągnięcia serokonwersji, seroprotekcji oraz przyrostu miana przeciwciał (GMTR). Dodatkowo autorzy włączonych badań przeprowadzili ocenę istotności różnic między ocenianymi szczepionkami QIV i TIV dla poszczególnych szczepów, wykonując analizę w której starano się wykazać nie mniejszą skuteczność szczepienia QIV w porównaniu do TIV (analiza *non-inferiority*) – dla szczepów obecnych w obu porównywanych szczepionkach, oraz analizę, w której starano się potwierdzić większą skuteczność szczepionki QIV w porównaniu do szczepionki TIV (analiza *superiority*) – w przypadku różniących szczepów B. Szczegółowy opis ocenianych punktów końcowych wraz z ich definicjami oraz opis wykonywanych analiz przedstawiono we wstępie do oceny skuteczności.

Wszystkie analizowane próby były badaniami wieloośrodkowymi. Większość z nich cechowała dobra jakość metodologiczna – uzyskały 4-5 punktów w skali Jadad, tylko próba *Greenberg 2013* z uwagi na brak zaślepienia otrzymała 3 punkty w tej skali. Trzy włączone próby były sponsorowane przez Sanofi Pasteur (*Pepin 2013, Greenberg 2013 i Greenberg 2017*).

Szczegółowy opis metodyki analizowanych badań prezentuje poniższa tabela.

Tabela 6. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny QIV vs TIV w populacji osób dorosłych.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji <sup>^</sup>	Ocena mocy badania	Liczebność grup (QIV vs TIV-Vic vs TIV-Yam)	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<b>Szczepionka VaxigripTetra vs szczepionka trójwalentna</b>								
<b>Pepin 2013</b>	<i>non-inferiority; superiority</i>	IIA/ 4 (R2; B1; W1)	21 dni	tak	1112 vs 226 vs 223	mITT	18 (Francja i	Sanofi Pasteur

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji <sup>^</sup>	Ocena mocy badania	Liczebność grup (QIV vs TIV-Vic vs TIV-Yam)	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Szczepionka czterowalentna vs szczepionka trójwalentna								Niemcy)
<b>Kieninger 2013</b>	<i>non-inferiority; superiority</i>	IIA/ 4 (R2; B1; W1)	21 dni	tak	3036 vs 1010 vs 610	mITT	6 (Niemcy, Rumunia, Hiszpania, Korea, Tajwan, USA)	GlaxoSmithKline Biologicals SA
<b>Greenberg 2013</b>	<i>non-inferiority</i>	IIA/ 3 (R2; B0; W1)	21-28 dni	tak	190 vs 190 vs 190	mITT	3 (USA)	Sanofi Pasteur
<b>Treanor 2017</b>	<i>non-inferiority; superiority</i>	IIA/ 5 (R2; B2; W1)	21 dni	tak	1741 vs 872 vs 871	mITT	31 (USA)	Seqirus Pty Ltd.
<b>Choi 2017</b>	<i>non-inferiority</i>	IIA/ 5 (R2; B2; W1)	21-28 dni	tak	153 vs 73 vs 74 dla osób ≥ 60 r.ż.	mITT	10 (Republika Korei)	SK Chemicals Co., Ltd i the Korea Healthcare Technology R&D Project of the Ministry of Health & Welfare of the Republic of Korea (no. A103001)
<b>Greenberg 2017</b>	<i>non-inferiority; superiority</i>	IIA/ 5 (R2; B2; W1)	21 dni	tak	225 vs 225 vs 225 dla osób ≥ 65 r.ż.	mITT	12 (USA)	Sanofi Pasteur

<sup>^</sup> dla głównego punktu końcowego.

W badaniach *Pepin 2013* oraz *Greenberg 2017* ocena immunogenności została wykonana u osób, które otrzymały szczepionkę, u których nie stwierdzono naruszeń protokołu i dysponowano dla nich wiarygodnymi wynikami badań. W pozostałych próbach (*Kieninger 2013*, *Greenberg 2013*, *Treanor 2017*) dodatkowo zaznaczono, że w analizie uwzględniano osoby, dla których dostępne były wyniki sprzed i po szczepieniu, a w *Choi 2017* uczestników którzy odbyli trzecią wizytę kontrolną. Ponadto w badaniu *Kieninger 2013* ocenę immunogenności wykonano u pierwszych 600 osób włączonych do każdej z grup. Analizę bezpieczeństwa w każdym z badań wykonano w populacji osób, które otrzymały szczepionkę.

Tabela 7. Kryteria *non-inferiority* i *superiority* w badaniach RCT włączonych do oceny QIV vs TIV w populacji osób dorosłych.

Badanie	Hipoteza badawcza	Definicja
<b>Pepin 2013</b>	<i>non-inferiority; superiority</i>	równoważność stwierdzano, gdy dolna granica 95% przedziału ufności dla stosunku GMT dla każdego szczepu po 21 dniach od szczepienia była > 0,667; wyższość stwierdzano, gdy dolna granica 95% przedziału ufności dla stosunku GMT dla każdego szczepu B po 21 dniach od szczepienia była > 1
<b>Kieninger 2013, Treanor 2017</b>	<i>non-inferiority; superiority</i>	równoważność stwierdzano, gdy górna granica 95% przedziału ufności dla stosunku GMT TIV/QIV była < 1,5 i górna granica 95% CI wskaźnika serokonwersji (TIV - QIV) była < 10,0; wyższość QIV vs TIV dla alternatywnego szczepu B stwierdzano, gdy dolna granica 95% przedziału ufności dla stosunku GMT QIV/TIV-Vic i QIV/TIV-Yam była > 1,0 i dolna granica 95% CI wskaźnika serokonwersji (QIV - TIV-Vic lub TIV-Yam) była > 0

Badanie	Hipoteza badawcza	Definicja
<b>Greenberg 2013</b>	<i>non-inferiority</i>	równoważność stwierdzano, jeśli dolny przedział 95% CI stosunku $GMT_{QIV}/GMT_{TIV-Yam}$ i $GMT_{QIV}/GMT_{TIV-Vic}$ wynosił $> 0,66$ dla szczepów B/Brisbane i B/Florida lub jeśli dolny przedział 95% CI stosunku $GMT_{QIV}/GMT_{połączone\ TIV-Yam\ i\ TIV-Vic}$ wynosił $> 0,66$ dla szczepów H1N1 i H3N2
<b>Choi 2017</b>	<i>non-inferiority</i>	równoważność stwierdzano, jeśli górna granica 95% CI dla GMTR TIV/QIV nie przekroczyła 1,5 i górna granica różnicy wskaźnika serokonwersji (TIV - QIV) nie przekroczyła 10%
<b>Greenberg 2017</b>	<i>non-inferiority; superiority</i>	równoważność stwierdzano, gdy dolna granica 95% przedziału ufności dla stosunku GMT (QIV/TIV) dla każdego szczepu była $> 0,667$ lub, gdy dolna granica 95% przedziału ufności dla wskaźnika serokonwersji (QIV - TIV) była $> -10\%$ ; wyższość stwierdzano, jeśli dolna granica 95% CI dla GMTR TIV/QIV przekroczyła 1,5 i dolna granica różnicy wskaźnika serokonwersji (TIV - QIV) przekroczyła 10%

W badaniu *Pepin 2013* uczestnicy zostali przypisani do leczenia QIV (obejmującego dwa szczepy B – Vic i Yam), TIV-Vic oraz TIV-Yam w stosunku 5:1:1 z wykorzystaniem bloków permutacyjnych i interaktywnego systemu głosowego. Zaślepienie zastosowano względem grupy otrzymującej szczepionkę czterowalentną oraz trójwalentną zawierającą szczep Victoria (TIV-Vic), natomiast do grupy TIV-Yam uczestnicy zostali przydzieleni w sposób jawny. Ocenę immunogenności przeprowadzono w populacji osób przypisanych do grup w sposób losowy, którzy otrzymali szczepionki, posiadali wiarygodny wynik oceny serologicznej po szczepieniu oraz ukończyli badanie bez naruszeń protokołu. Natomiast ocena bezpieczeństwa dotyczyła populacji osób, którzy otrzymali szczepienie.

W przypadku pozostałych prób, które nie oceniały szczepionki będącej *stricte* przedmiotem niniejszej analizy (produkt *VaxigripTetra*), ale inne szczepionki czterowalentne, do analizy immunogenności włączano osoby, które otrzymały szczepienie, były dla nich dostępne wiarygodne wyniki poszczepiennej oceny serologicznej oraz ukończyli próbę bez poważnego naruszenia jej protokołu. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich wyszczepionych osób.

W poniższej tabeli przedstawiono poszerzoną ocenę błędu systematycznego („*risk of bias*”) w analizowanych badaniach, którą przeprowadzono przy użyciu metody zalecanej przez *Cochrane Collaboration* (*Higgins 2017*). We włączonych próbach większość analizowanych potencjalnych elementów metodologicznych określono jako niskie źródło błędu statystycznego. Jedynie w próbie *Greenberg 2013* nie zastosowano zaślepienia i w większości badań (z wyjątkiem *Treanor 2017*) nie podano informacji, na podstawie których można byłoby określić czy ocena punktów końcowych została wykonana przez badaczy nieświadomych przypisania uczestników do danego rodzaju szczepienia. Ryzyko błędu systematycznego zwiększał także brak protokołu we wszystkich analizowanych próbach.

Tabela 8. Ocena wystąpienia ryzyka błędu systematycznego włączonych badań według metody Cochrane.

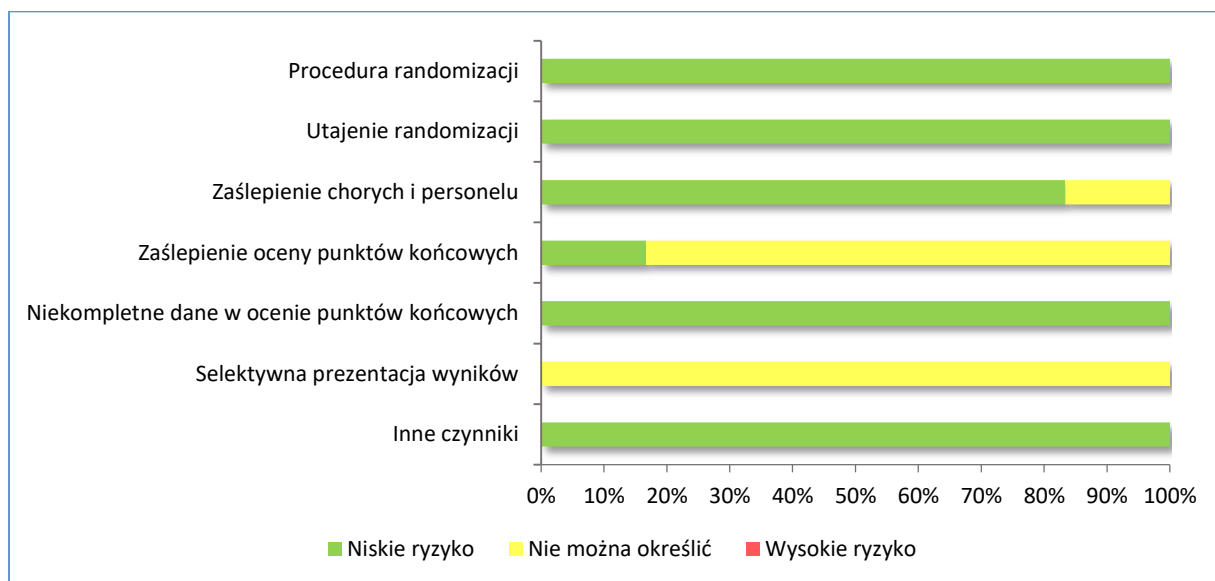
Element oceny	Pepin 2013	Kieninger 2013	Greenberg 2013	Treanor 2017	Choi 2017	Greenberg 2017
<b>Procedura randomizacji</b> ( <i>selection bias</i> )	Randomizacja w stosunku 5:1:1 (QIV, TIV-Vic, TIV-Yam) z użyciem bloków permutacyjnych i systemu IVRS oraz ze stratyfikacją uczestników ze względu na ośrodek i wiek (18-60 i > 60 lat)	Randomizacja w stosunku 5:5:5:5:3 z użyciem systemu internetowego (QIV partia 1, QIV partia 2, QIV partia 3, TIV-Vic, TIV-Yam) Uczestnicy badania zostali równomiernie przydzieleni do grup wiekowych 18-64 i ≥ 65 lat. Procedura minimalizacji została wykorzystana dla ośrodka oraz obecności szczepienia w poprzednim sezonie	Randomizacja w stosunku 1:1:1 w oparciu o system IVRS	Randomizacja blokowa w stosunku 2:1:1 ze stratyfikacją ze względu na wiek (18-65, ≥ 65) przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi, który generował indywidualny kod dla każdego uczestnika	Randomizacja w stosunku 2:1:1 z użyciem metody blokowej oraz interaktywnego systemu głosowego	Randomizacja w stosunku 1:1:1 z użyciem IVRS; randomizacja dotyczyła pacjentów w wieku ≥ 65 lat
<b>Utajnienie randomizacji</b> ( <i>selection bias</i> )	Randomizacja w stosunku 5:1:1 z użyciem bloków permutacyjnych i systemu IVRS oraz ze stratyfikacją uczestników ze względu na ośrodek i wiek (18-60 i > 60 lat)	Randomizacja w stosunku 5:5:5:5:3 z użyciem systemu internetowego (QIV partia 1, QIV partia 2, QIV partia 3, TIV-Vic, TIV-Yam) Uczestnicy badania zostali równomiernie przydzieleni do grup wiekowych 18-64 i ≥ 65 lat. Procedura minimalizacji została wykorzystana dla ośrodka oraz obecności szczepienia w poprzednim sezonie	Randomizacja w stosunku 1:1:1 w oparciu o system IVRS	Randomizacja blokowa w stosunku 2:1:1 ze stratyfikacją ze względu na wiek (18-65, ≥ 65) przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi, który generował indywidualny kod dla każdego uczestnika	Randomizacja w stosunku 2:1:1 z użyciem metody blokowej oraz interaktywnego systemu głosowego	Randomizacja w stosunku 1:1:1 z użyciem IVRS; randomizacja dotyczyła pacjentów w wieku ≥ 65 lat
<b>Zasłepienie pacjentów i personelu medycznego</b> ( <i>performance bias</i> )	Częściowe, zasłepienie dotyczyło grupy QIV i TIV-Vic, natomiast przydział uczestników do grupy TIV-Yam odbywał się w sposób jawny	Częściowe, zasłepienie dotyczyło personelu i uczestników oraz obejmowało grupy QIV i TIV-Vic, natomiast przydział uczestników do grupy TIV-Yam odbywał się w sposób jawny	Brak; nie ma wpływu na ocenę immunogenności, może mieć jednak wpływ na ocenę bezpieczeństwa	Zasłepienie badaczy, pracowników ośrodka, uczestników oraz całego personelu badania	Podwójne zasłepienie utrzymywano z wykorzystaniem wcześniej wypełnionych strzykawek o takim samym kształcie	Podwójne zasłepienie - dotyczyło osób w wieku ≥ 65 lat
<b>Zasłepienie oceny wyników</b> ( <i>detection bias</i> )	Brak informacji o zasłepieniu oceny punktów końcowych	Brak informacji o zasłepieniu oceny punktów końcowych	Brak informacji o zasłepieniu oceny punktów końcowych	Zasłepienie badaczy, pracowników ośrodka, uczestników oraz całego personelu badania	Brak informacji o zasłepieniu oceny punktów końcowych	Brak informacji o zasłepieniu oceny punktów końcowych

Element oceny	<i>Pepin 2013</i>	<i>Kieninger 2013</i>	<i>Greenberg 2013</i>	<i>Treanor 2017</i>	<i>Choi 2017</i>	<i>Greenberg 2017</i>
<b>Niekompletność wyników</b> <i>(attrition bias)</i>	Niski odsetek osób opuszczających badanie po randomizacji (0,7% w grupie QIV)	Niski odsetek osób, których wyniki nie zostały uwzględnione w analizie immunogenności (2,1% w grupie QIV, 1,9% w grupie TIV-Vic i 2,6% w grupie TIV-Yam)	Niski odsetek osób, których wyniki nie zostały uwzględnione w analizie immunogenności (0,5% w grupie QIV, 1,6% w grupie TIV-Vic i 1,1% w grupie TIV-Yam)	Niski odsetek osób opuszczających badanie po randomizacji (3,2% w grupie QIV, 2,5% w grupie TIV-Vic i 2,3% w grupie TIV-Yam)	Niski odsetek osób, których wyniki nie zostały uwzględnione w analizie immunogenności (0,6% w grupie QIV)	Niski odsetek osób opuszczających badanie po randomizacji (0,4% w grupie QIV, 0,9% w grupie TIV-Vic i 0% w grupie TIV-Yam)
<b>Selektywna prezentacja wyników</b> <i>(reporting bias)</i>	Brak dostępności protokołu badania	Brak dostępności protokołu badania	Brak dostępności protokołu badania	Brak dostępności protokołu badania	Brak dostępności protokołu badania	Brak dostępności protokołu badania
<b>Inne czynniki</b> <i>(other bias)</i>	Nie stwierdzono	Nie stwierdzono	Nie stwierdzono	Nie stwierdzono	Nie stwierdzono	Nie stwierdzono

Zielony kolor oznacza niskie ryzyko błędu, żółty – niemożliwe do określenia.

Poniżej zaprezentowano graficzną ilustrację sumarycznej oceny ryzyka błędu systematycznego.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do oceny QIV vs TIV w populacji osób dorosłych.



W poniższej tabeli zamieszczono informacje o przepływie uczestników w poszczególnych próbach włączonych do analizy. Większość osób ukończyła analizowane badania ( $\geq 97,2\%$ ), a także zostało poddanych ocenie immunogenności ( $\geq 97,4\%$ ). Tylko w próbach *Kieninger 2013*, *Treanor 2017* i *Greenberg 2017* podano informację o odsetku uczestników utraconych z obserwacji (*lost to follow-up*), który był niewielki i wyniósł odpowiednio 0,5%, 2,4% i 0,1%.

Tabela 9. Przepływ osób w badaniach RCT włączonych do oceny QIV vs TIV w populacji osób dorosłych.

Badanie	Grupa	Randomizacja	Otrzymanie szczepienia	Wycofanie z badania/analizy	Analiza immunogenności w populacji PP	Ukończenie badania
<b>Pepin 2013</b>	QIV	bd.	1116	8 (0,7%*)	bd.	1108 (99,3%*)
	TIV-Vic	bd.	226	0 (0%)	bd.	226 (100%)
	TIV-Yam	bd.	223	0 (0%)	bd.	223 (100%)
	<b>łącznie</b>	<b>1568</b>	<b>1565<sup>†</sup></b>	<b>8<sup>€</sup> (0,5%*)</b>	<b>bd.</b>	<b>1557 (99,5%*)</b>
<b>Kieninger 2013</b>	QIV	bd.	3036 (100%)	65 (2,1%*) <sup>^</sup>	2971 (97,9%*)	bd.
	TIV-Vic	bd.	1010 (100%)	19 (1,9%*) <sup>^</sup>	991 (98,1%*)	bd.
	TIV-Yam	bd.	610 (100%)	16 (2,6%*) <sup>^</sup>	594 (97,4%*)	bd.
	<b>łącznie</b>	<b>4659**</b>	<b>4656 (100%)</b>	<b>100 (2,1%*)</b>	<b>4556 (97,9%*)</b>	<b>4597 (98,7%)*<sup>‡</sup></b>
<b>Greenberg</b>	QIV	190	190 (100%)	1 (0,5%*)	189 (99,5%*)	190 (100%)

Badanie	Grupa	Randomizacja	Otrzymanie szczepienia	Wycofanie z badania/analizy	Analiza immunogenności w populacji PP	Ukończenie badania
<b>2013</b>	TIV-Vic	190	190 (100%)	3 (1,6%*)	187 (98,4%*)	190 (100%)
	TIV-Yam	190	190 (100%)	2 (1,1%*)	188 (98,9%*)	190 (100%)
	<b>łącznie</b>	<b>570</b>	<b>570 (100%)</b>	<b>6 (1%)<sup>‡</sup></b>	<b>564 (98,9%*)</b>	<b>570 (100%)<sup>^^</sup></b>
<b>Treanor 2017</b>	QIV	1741	1739 (99,9%*)	55 (3,2%*) <sup>†</sup>	1691 (97,1%*)	1686 (96,8%*)
	TIV-Yam	871	870 (99,9%*)	19 (2,3%*) <sup>†</sup>	854 (98%*)	852 (97,8%*)
	TIV-Vic	872	871 (99,9%*)	22 (2,5%*) <sup>†</sup>	850 (97,5%*)	850 (97,5%*)
	<b>łącznie</b>	<b>3484</b>	<b>3480 (99,9%*)</b>	<b>96 (2,8%*)</b>	<b>3395 (97,4%*)</b>	<b>3388 (97,2%*)</b>
<b>Choi 2017</b> dla osób ≥ 60 r.ż.	QIV	153	153 (100%)	1 (0,6%*) <sup>#</sup>	152 (99,3%*)	bd.
	TIV-Vic	73	73 (100%)	0	73 (100%*)	bd.
	TIV-Yam	74	74 (100%)	0	74 (100%*)	bd.
<b>łącznie</b>	<b>300</b>	<b>300 (100%)</b>	<b>1 (0,3%*)</b>	<b>299 (99,7%*)</b>	<b>bd.</b>	
<b>Greenberg 2017</b> dla osób ≥ 65 r.ż.	IIV4	225	225 (100%)	1 (0,4%*) <sup>LFU</sup>	220 (97,8%*)	224 (99,6%*)
	IIV3-Vic	225	225 (100%)	2 (0,9%*) <sup>+</sup>	219 (97,3%*)	223 (99,1%*)
	IIV3-Yam	225	225 (100%)	0 (0%)	221 (98,2%*)	225 (100%*)
	<b>łącznie</b>	<b>675</b>	<b>675 (100%)</b>	<b>3 (0,4%*)</b>	<b>660 (97,8%*)</b>	<b>672 (99,6%*)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* uczestnicy włączeni do badania;

‡ w tym 22 osoby utracone z obserwacji (*lost to follow-up*);

^ u 2 osób z grupy QIV i 1 osoby z grupy TIV-Yam nieznan status ukończenia próby; przyczyny niewłączenia do populacji oceny immunogenności;

^^ 100% uczestników ukończyło badanie i było poddanych analizie bezpieczeństwa;

† w tym uczestnicy utraceni z obserwacji (*lost to follow-up*): 46 w grupie QIV, 18 w grupie TIV-Yam i 18 w grupie TIV-Vic;

π do badania zakwalifikowano 1568 osób, ale trzy osoby przerwały badanie przed otrzymaniem szczepionki;

€ 1 z powodu złamanego nadgarstka, 2 dobrowolnie przerwało badanie z powodów innych niż AEs, u 5 osób stwierdzono naruszenie protokołu badania;

Σ osoby, których wyniki nie zostały poddane analizie immunogenności z powodu niedostępności próbki krwi lub naruszenia protokołu;

# nieuwzględniony w analizie z powodu otrzymania terapii zabronionej protokołem;

LFU utrata z obserwacji;

+ przerwanie badania z powodu AEs, niestosowanie się do protokołu badania.

## 1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji

### 1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badań włączano osoby dorosłe (w wieku ≥ 18 lat; w *Choi 2017* w wieku ≥ 19 lat). Wymagano, aby uczestnicy byli w dobrym ogólnym stanie zdrowia, bez poważnych chorób towarzyszących. Dodatkowo w próbie *Pepin 2013* zaznaczono, że włączano osoby nie szczepione w poprzednim sezonie grypowym.

Kryteriami wykluczającymi udział w próbach były przede wszystkim występujące schorzenia oraz wcześniej stosowane terapie. Czynniki dyskwalifikującymi z udziału w badaniach była obecność:

ciężkich lub ostrych chorób, gorączki (temperatury ciała  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), niedoboru odporności lub innych schorzeń związanych z układem odpornościowym czy zespołu Guillaina-Barrégo. W przypadku wcześniejszych terapii, nie dopuszczano stosowania w określonym czasie przed włączeniem do badania m.in. długotrwałej terapii systemowej kortykosteroidami (3 miesiące), leczenia immunosupresyjnego (6 miesięcy), otrzymania immunoglobulin, transfuzji krwi lub produktów krwiopochodnych (3 miesiące). W badaniach zdefiniowano również okres przed rozpoczęciem badania – 14 dni do 6 miesięcy (w zależności od badania), w czasie którego uczestnicy nie mogli otrzymać szczepionki przeciw grypie lub jakiegokolwiek innej szczepionki. Z niektórych badań wykluczano osoby, u których po wcześniejszym podaniu szczepionki przeciw grypie wystąpiły ciężkie AEs. Ponadto do prób nie włączano osób z alergią na białka jaja kurzego czy jakiegokolwiek inny składnik szczepionki, a także kobiet w ciąży, karmiących piersią oraz w wieku rozrodczym, niestosujących skutecznej antykoncepcji.

Szczegółowe zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w analizowanych próbach zestawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

*Tabela 10. Kryteria selekcji uczestników w badaniach RCT włączonych do oceny QIV vs TIV w populacji osób dorosłych.*

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Pepin 2013</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>osoby, które nie otrzymały poprzednio sezonowego szczepienia przeciwko grypie (na przełomie 2011/2012 na półkuli północnej)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>otrzymanie innego szczepienia w ciągu czterech tygodni przed włączeniem do badania</li> <li>nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki</li> <li>ciężkie AEs z powodu wcześniejszego szczepienia przeciw grypie w wywiadzie</li> <li>rozpoznanie lub podejrzenie wrodzonego lub nabytego niedoboru odporności</li> <li>leczenie immunosupresyjne w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania</li> <li>długotrwała systemowa terapia kortykosteroidami przez minimum 2 tygodnie w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do próby</li> <li>otrzymywanie immunoglobulin, transfuzja krwi lub produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy</li> <li>umiarkowana lub ciężka choroba/zakażenie lub temperatura ciała <math>\geq 38,0^{\circ}\text{C}</math></li> <li>ciąża, karmienie piersią lub wiek rozrodczy przy jednoczesnym braku skutecznej antykoncepcji</li> </ul>
<b>Kieninger 2013</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>osoby w dobrym stanie zdrowia: brak istotnych klinicznie chorób płuc, sercowo-naczyniowych, nerek lub wątroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>otrzymanie szczepionki przeciwko grypie do 6 miesięcy lub jakiegokolwiek produktu w fazie badań w ciągu 30 dni przed szczepieniem w badaniu</li> <li>zespół Guillaina-Barrégo w wywiadzie</li> <li>nadwrażliwość na wcześniejsze dawki szczepionki przeciwko grypie lub jej składniki</li> <li>otrzymanie terapii immunosupresyjnej, immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed szczepieniem</li> </ul>
<b>Greenberg 2013</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>osoby w dobrym stanie zdrowia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ciąża lub karmienie piersią</li> <li>alergia na jajka, białko kurze i inne składniki szczepionki</li> <li>ciężkie AEs po podaniu jakiegokolwiek szczepionki przeciw grypie</li> <li>potwierdzona grypa lub szczepienie przeciw grypie w ciągu 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania</li> </ul>



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Treanor 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>osoby w dobrym stanie zdrowia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>schorzenie dotyczące układu immunologicznego lub terapia immunosupresyjna w ciągu 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania</li> <li>zespół Guillaina-Barrégo w wywiadzie</li> <li>ostre schorzenie z lub bez gorączki w ciągu 72 godzin poprzedzających włączenie do badania</li> <li>otrzymanie jakiegokolwiek szczepionki w ciągu 14 dni przed włączeniem do próby</li> <li>transfuzja krwi lub otrzymanie produktów krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania</li> <li>alergia na białko jaja kurzego lub którykolwiek ze składników szczepionki</li> <li>ostra choroba</li> <li>upośledzona odporność</li> <li>otrzymanie szczepienia przeciwko grypie w ciągu 6 miesięcy przed badaniem lub jakiegokolwiek zarejestrowane szczepienie (w ciągu 14 dni dla szczepień inaktywowanych lub 28 dni dla szczepionek żywych)</li> <li>otrzymanie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed włączeniem lub jakiegokolwiek produktu badawczego w ciągu 28 dni przed przystąpieniem do badania</li> <li>stosowanie terapii antykoagulacyjnej (za wyjątkiem leczenia przeciwplatekowego)</li> <li>zespół Guillaina-Barrégo w wywiadzie</li> <li>choroba lub zespół demielinizacyjny</li> <li>nadużywanie narkotyków lub alkoholu w wywiadzie</li> <li>jakakolwiek istotna klinicznie choroba lub stan, który wyklucza uczestnika z badania wg opinii badacza</li> </ul>
<i>Choi 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 19</math> lat</li> <li>osoby w dobrym stanie zdrowia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zaburzenia układu immunologicznego, nowotwór lub choroba limfoproliferacyjna</li> <li>zespół Guillaina-Barrégo w wywiadzie</li> <li>skaza krwotoczna lub inny stan zdrowotny, który mógłby być związany z długotrwałym krwawieniem</li> <li>gorączka (<math>&gt; 38^{\circ}\text{C}</math>) w ciągu 24 godzin przed szczepieniem</li> <li>temperatura ciała <math>&gt; 38^{\circ}\text{C}</math> w dniu szczepienia</li> <li>terapia współtowarzysząca w postaci immunosupresantów lub leków modyfikujących działanie układu immunologicznego, ogólnoustrojowych kortykosteroidów, immunoglobulin, transfuzji krwi lub produktów krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem</li> <li>szczepienie przeciw grypie w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem</li> <li>podanie leku w fazie badań w ciągu 4 tygodni przed włączeniem</li> <li>jakiegokolwiek szczepienie w ciągu 1 miesiąca przed włączeniem</li> <li>inne planowane szczepienie w ciągu miesiąca od zaszczepienia w badaniu</li> <li>jakiegokolwiek poważne lub progresujące schorzenie</li> <li>ciąża lub karmienie piersią</li> </ul>
<i>Greenberg 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe osoby w wieku 18-64 kwalifikowani do próby otwartej bez randomizacji</li> <li>zdrowe osoby <math>\geq 65</math> r.ż. kwalifikowani do zaślepionej próby z randomizacją</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>alergia na białko jaja kurzego, lateks lub którykolwiek ze składników szczepionki</li> <li>poważne reakcje poszczepienne w wywiadzie</li> <li>otrzymanie szczepienia do 4 tygodni przed szczepieniem lub szczepienie przeciwko grypie po 1.08.2010</li> <li>zespół Guillaina-Barrégo w wywiadzie</li> <li>podejrzenie lub rozpoznanie niedoboru odporności</li> <li>otrzymywanie immunosupresji w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem lub długotrwałej terapii kortykosteroidami przez ponad 2 tygodnie w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania</li> <li>opóźnienie rozwojowe</li> <li>zaburzenia neurologiczne</li> <li>zaburzenia napadowe (<i>seizure disorders</i>)</li> <li>otrzymanie preparatów krwi, krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do próby</li> </ul>

### 1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W każdym z badań podano, że nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w wyjściowych charakterystykach klinicznych i demograficznych. W dwóch badaniach (*Choi 2017* i *Greenberg 2017*) ocenianą populację stanowiły osoby starsze (odpowiednio  $\geq 60$ . roku życia i  $\geq 65$ . roku życia) i zaprezentowane charakterystyki dotyczą takiej populacji. Natomiast w pozostałych badaniach charakterystyka dotyczy całej włączonej populacji, czyli osób dorosłych (osoby starsze stanowią przynajmniej połowę uczestników). Ogółem w badaniach uczestniczyło 11246 osób, spośród nich 1112 otrzymało szczepionkę VaxigripTetra (przedrejestracyjną formulację), 5345 inne szczepionki QIV, a 4789 szczepionkę TIV (2596 zawierającą linię Victoria, 2193 – linię Yamagata). W badaniach 36,4% stanowili mężczyźni (w zależności od badania odsetek wynosił 32% do 54,2%). Większość z uczestników było rasy białej, w badaniu *Pepin 2013* prawie wszyscy (ok 99%), a w pozostałych od 70% do 90%.

Średni wiek osób włączonych do badań, w których nie wyróżniono osobnych charakterystyk wyjściowych dla osób starszych (*Pepin 2013*, *Greenberg 2013* i *Treanor 2017*) wynosił około 55 do 58 lat. Osoby starsze (w wieku co najmniej 60 lat, a w *Treanor 2017*  $\geq 65$  lat) stanowiły połowę badanej populacji. Z kolei w próbach *Choi 2017*, *Greenberg 2017* i *Kieninger 2013*, gdzie przedstawiono charakterystyki osób starszych (odpowiednio  $\geq 61$ ,  $\geq 65$  i  $\geq 65$  lat) średni wiek wynosił około 63-64, 72-73 i 72 lata.

W większości badań podano dane na temat odsetka wyszczepień w poprzednich sezonach grypowych. W przypadku próby *Pepin 2013* przedstawiono informacje dla trzech poprzedzających sezonów, i w zależności od sezonu, odsetek osób zaszczepionych przeciwko grypie wynosił od około 30% do 40%. W badaniu *Greenberg 2017* odsetek wyszczepień dla poprzedniego sezonu grypowego był bardzo wysoki – wyniósł około 80%, w badaniu *Kieninger 2013* podano, że około 78% osób było zaszczepionych przynajmniej raz w okresie 3 poprzednich okresów grypowych, natomiast w badaniach *Treanor 2017* i *Choi 2017* około 87% i 66% osób zaszczepiło się ogółem przynajmniej raz.

Szczegółowe dane na temat wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych w analizowanych próbach zbiera tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 11. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna uczestników w badaniach RCT włączonych do oceny QIV vs TIV w populacji osób dorosłych.

Badanie	Grupa	N	n mę- czyzn (%)	Wiek > 60 lat, n (%)	Średni wiek (SD)	Sezonowe szczepienie przeciwko grypie, n (%)			Rasa biała, n (%)
						2010/2011	2009/2010	2008/2009	
<b>Pepin 2013</b>	QIV	1112 <sup>†</sup>	457 (41,1%)	556 (50%)	55,1 (16,8)	416 (37,4%)	375 (33,7%)	318 (28,6%)	1097 (98,7%)
	TIV-Vic	226	108 (47,8%)	113 (50%)	55,1 (16,9)	92 (40,7%)	86 (38,1%)	78 (34,5%)	224 (99,1%)
	TIV-Yam	223	84 (37,7%)	113 (50,7%)	56,0 (16,3)	89 (39,9%)	76 (34,1%)	68 (30,5%)	219 (98,2%)
<b>Kieninger 2013</b>	<u>podgrupa ≥ 65 lat:</u>								
	QIV	3036	1291 (42,5%)	średnia 72,3 (SD: 5,45), mediana 71	57,9 (17,7)	TAK: 2395 (78,9%) ≥ 1 w ciągu 3 ostatnich sezonów			2100 (69,2%)*
	TIV-Vic	1010	462 (45,7%)	średnia 72,5 (SD: 5,53), mediana 71	58,1 (17,8)	TAK: 788 (78,0%) ≥ 1 w ciągu 3 ostatnich sezonów			706 (69,9%)*
TIV-Yam	610	267 (43,8%)	średnia 72,4 (SD: 5,39), mediana 72	58,1 (17,9)	TAK: 483 (79,2%) ≥ 1 w ciągu 3 ostatnich sezonów			418 (68,5%)*	
<b>Greenberg 2013</b>	QIV	190	60 (32%)	95 (50%) ≥ 61 lat	56,7 (17,2)	bd.			173 (91%)
	TIV-Vic	190	61 (32%)	95 (50%) ≥ 61 lat	55,0 (18,4)	bd.			165 (87%)
	TIV-Yam	190	66 (35%)	96 (51%) ≥ 61 lat	54,9 (17,2)	bd.			166 (87%)
<b>Treanor 2017</b>	QIV	1741	94 (54,2%)	871 (50,0%)* ≥ 65 lat	58,3 (18,10)	TAK: 1518* (87,2%) kiedykolwiek wcześniej w wywiadzie			1428* (82,0%)
	TIV-Vic	872	362 (41,5%)	436 (50,0%)* ≥ 65 lat	58,3 (17,89)	TAK: 760* (87,2%) kiedykolwiek wcześniej w wywiadzie			722* (82,8%)
	TIV-Yam	871	360 (41,3%)	437 (50,2%)* ≥ 65 lat	58,2 (18,10)	TAK: 760* (87,3%) kiedykolwiek wcześniej w wywiadzie			719* (82,5%)
<b>Choi 2017</b> osoby ≥ 60 lat	QIV	153	60 (39,2%)	<u>100%</u> 60-69: 145 (94,8) ≥ 70: 8 (5,2)	63,84 (3,46)	TAK: 101 (66%) kiedykolwiek wcześniej w wywiadzie			bd
	TIV-Vic	73	25 (34,3%)	<u>100%</u> 60-69: 67 (91,8) ≥ 70: 6 (8,2)	63,73 (3,88)	TAK: 48 (65,8%) kiedykolwiek wcześniej w wywiadzie			bd
	TIV-Yam	74	32 (43,2%)	<u>100%</u> 60-69: 65 (87,8) ≥ 70: 9 (12,2)	64,36 (4,36)	TAK: 49 (66,2%) kiedykolwiek wcześniej w wywiadzie			bd
<b>Greenberg 2017</b> osoby ≥ 65 lat	QIV	225	96 (42,7%)	<u>100%</u>	72,4 (5,7)	183 (81,3%)	72 (32%)		197 (87,6%)
	TIV-Vic	225	99 (44%)	<u>100%</u>	72,8 (5,3)	180 (80%)	69 (30,7%)		202 (89,8%)
	TIV-Yam	225	104 (46,2%)	<u>100%</u>	72,8 (5,6)	167 (74,2%)	52 (23,1%)		205 (91,1%)

- † liczebność grupy QIV wynosiła 1116, charakterystykę tej populacji przedstawiono dla N = 1112 osób w publikacji nie wyjaśniono przyczyn pominięcia 4 uczestników badania;
- \* obliczono na podstawie dostępnych danych;
- ‡ szczepienie monowalentną szczepionką H1N1 przeciwko grypie.

### 1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

We wszystkich analizowanych badaniach porównywano czterowalentną szczepionkę przeciw grypie (zawierającą 2 różne szczepy B) z dwoma szczepionkami trójwalentnymi, które różniły się między sobą rodzajem szczepów B, obecnych w szczepionce czterowalentnej. Każda zastosowana w próbach szczepionka zawierała 15 µg hemaglutyniny każdego szczepu – uczestnicy otrzymywali ją w postaci pojedynczej iniekcji w dawce 0,5 ml, w większości w mięsień naramienny. Tylko w badaniu *Pepin 2013* zastosowano szczepionkę czterowalentną VaxigripTetra (formulację przedrejestracyjną, zgodnie z informacjami otrzymanymi od Podmiotu Odpowiedzialnego).

Szczegółowe informacje na temat szczepionek zastosowanych w poszczególnych badaniach przedstawia poniższa tabela.

Tabela 12. Opis interwencji stosowanej w badaniach RCT włączonych do oceny QIV vs TIV w populacji osób dorosłych.

Badanie	Interwencja (QIV)	Kontrola (TIV)	
<i>Pepin 2013</i>	<p><b>VaxigripTetra</b> Czterowalentna inaktywowana szczepionka (QIV) zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A/California/07/2009 (H1N1),</li> <li>▪ A/Victoria/210/2009 (H3N2),</li> <li>▪ B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria),</li> <li>▪ B/Florida/04/2006 (linia Yamagata)</li> </ul>	<p><b>Vaxigrip® (Sanofi Pasteur)</b> Trójwalentna inaktywowana szczepionka zarejestrowana (TIV-Vic) – zawierająca szczepy (skład na sezon 2010-2011):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A/California/07/2009 (H1N1),</li> <li>▪ A/Victoria/210/2009 (H3N2),</li> <li>▪ B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)</li> </ul>	<p>Trójwalentna inaktywowana szczepionka specjalnie przygotowana do badania jako produkt eksperymentalny, z alternatywnym szczepem B (TIV-Yam) – zawierająca szczepy (skład na sezon 2008/2009):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A/California/07/2009 (H1N1),</li> <li>▪ A/Victoria/210/2009 (H3N2),</li> <li>▪ B/Florida/04/2006 (linia Yamagata)</li> </ul>
<i>Kieninger 2013</i>	<p>Czterowalentna inaktywowana szczepionka (QIV), specjalnie przygotowana do badania jako produkt eksperymentalny, produkt <b>GlaxoSmithKline</b> – zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A/California/7/2009 [H1N1],</li> <li>▪ A/Victoria/210/2009 [H3N2] (szczep podobny do A/Perth/16/2009),</li> <li>▪ B/Brisbane/60/2008 [linia Victoria],</li> <li>▪ B/Brisbane/3/2007 [linia Yamagata] (podobny do B/Florida/4/2006)</li> </ul>	<p>Trójwalentna inaktywowana szczepionka zarejestrowana (TIV-Vic), <b>Fluarix™ (GlaxoSmithKline)</b> – zawierająca szczepy (skład na sezon 2010-2011):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A/California/7/2009 [H1N1],</li> <li>▪ A/Victoria/210/2009 [H3N2],</li> <li>▪ B/Brisbane/60/2008 [linia Victoria]</li> </ul>	<p>Trójwalentna inaktywowana szczepionka zarejestrowana (TIV-Yam), produkt <b>GlaxoSmithKline</b> – zawierająca szczepy (skład na sezon 2008-2009):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A/California/7/2009 [H1N1],</li> <li>▪ A/Victoria/210/2009 [H3N2],</li> <li>▪ B/Brisbane/3/2007 [linia Yamagata]</li> </ul>

każda szczepionka zawierała 15 µg hemaglutyniny każdego szczepu inaktywowanych, rozszczepionych wirionów; uczestnicy otrzymywali pojedynczy zastrzyk domięśniowy w dawce 0,5 ml; szczepionki były produkowane przez Sanofi Pasteur

Badanie	Interwencja (QIV)	Kontrola (TIV)	
	każda szczepionka zawierała 15 µg hemaglutyniny każdego szczepu i była podawana w dawce 0,5 ml; uczestnicy otrzymywali pojedynczy zastrzyk w dawce 0,5 ml w mięsień naramienny ręki niedominującej; szczepionki były produkowane przez GlaxoSmithKline, nie zawierały tiomersalu		
<b>Greenberg 2013</b>	<p><b>Czterowalentna inaktywowana szczepionka (QIV), produkt Sanofi Pasteur</b> – zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A/Brisbane/59/2007 [H1N1],</li> <li>▪ A/Uruguay/716/2007 [H3N2; podobny do A/Brisbane/10/2007],</li> <li>▪ B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria),</li> <li>▪ B/Florida/04/2006 (linia Yamagata)</li> </ul>	<p><b>Trójwalentna inaktywowana szczepionka zarejestrowana (TIV-Vic)</b> – zawierająca szczepy (skład na sezon 2008-2009):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A/Brisbane/59/2007 [H1N1],</li> <li>▪ A/Uruguay/716/2007 [H3N2],</li> <li>▪ B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)</li> </ul>	<p><b>Trójwalentna inaktywowana szczepionka zarejestrowana (TIV-Yam)</b> – zawierająca szczepy (skład na sezon 2009-2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A/Brisbane/59/2007 [H1N1],</li> <li>▪ A/Uruguay/716/2007 [H3N2],</li> <li>▪ B/Florida/04/2006 (linia Yamagata)</li> </ul>
	każda szczepionka zawierała 15 µg hemaglutyniny każdego szczepu; uczestnicy otrzymali pojedynczy zastrzyk w mięsień naramienny w dawce 0,5 ml z wykorzystaniem igieł o długości dopasowanej do wzrostu i wagi danej osoby; szczepionki były produkowane przez Sanofi Pasteur		
<b>Treanor 2017</b>	<p><b>Czterowalentna inaktywowana szczepionka (QIV), Afluria Quad™</b> – zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A/California/7/2009 [H1N1],</li> <li>▪ A/Texas/50/2012 [H3N2],</li> <li>▪ B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria),</li> <li>▪ B/Massachusetts/2/2012 (linia Yamagata)</li> </ul>	<p><b>Trójwalentna inaktywowana szczepionka (TIV-Vic), Afluria</b> – zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A/California/7/2009 [H1N1],</li> <li>▪ A/Texas/50/2012 [H3N2],</li> <li>▪ B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)</li> </ul>	<p><b>Trójwalentna inaktywowana szczepionka (TIV-Yam)</b> – zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A/California/7/2009 [H1N1],</li> <li>▪ A/Texas/50/2012 [H3N2],</li> <li>▪ B/Massachusetts/2/2012 (linia Yamagata)</li> </ul>
	każda szczepionka zawierała 15 µg hemaglutyniny każdego szczepu; uczestnicy otrzymali pojedynczy zastrzyk w mięsień naramienny w dawce 0,5 ml, szczepionki produkowała firma Seqirus		
<b>Choi 2017</b>	<p><b>Czterowalentna inaktywowana szczepionka (QIV), NBP607-QIV, Andong-si, SK Chemicals, Republic of Korea</b> – zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A/California/7/2009 [H1N1-pdm09],</li> <li>▪ A/Texas/50/2012 [H3N2],</li> <li>▪ B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria),</li> <li>▪ B/Massachusetts/2/2012 (linia Yamagata)</li> </ul>	<p><b>Trójwalentna inaktywowana szczepionka (TIV-Vic)</b> – zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A/California/7/2009 [H1N1-pdm09],</li> <li>▪ A/Texas/50/2012 [H3N2],</li> <li>▪ B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)</li> </ul>	<p><b>Trójwalentna inaktywowana szczepionka (TIV-Yam)</b> – zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A/California/7/2009 [H1N1-pdm09],</li> <li>▪ A/Texas/50/2012 [H3N2],</li> <li>▪ B/Massachusetts/2/2012 (linia Yamagata)</li> </ul>
	każda szczepionka zawierała 15 µg hemaglutyniny każdego szczepu; uczestnicy otrzymali pojedynczy zastrzyk w mięsień naramienny w dawce 0,5 ml; szczepionki były produkowane przez SK Chemicals		
<b>Greenberg 2017</b>	<p><b>Czterowalentna inaktywowana szczepionka (QIV), Fluzone® Quadrivalent (Sanofi Pasteur)</b> – zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A/California/07/2009 [H1N1],</li> <li>▪ A/Victoria/210/2009 [H3N2],</li> <li>▪ B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria),</li> <li>▪ B/Florida/04/2006 (linia Yamagata)</li> </ul>	<p><b>Trójwalentna inaktywowana szczepionka zarejestrowana (TIV-Vic), Fluzone (Sanofi Pasteur)</b> – zawierająca szczepy (skład na 2010-2011):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A/California/7/2009 [H1N1],</li> <li>▪ A/Victoria/210/2009 [H3N2],</li> <li>▪ B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)</li> </ul>	<p><b>Trójwalentna inaktywowana szczepionka badana specjalnie przygotowana do badania jako produkt eksperymentalny, z alternatywnym szczepem B (TIV-Yam)</b> – zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A/California/07/2009 [H1N1],</li> <li>▪ A/Victoria/210/2009 [H3N2],</li> <li>▪ B/Florida/04/2006 (linia Yamagata)</li> </ul>
	każda szczepionka zawierała 15 µg hemaglutyniny każdego szczepu; uczestnicy otrzymali pojedynczy zastrzyk w mięsień naramienny w dawce 0,5 ml, szczepionki były produkowane przez firmę Sanofi Pasteur.		

### 1.5.1. Skuteczność kliniczna

Ocenę porównawczą szczepionek cztero- oraz trójwalentnych przeprowadzono w oparciu o punkty końcowe związane z poziomem przeciwciał przeciw antygenom danego wirusa, co odzwierciedla potencjalną skuteczność ochronną szczepionki. Definicje poszczególnych punktów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Definicje punktów końcowych w badaniach porównujących immunogenność szczepionki czterowalentnej z trójwalentną.

Punkt końcowy	Definicja	Badanie					
		Pepin 2013	Kieninger 2013	Greenberg 2013	Treanor 2017	Choi 2017	Greenberg 2017
<b>GMT</b> (z ang. <i>geometric mean titer</i> ) – średnia geometryczna miana przeciwciał	Średnia geometryczna poszczególnych pomiarów miana przeciwciał	+	+	+	+	+	+
<b>GMTR</b> (z ang. <i>geometric mean titer</i> ) – stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał	Iloraz dwóch średnich geometrycznych miana przeciwciał: średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu (po 21 dniach) do średniej geometrycznej miana przeciwciał przed szczepieniem	+	-	+	+	+	+
<b>SCR</b> (z ang. <i>seroconversion rate</i> ) – wskaźnik serokonwersji	SCR zdefiniowany jako odsetek osób z mianem przeciwciał przed szczepieniem < 10 i ≥ 40 po szczepieniu lub odsetek uczestników z mianem przed szczepieniem ≥ 10 i 4-krotnym wzrostem miana w 21. dniu po szczepieniu	+	+	+	+	+	+
<b>SPR</b> (z ang. <i>seroprotection rate</i> ) – wskaźnik seroprotekcji	SPR zdefiniowany jako odsetek osób z mianem przeciwciał ≥ 40.	+	+	+	+	+	+

W badaniach oceniano średnią geometryczną miana przeciwciał (GMT), która stanowiła wyjściowy parametr do oceny pozostałych punktów końcowych: odsetka pacjentów z serokonwersją (definiowaną jako określony wzrost miana przeciwciał), odsetka pacjentów z seroprotekcją (uzyskania miana przeciwciał 40 lub więcej), oraz stosunku GMT po szczepieniu (ocena po 21 dniach) do wartości z przed szczepienia (ocena wielokrotności wzrostu miana przeciwciał).

Dla odsetka pacjentów z seroprotekcją oraz serokonwersją liczone parametry RR oraz RD dla porównania szczepionki QIV ze szczepionkami trójwalentnymi zawierającymi antygeny linii Victoria (TIV-Vic) oraz antygeny linii Yamagata (TIV-Yam), istotnie statystycznie wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką. Wyniki porównania szczepionki QIV ze szczepionką TIV nie zawierającą antygeny ocenianego wirusa (porównanie różniących szczepów B) wyróżniono za pomocą dodatkowego koloru.

### 1.5.1.1. Ocena non-inferiority oraz superiority, QIV vs TIV

Autorzy włączonych badań przeprowadzili dwa typy analiz, by oszacować istotność różnic między ocenianymi szczepionkami: analizę w której starano się wykazać nie mniejszą skuteczność szczepienia QIV w porównaniu do TIV (analiza *non-inferiority*) dla szczepów obecnych w obu szczepionkach, oraz analizę, w której starano się potwierdzić wyższą skuteczność szczepionki QIV w porównaniu do szczepionki TIV (*superiority*) – dla różniących szczepów B.

Analizy *non-inferiority* zostały wykonane dla wszystkich czterech antygenów wirusa, które mogły się znaleźć w ocenianych szczepionkach – w przypadku nieróżniących antygenów H1N1 oraz H3N2 porównywanie wykonywano dla połączonej grupy otrzymującej dwa warianty TIV, natomiast dla antygenów B porównywanie wykonywano ze szczepionką TIV zawierającą antygen odpowiadający szczepionce QIV (tzn. dla antygeny linii Victoria porównywano szczepionkę QIV ze szczepionką TIV zawierającą antygen linii Victoria, a dla antygeny Yamagata – QIV z TIV zawierającą szczep Yamagata).

W przypadku analizy *superiority*, porównano jedynie szczepy różniące B, porównując szczepionkę QIV ze szczepionką TIV nie zawierającą danej linii wirusa (tzn. rozpatrując odpowiedź na antygen linii Victoria wirusa B, porównywano szczepionkę QIV ze szczepionką TIV zawierającą antygeny dla linii Yamagata, a rozpatrując odpowiedź na antygen linii Yamagata – szczepionkę QIV ze szczepionką TIV zawierającą szczep Victoria).

Ocenę *non-inferiority* oraz *superiority* wykonano w oparciu o ocenę dwóch parametrów – stosunku średnich geometrycznych miana przeciwciał po podaniu szczepionki QIV w porównaniu do TIV oraz różnicy odsetka serokonwersji (SCR) po podaniu QIV oraz TIV. Niemniejszą skuteczność szczepionki (*non-inferiority*) stwierdzano, gdy dolna granica 95% przedziału ufności dla wyznaczonego stosunku GMT QIV wobec TIV była powyżej 0,667 (alternatywnie, górna granica 95% CI dla GMT TIV/QIV < 1,5), oraz gdy dolna granica 95% CI dla różnicy w SCR po podaniu QIV oraz TIV była wyższa niż -10% (lub górna granica  $\leq 10\%$  w przypadku obliczenia TIV-QIV).



W większości badań wyższą skuteczność (*superiority*) stwierdzano, gdy stosunek GMT dla porównania QIV versus TIV był znamieny, czyli gdy dolna granica 95% CI wyniosła > 1, natomiast w przypadku różnicy prawdopodobieństwa serokonwersji, gdy dolna granica 95% CI wyniosła > 0. Tylko w jednym badaniu – *Greenberg 2017*, uwzględniono nieco ostrzejsze kryteria – wymagano, by dolna granica 95% CI była wyższa niż 1,5 dla stosunku GMT (QIV/TIV), oraz by wynosiła > 10% dla różnicy w SCR (QIV-TIV).

Dla ułatwienia odniesienia rezultatów między badaniami, wszystkie wyniki wyrażono jako porównanie QIV vs TIV (gdy w badaniu prezentowano odwrotne wartości, TIV vs QIV, wynik przeliczano odpowiednio).

Uzyskane wyniki przedstawiono w podrozdziałach poniżej. Informacje dotyczące uzyskania/nieuzyskania wyższości lub niemniejszej skuteczności zostały podane w osobnych wierszach, natomiast wyniki istotne statystycznie – pogrubioną czcionką.

#### 1.5.1.1.1. Stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał QIV vs TIV

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy nie mniejszej skuteczności oraz wyższości w rozpatrywanych badaniach, wykonanej na podstawie obliczenia stosunku GMT po podaniu QIV, do GMT po podaniu TIV. W badaniach *Treanor 2017* oraz *Choi 2017* konieczne było przeliczenie wyników, gdyż zostały podane jako stosunek TIV/QIV. Dodatkowo, w próbie *Choi 2017* konieczne było odczytanie danych z wykresu zamieszczonego w publikacji.

Tabela 14. Analiza non-inferiority/superiority w oparciu o stosunek GMT; QIV vs TIV.

Ocena względem szczepu wirusa:	<i>Pepin 2013</i>	<i>Treanor 2017</i>	<i>Choi 2017</i> <sup>^</sup>	<i>Greenberg 2017</i>
<b>Analiza non-inferiority, stosunek GMT QIV/TIV (95% CI)</b>				
H1N1	1,07 (0,92; 1,25)	1,05 (0,98; 1,14)*	1,09 (0,94; 1,28)*	0,85 (0,67; 1,09)
wykazanie testowanej hipotezy	tak	tak	tak	tak
H3N2	0,90 (0,77; 1,04)	1,05 (0,98; 1,12)*	1,02 (0,90; 1,18)*	<b>1,55 (1,25; 1,92)</b>
wykazanie testowanej hipotezy	tak	tak	tak	tak
B Victoria	0,92 (0,78; 1,09)	0,97 (0,88; 1,06)*	1,09 (0,93; 1,30)*	1,11 (0,90; 1,37)
wykazanie testowanej hipotezy	tak	tak	tak	tak
B Yamagata	1,06 (0,90; 1,25)	<b>1,11 (1,03; 1,19)*</b>	1,11 (0,98; 1,28)*	<b>1,27 (1,05; 1,55)</b>
wykazanie testowanej hipotezy	tak	tak	tak	tak



Ocena względem szczepu wirusa:	<i>Pepin 2013</i>	<i>Treanor 2017</i>	<i>Choi 2017</i> <sup>^</sup>	<i>Greenberg 2017</i>
<b>Analiza superiority, stosunek GMT QIV/TIV (95% CI)</b>				
B Victoria	<b>1,88 (1,49; 2,36)</b>	<b>1,38 (1,27; 1,51)</b>	1,03 (0,87; 1,27)	<b>1,75 (1,43; 2,14)</b>
wykazanie testowanej hipotezy	tak	tak	nie	nie <sup>#</sup>
B Yamagata	<b>3,20 (2,55; 4,03)</b>	<b>1,30 (1,21; 1,40)</b>	<b>1,39 (1,18; 1,69)</b>	<b>2,14 (1,74; 2,65)</b>
wykazanie testowanej hipotezy	tak	tak	tak	tak

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# - w badaniu założono ostrzejsze kryteria *superiority* niż w pozostałych, uwzględniając te powszechnie stosowane hipoteza wyższości jest spełniona;

<sup>^</sup> dane odczytano z wykresu.

W przypadku szczepów nieróżniących obecnych w szczepionce VaxigripTetra oraz w TIV w badaniu *Pepin 2013* wykazano nie mniejszą immunogenność (*non-inferiority*), oceniając średnie geometryczne miano przeciwciał. Uwzględnienie zatem dodatkowego szczepu wirusa w składzie szczepionki nie wpłynęło na immunogenność poszczególnych szczepów. W przypadku oceny immunogenności w odniesieniu do różniących szczepów B w szczepionkach TIV wykazano wyższość szczepionki czterowalentnej (*superiority*).

Wyniki obserwowane dla VaxigripTetra potwierdzono w innych badaniach oceniających immunogenność szczepionek czterowalentnych. Ogółem, w każdym z analizowanych badań wykazano nie mniejszą skuteczność (*non-inferiority*) szczepionki QIV w porównaniu do szczepionki TIV, ocenioną w kontekście odpowiedzi immunologicznej mierzonej poziomem przeciwciał (GMT), dla każdego z antygenów obecnych w obu szczepionkach. Stosunek GMT QIV/TIV był zbliżony do 1 w większości przypadków, a ponadto dla antygeny wirusa A H3N2 w badaniu *Greenberg 2017*, oraz dla antygeny wirusa B z linii Yamagata w próbach *Treanor 2017* oraz *Greenberg 2017*, wykazano statystycznie wyższe miano przeciwciał po podaniu szczepionki QIV, w porównaniu do dopasowanej TIV: 1,55 (95% CI: 1,25; 1,92) dla antygeny H3N2 oraz 1,11 (95% CI: 1,03; 1,19) i 1,27 (95% CI: 1,05; 1,55), odpowiednio w badaniach *Treanor 2017* oraz *Greenberg 2017* dla antygeny linii Yamagata wirusa typu B.

W każdym z badań wykazano wyższą immunogenność (*superiority*) różniącego antygeny B linii Yamagata szczepionki QIV w porównaniu do szczepionki TIV jego nie zawierającego. W przypadku linii Victoria w dwóch badaniach (*Pepin 2013* oraz *Treanor 2017*) spełniono hipotezę *superiority*, natomiast w *Choi 2017* oraz *Greenberg 2017* nie osiągnięto założonych kryteriów. Należy jednak zaznaczyć, że kryteria *superiority* były bardziej rygorystyczne w próbie *Greenberg 2017* (dolna granica 95% CI > 1,5) i jeśli przyjąć kryteria stosowane w pozostałych badaniach (dolna granica 95% CI > 1), wyższość szczepionki QIV nad TIV byłaby wykazana w tym badaniu. Autorzy zaznaczyli, że brak różnic mógł

wynikać z wcześniejszej obecności przeciwciał przeciwko antygenom wirusa typu B linii Victoria, wytworzenia odporności krzyżowej (ang. *cross-reactivity*) oraz z innych, nieznanych przyczyn. Nie mniej jednak, brak wykazanego efektu nie powinien wpływać na kliniczną efektywność szczepionki, gdyż nie mniejsza skuteczność w stosunku do TIV została wykazana. Podobną przyczynę można wskazać dla badania *Choi 2017*, gdzie autorzy również podkreślają efekt odporności krzyżowej antygenów wirusa linii Yamagata względem linii Victoria. Dodatkowo, w badaniu tym stosowana szczepionka była produkowana metodą inżynierii genetycznej z użyciem bakterii, zamiast klasycznej metody produkcji w jajach kurzych.

#### 1.5.1.1.2. Różnica w odsetku serokonwersji, QIV vs TIV

Analizę nie mniejszej skuteczności oraz wyższości szczepionek QIV nad TIV przeprowadzono również w oparciu o odsetki serokonwersji (SCR). Informacje o takim punkcie końcowym odnaleziono w trzech analizowanych próbach, *Treanor 2017*, *Choi 2017* oraz *Greenberg 2017*. Dla prób *Treanor 2017* oraz *Choi 2017* konieczne było przeliczenie efektu dla QIV vs TIV, gdyż w publikacjach podano efekt TIV vs QIV, ponadto w próbie *Choi 2017* konieczne było odczytanie danych z wykresu (z uwagi na sposób prezentacji, nie uzyskano informacji o przedziale ufności dla oceny SCR wobec antygeny H3N2 oraz B Victoria). Uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Analiza non-inferiority/superiority w oparciu o różnicę serokonwersji SCR; QIV vs TIV.

Ocena względem szczepu wirusa:	<i>Treanor 2017</i>	<i>Choi 2017</i> <sup>^</sup>	<i>Greenberg 2017</i>
<b>Analiza non-inferiority, QIV vs TIV, różnica SCR (95% CI)</b>			
H1N1	0,2 (-4,5; 5,0)*	7,73 (-3,70; 19,16)*	-3,86 (-11,50; 3,56)
wykazanie testowanej hipotezy	tak	tak	nie
H3N2	-1,1 (-5,8; 3,7)*	0,61 (bd.)*	<b>9,77 (1,96; 17,20)</b>
wykazanie testowanej hipotezy	tak	nie	tak
B Victoria	-1,2 (-7,0; 4,6)*	-0,41 (bd.)*	1,96 (-6,73; 10,60)
wykazanie testowanej hipotezy	tak	nie	tak
B Yamagata	2,2 (-3,6; 8,0)*	5,59 (-7,99; 19,17)*	<b>9,91 (1,96; 17,70)</b>
wykazanie testowanej hipotezy	tak	tak	tak
<b>Analiza superiority, QIV vs TIV, różnica SCR (95% CI)</b>			
B Victoria	<b>8,0 (4,3; 11,6)</b>	<b>16,02 (2,94; 29,1)</b>	<b>20,04 (12,90; 27,00)</b>

Ocena względem szczepu wirusa:	Treanor 2017	Choi 2017 <sup>^</sup>	Greenberg 2017
wykazanie testowanej hipotezy	tak	tak	tak
B Yamagata	<b>11,9 (7,7; 16,0)</b>	-0,94 (-12,90; 11,02)	<b>24,05 (16,60; 31,20)</b>
wykazanie testowanej hipotezy	tak	nie	tak

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane odczytano z wykresu.

W większości analizowanych antygenów nieróżniących, w badaniach stwierdzano nie mniejszą immunogenność szczepionek QIV w porównaniu do TIV oceniając różnice w odsetkach serokonwersji. Wyjątek stanowiły antygeny H3N2 oraz antygen wirusa B z linii Victoria, gdzie w badaniu *Choi 2017* nie osiągnięto założonego progu *non-inferiority*. Podobnie, nie osiągnięto założonego progu w przypadku wirusa typu A H1N1 w badaniu *Greenberg 2017*. Istotnie statystycznie różnice, wskazujące na wyższy odsetek serokonwersji po podaniu szczepionki QIV w stosunku do szczepionki TIV, odnotowano natomiast w badaniu *Greenberg 2017* dla antygeny H3N2 wirusa typu A: różnica 9,77 (95% CI: 1,96; 17,20) punktów procentowych, oraz dla antygenów wirusa typu B z linii Yamagata, różnica 9,91 (95% CI: 1,96; 17,70) punktów procentowych.

W większości analizowanych badań wykazano wyższą immunogenność szczepionki QIV w porównaniu do szczepionki TIV w zakresie różniących szczepów B. Jedynie w próbie *Choi 2017*, w przypadku antygeny B linii Yamagata nie osiągnięto założonego progu *superiority*: różnica -0,94 (95% CI: -12,90; 11,02).

### 1.5.1.2. Uzyskanie seroprotekcji (SPR)

Informacje dotyczące liczby oraz odsetka osób, którzy uzyskali miano przeciwciał uważane za ochronne (seroprotekcję, SPR) przedstawiono we wszystkich 6 analizowanych badaniach. Seroprotekcję stwierdzano w przypadku uzyskania przez uczestnika miana przeciwciał  $\geq 40$  w teście hamowania hemaglutynacji (HAI) wykonanym 21 dni po szczepieniu.

Wyniki zaprezentowano w postaci liczby oraz odsetka osób uzyskujących seroprotekcję, wraz z przedziałem ufności (95% CI) dla tego odsetka, przedstawianych w analizowanych publikacjach. W próbie *Kieninger 2013*, [REDACTED], konieczne było odczytanie danych z wykresu zamieszczonego w publikacji, jednak z uwagi na fakt, że w próbie nie przedstawiono liczebności tej podgrupy, nie udało się przeprowadzić dodatkowych obliczeń – przedstawiono więc jedynie odsetek wraz z jego przedziałem ufności. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej. Kolorem różowym wyróżniono ocenę dla szczepów różniących B.

Tabela 16. Uzyskanie seroprotekcji (SPR); QIV vs TIV.

Badanie	szczep	QIV		TIV-Vic		QIV vs TIV-Vic		TIV-Yam		QIV vs TIV-Yam	
		N	n (%) <sup>*</sup> (95% CI)	N	n (%) <sup>*</sup> (95% CI)	RB (95% CI) <sup>*</sup>	RD (95% CI) <sup>*</sup>	N	n (%) <sup>*</sup> (95% CI)	RB (95% CI) <sup>*</sup>	RD (95% CI) <sup>*</sup>
<b>VaxigripTetra vs TIV</b>											
<b>Pepin 2013</b>	A/H1N1	556	501 (90,1%) (87,3%; 92,4%)	113	101 (89,4%) (82,2%; 94,4%)	1,01 (0,94; 1,08) p = 0,8186	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,8181	113	101 (89,4%) (82,2%; 94,4%)	0,99 (0,93; 1,05) p = 0,7234	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7244
	A/H3N2	556	521 (93,7%) (91,3%; 95,6%)	113	108 (95,6%) (90,0%; 98,5%)	0,98 (0,94; 1,03) p = 0,3909	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3935	113	108 (95,6%) (90,0%; 98,5%)	1,00 (0,95; 1,05) p = 0,9679	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9679
	B/Victoria	556	542 (97,5%) (95,8%; 98,6%)	113	109 (96,5%) (91,2%; 99,0%)	1,01 (0,97; 1,05) p = 0,5844	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5829	113	109 (96,5%) (91,2%; 99,0%)	<b>1,06 (1,00; 1,12)</b> p = 0,0437	<b>0,05 (0,00; 0,11)</b> NNT = 19 (10; 348) p = 0,0385
	B/Yamagata	556	555 (99,8%) (99,0%; 100,0%)	113	103 (91,2%) (84,3%; 95,7%)	<b>1,10 (1,03; 1,16)</b> p = 0,0020	<b>0,09 (0,03; 0,14)</b> NNT = 12 (8; 30) p = 0,0012	113	103 (91,2%) (84,3%; 95,7%)	1,00 (0,99; 1,01) p = 0,7967	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7842
<b>QIV vs TIV</b>											
<b>Kieninger 2013<sup>^</sup></b>	A/H1N1		bd. (86,7%) (85%; 90,4%)		bd. (87,7%) (84,3%; 92,6%)				bd. (89,8%) (87%; 94%)		
	A/H3N2		bd. (95,0%) (94,8%; 97,6%)		bd. (93,7%) (92,6%; 98,3%)				bd. (95,9%) (95,1%; 99,6%)		
	B/Victoria	bd.	bd. (98%) (96%; 100,2%)	bd.	bd. (96,9%) (95,5%; 98,9%)		bd.	bd.	bd. (94,5%) (92,4%; 97,8%)		bd.
	B/Yamagata		bd. (99,3%) (97,6%; 100%)		bd. (98,7%) (97%; 99,8%)				bd. (100%) (99%; 100%)		
<b>Treanor 2017</b>	A/H1N1	870	823 (94,6%) (92,9%; 96,0%)	436	418 (95,3%) (93,5%; 97,5%)	0,99 (0,97; 1,02) p = 0,5177	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5182	436	416 (95,8%) (92,9%; 97,1%)	0,99 (0,96; 1,01) p = 0,2969	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2975
	A/H3N2	870	868 (99,8%) (99,2%; 100%)	436	432 (98,1%) (97,6%; 99,7%)	<b>1,02 (1,00; 1,03)</b> p = 0,0162	<b>0,02 (0,00; 0,03)</b> NNT = 63 (35; 328) p = 0,0155	436	428 (99,1%) (96,4%; 99,2%)	1,01 (1,00; 1,02) p = 0,1571	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1560
	B/Victoria	870	594 (68,3%) (65,1; 71,4)	436	237 (68,3%) (49,6%; 59,2%)	1,00 (0,92; 1,08) p = 0,9787	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9787	436	298 (54,4%) (63,7%; 72,7%)	<b>1,26 (1,14; 1,38)</b> p < 0,0001	<b>0,14 (0,08; 0,20)</b> NNT = 8 (6; 13) p < 0,0001
	B/Yamagata	870	502 (57,5%) (54,1%; 60,8%)	436	236 (46,2%) (49,3%; 59,0%)	<b>1,25 (1,11; 1,41)</b> p = 0,0002	<b>0,12 (0,06; 0,17)</b> NNT = 9 (6; 17)	436	201 (54,2%) (41,4%; 51,0%)	1,07 (0,96; 1,18) p = 0,2259	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,2204

Badanie	szczep	N	QIV	N	TIV-Vic	QIV vs TIV-Vic	QIV vs TIV-Vic	N	TIV-Yam	QIV vs TIV-Yam	QIV vs TIV-Yam
			n (%) <sup>*</sup> (95% CI)		n (%) <sup>*</sup> (95% CI)	RB (95% CI) <sup>*</sup>	RD (95% CI) <sup>*</sup>		n (%) <sup>*</sup> (95% CI)	RB (95% CI) <sup>*</sup>	RD (95% CI) <sup>*</sup>
<b>p &lt; 0,0001</b>											
Greenberg 2013	A/H1N1	96	85 (89%) bd.	94	79 (84%) bd.	1,12 (0,99; 1,28) p = 0,0705	0,10 (-0,01; 0,20) p = 0,0654	94	80 (85%) bd.	1,11 (0,98; 1,26) p = 0,1016	0,09 (-0,02; 0,19) p = 0,0964
	A/H3N2	96	90 (94%) bd.	94	90 (96%) bd.	0,98 (0,92; 1,05) p = 0,5377	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5370	94	87 (94%) bd.	1,00 (0,93; 1,08) p = 0,9699	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9699
	B/Victoria	96	78 (81%) bd.	94	79 (84%) bd.	0,97 (0,85; 1,10) p = 0,6114	-0,03 (-0,14; 0,08) p = 0,6110	94	56 (60%) bd.	<b>1,36 (1,13; 1,65)</b> <b>p = 0,0016</b>	<b>0,22 (0,09; 0,34)</b> <b>NNT = 5 (3; 12)</b> <b>p = 0,0008</b>
	B/Yamagata	96	86 (90%) bd.	94	67 (71%) bd.	<b>1,26 (1,09; 1,45)</b> <b>p = 0,0020</b>	<b>0,18 (0,07; 0,29)</b> <b>NNT = 6 (4; 14)</b> <b>p = 0,0011</b>	94	83 (88%) bd.	1,01 (0,92; 1,12) p = 0,7777	0,01 (-0,08; 0,10) p = 0,7776
Choi 2017	A/H1N1	152	141 (92,8%) (88,6%; 96,9%)	73	69 (94,5%) (89,3%; 99,7%)	0,98 (0,91; 1,05) p = 0,6037	-0,02 (-0,08; 0,05) p = 0,6045	74	71 (96%) (91,5%; 100,0%)	0,97 (0,91; 1,03) p = 0,3056	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3061
	A/H3N2	152	150 (98,7%) (96,9%; 100,0%)	73	73 (100,0%) (100,0%; 100,0%)	0,99 (0,96; 1,02) p = 0,4935	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3470	74	73 (98,7%) (96,0%; 100,0%)	1,00 (0,97; 1,03) p = 0,9826	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9826
	B/Victoria	152	146 (96,1%) (93,0%; 99,2%)	73	72 (98,6%) (96,0%; 100,0%)	0,97 (0,93; 1,02) p = 0,2173	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2163	74	65 (87,8%) (80,4%; 95,3%)	1,09 (1,00; 1,20) p = 0,0534	0,08 (0,00; 0,16) p = 0,0459
	B/Yamagata	152	143 (94,1%) (90,3%; 97,8%)	73	69 (94,5%) (89,3%; 99,7%)	1,00 (0,93; 1,07) p = 0,8928	0,00 (-0,07; 0,06) p = 0,8929	74	70 (94,6%) (89,4%; 99,8%)	0,99 (0,93; 1,06) p = 0,8739	-0,01 (-0,07; 0,06) p = 0,8740
Greenberg 2017	A/H1N1	220	201 (91,4%) (56,8%; 94,7%)	219	200 (91,3%) (86,8%; 94,7%)	1,00 (0,94; 1,06) p = 0,9883	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9883	221	203 (91,9%) (87,4%; 95,1%)	0,99 (0,94; 1,05) p = 0,8523	0,00 (-0,06; 0,05) p = 0,8523
	A/H3N2	220	220 (100,0%) (98,3%; 100%)	219	209 (95,4%) (91,8%; 97,8%)	<b>1,05 (1,02; 1,08)</b> <b>p = 0,0025</b>	<b>0,05 (0,02; 0,07)</b> <b>NNT = 22 (14; 60)</b> <b>p = 0,0019</b>	221	212 (95,9%) (92,4%; 98,1%)	<b>1,04 (1,01; 1,07)</b> <b>p = 0,0044</b>	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b> <b>NNT = 25 (15; 75)</b> <b>p = 0,0035</b>
	B/Victoria	220	171 (77,7%) (71,6%; 83,0%)	219	157 (71,7%) (65,2%; 77,6%)	1,08 (0,97; 1,21) p = 0,1468	0,06 (-0,02; 0,14) p = 0,1447	221	133 (60,2%) (53,4%; 98,1%)	<b>1,29 (1,14; 1,47)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,18 (0,09; 0,26)</b> <b>NNT = 6 (4; 12)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
	B/Yamagata	220	161 (73,2%) (66,8%; 78,9%)	210	101 (46,1%) (39,4%; 53,0%)	<b>1,59 (1,35; 1,87)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,27 (0,18; 0,36)</b> <b>NNT = 4 (3; 6)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	221	149 (67,4%) (60,8%; 73,6%)	1,09 (0,96; 1,23) p = 0,1865	0,06 (-0,03; 0,14) p = 0,1847

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji.

W próbie *Pepin 2013* zastosowano szczepionkę czterowalentną, którą stanowił oceniany produkt leczniczy – VaxigripTetra. Odsetek uczestników, którzy uzyskali seroprotekcję był wysoki u osób otrzymujących VaxigripTetra w przypadku każdego z analizowanych antygenów i wyniósł > 90%. Dla antygenów wirusa A (H1N1 oraz H3N2) nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy w odsetku seroprotekcji po podaniu VaxigripTetra oraz szczepionki TIV, a więc produkt ten w równym stopniu co szczepionki TIV zapewniał uzyskanie miana przeciwciał uznawanego za ochronne przeciwko wirusom typu A. Podobnie, nie stwierdzono różnic między produktem VaxigripTetra a szczepionkami TIV w zapewnieniu ochrony względem wirusa linii B, który obecny był w obu szczepionkach – gdy jednak porównano szczepionkę VaxigripTetra ze szczepionką TIV nie zawierającą antygenów wirusa, wobec którego ustalano skuteczność szczepienia, produkt VaxigripTetra okazał się znacznie lepszy:  $RB = 1,06$  (95% CI: 1,00; 1,12),  $NNT = 19$  (95% CI: 10; 348),  $p = 0,0437$  dla uzyskania seroprotekcji przeciw wirusowi typu B linii Victoria, w porównaniu do szczepionki TIV nie zawierającej antygenów tego szczepu, oraz  $RB = 1,10$  (95% CI: 1,03; 1,16),  $NNT = 12$  (95% CI: 8; 30),  $p = 0,0020$  dla SPR względem wirusa typu B linii Yamagata w porównaniu do TIV nie zawierającej antygenów dla tego szczepu.

W przypadku innych szczepionek QIV, ocenianych w pozostałych badaniach, obserwowano podobną zależność – odsetek szczepionych uzyskujących seroprotekcję utrzymywał się na wysokim poziomie (> 70%) i nie stwierdzano różnic w skuteczności szczepienia QIV oraz TIV względem wirusa typu A oraz typu B, gdy w kontrolnej szczepionce TIV obecny był oceniany antygen wirusa B, oraz stwierdzano wyższy efekt szczepionek QIV w ochronie przed wirusem linii B, gdy w kontrolowanej szczepionce nie było antygenów dla testowanego wirusa. Wyjątek stanowiła próba *Choi 2017*, gdzie nie wykazano znamiennej różnicy w żadnym z przeprowadzonych porównań, nawet wobec szczepionek TIV nie zawierających antygenów względem ocenianego wirusa typu B. Mogło to wynikać z mechanizmu odporności krzyżowej, w tym przypadku – zdolności antygenów dla wirusa Yamagata do wywołania pewnej odpowiedzi w stosunku do antygenów linii Victoria, co autorzy badania omówili w ramach dyskusji. Ponadto, w odróżnieniu od pozostałych badań, w próbie *Choi 2017* zastosowano szczepionkę przygotowywaną metodami inżynierii genetycznej z wykorzystaniem bakterii, podczas gdy w pozostałych próbach szczepionki wytwarzano metodą namnażania w jajach kurzych.

#### 1.5.1.3. Odsetek serokonwersji miana przeciwciał (SCR)

Informacje na temat odsetka osób, u których odnotowano serokonwersję po zastosowaniu danego szczepienia przedstawiono we wszystkich analizowanych badaniach. Serokonwersję definiowano jako wzrost miana przeciwciał w teście zahamowania hemaglutynacji od poziomu < 10 przed podaniem szczepionki do poziomu  $\geq 40$  po szczepieniu (ocena w 21. dniu po szczepieniu), lub, gdy wyjściowe miano przeciwciał wynosiło 10 lub więcej, jako 4-krotny wzrost miana przeciwciał po szczepieniu (21.

dzień po szczepieniu). Wyniki prezentowano analogicznie jak w rozdziale powyżej, opisującym prawdopodobieństwo uzyskania ochronnego miana przeciwciał. Dane dotyczące liczebności grupy 65 lat lub więcej nie były dostępne dla badania *Kieninger 2013*. Wyniki zebrano w tabeli poniżej. Kolorem różowym wyróżniono ocenę dla szczepów różniących B.

Tabela 17. Uzyskanie serokonwersji (SCR); QIV vs TIV.

Badanie	szczep	Interwencja QIV		TIV-Vic		QIV vs TIV-Vic	QIV vs TIV-Vic	TIV-Yam		QIV vs TIV-Yam	QIV vs TIV-Yam
		N	n (%) <sup>*</sup> (95% CI)	N	n (%) <sup>*</sup> (95% CI)	RB (95% CI) <sup>*</sup>	RD (95% CI) <sup>*</sup>	N	n (%) <sup>*</sup> (95% CI)	RB (95% CI) <sup>*</sup>	RD (95% CI) <sup>*</sup>
<b>VaxigripTetra vs TIV</b>											
Pepin 2013	A/H1N1	556	329 (59,2%) (55,0%; 63,3%)	113	62 (54,9%) (45,2%; 64,2%)	1,08 (0,90; 1,29) p = 0,4131	0,04 (-0,06; 0,14) p = 0,4008	113	77 (68,5%) (59,0%; 77,0%)	0,87 (0,75; 1,00) p = 0,0543	-0,09 (-0,18; 0,01) p = 0,0646
	A/H3N2	556	315 (56,6%) (52,4%; 60,8%)	113	71 (62,8%) (53,2%; 71,7%)	0,90 (0,77; 1,06) p = 0,2031	-0,06 (-0,16; 0,04) p = 0,2174	113	70 (61,6%) (51,9%; 70,6%)	0,91 (0,78; 1,08) p = 0,2793	-0,05 (-0,15; 0,05) p = 0,2925
	B/Victoria	556	256 (46,1%) (41,9%; 50,4%)	113	48 (42,5%) (33,2%; 52,1%)	1,08 (0,86; 1,37) p = 0,4972	0,04 (-0,06; 0,14) p = 0,4852	113	29 (25,9%) (18,1%; 35,0%)	<b>1,79 (1,29; 2,49)</b> <b>p = 0,0004</b>	<b>0,20 (0,11; 0,29)</b> <b>NNT = 5 (4; 9)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
	B/Yamagata	556	340 (61,2%) (57,0%; 65,3%)	113	27 (23,9%) (16,4%; 32,8%)	<b>2,56 (1,83; 3,58)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,37 (0,28; 0,46)</b> <b>NNT = 3 (3; 4)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	113	64 (56,8%) (47,0%; 66,1%)	1,08 (0,91; 1,29) p = 0,3888	0,05 (-0,05; 0,15) p = 0,3761
<b>QIV vs TIV</b>											
Kieninger 2013 <sup>^</sup>	A/H1N1		bd. (71,3%) (68,4%; 74,8%)		bd. (74,6%) (69,8%; 79,4%)				bd. (77,6%) (73,1%; 83,9%)		
	A/H3N2		bd. (66,1%) (61,7%; 68,8%)		bd. (60,5%) (55,1%; 65,9%)				bd. (66,1%) (60,2%; 72,2%)		
	B/Victoria	bd.	bd. (48,2%) (43,8%; 51,4%)	bd.	bd. (45,4%) (39,0%; 51,3%)		bd.		bd. (43,4%) (38,3%; 49,7%)		bd.
	B/Yamagata		bd. (57,0%) (52,2%; 60,6%)		bd. (41,8%) (37,4%; 48,3%)				bd. (57,5%) (51,2%; 63,8%)		
Treanor 2017	A/H1N1	870	231 (26,6%) (23,7%; 29,7%)	436	111 (25,4%) (21,4%; 29,8%)	1,04 (0,86; 1,27) p = 0,6726	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,6704	436	119 (27,4%) (23,3%; 31,9%)	0,97 (0,81; 1,18) p = 0,7749	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,7759
	A/H3N2	870	225 (25,9%) (23,0%; 29,0%)	436	111 (25,4%) (21,4%; 29,8%)	1,02 (0,83; 1,24) p = 0,8752	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,8748	436	125 (28,6%) (24,4%; 33,1%)	0,90 (0,75; 1,09) p = 0,2773	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2849
	B/Victoria	870	204 (23,45%) (20,7%; 26,5%)	436	108 (24,7%) (20,7%; 29,1%)	0,95 (0,77; 1,16) p = 0,5962	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,5994	436	51 (11,6%) (8,8%; 15,0%)	<b>2,00 (1,51; 2,66)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,12 (0,08; 0,16)</b> <b>NNT = 9 (7; 14)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
	B/Yamagata	870	144 (16,6%) (14,2%; 19,3%)	436	37 (8,6%) (6,1%; 11,7%)	<b>1,95 (1,38; 2,75)</b> <b>p = 0,0001</b>	<b>0,08 (0,04; 0,12)</b> <b>NNT = 13 (9; 23)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	436	63 (14,4%) (11,2%; 18,1%)	1,15 (0,87; 1,50) p = 0,3291	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3175



Badanie	szczep	Interwencja QIV		TIV-Vic		QIV vs TIV-Vic		TIV-Yam		QIV vs TIV-Yam	
		N	n (%) <sup>*</sup> (95% CI)	N	n (%) <sup>*</sup> (95% CI)	RB (95% CI) <sup>*</sup>	RD (95% CI) <sup>*</sup>	N	n (%) <sup>*</sup> (95% CI)	RB (95% CI) <sup>*</sup>	RD (95% CI) <sup>*</sup>
Greenberg 2013	A/H1N1	96	56 (58%) bd.	94	39 (42%) bd.	<b>1,41 (1,05; 1,89)</b> p = 0,0229	<b>0,17 (0,03; 0,31)</b> NNT = 6 (4; 36) p = 0,0185	94	38 (41%) bd.	<b>1,41 (1,05; 1,89)</b> p = 0,0229	<b>0,17 (0,03; 0,31)</b> NNT = 6 (4; 36) p = 0,0185
	A/H3N2	96	56 (58%) bd.	94	57 (61%) bd.	0,96 (0,76; 1,22) p = 0,7463	-0,02 (-0,16; 0,12) p = 0,7462	94	49 (53%) bd.	1,10 (0,85; 1,41) p = 0,4765	0,05 (-0,09; 0,19) p = 0,4750
	B/Victoria	96	45 (47%) bd.	94	38 (41%) bd.	1,13 (0,82; 1,56) p = 0,4560	0,05 (-0,09; 0,19) p = 0,4541	94	10 (11%) bd.	<b>4,41 (2,36; 8,22)</b> p < 0,0001	<b>0,36 (0,24; 0,48)</b> NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001
	B/Yamagata	96	54 (56%) bd.	94	16 (17%) bd.	<b>3,30 (2,04; 5,34)</b> p < 0,0001	<b>0,39 (0,27; 0,52)</b> NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001	94	31 (33%) bd.	<b>1,71 (1,22; 2,39)</b> p = 0,0020	<b>0,23 (0,10; 0,37)</b> NNT = 5 (3; 11) p = 0,0009
Choi 2017	A/H1N1	152	80 (52,6%) (44,7%; 60,6%)	73	32 (43,8%) (32,5%; 55,2%)	1,20 (0,89; 1,62) p = 0,2326	0,09 (-0,05; 0,23) p = 0,2141	74	34 (46%) (34,6%; 57,3%)	1,15 (0,86; 1,53) p = 0,3577	0,07 (-0,07; 0,21) p = 0,3442
	A/H3N2	152	64 (42,1%) (34,3%; 50,0%)	73	33 (45,2%) (33,8%; 56,6%)	0,93 (0,68; 1,27) p = 0,6573	-0,03 (-0,17; 0,11) p = 0,6610	74	28 (37,8%) (26,8%; 48,9%)	1,11 (0,79; 1,57) p = 0,5455	0,04 (-0,09; 0,18) p = 0,5372
	B/Victoria	152	91 (59,9%) (52,1%; 67,7%)	73	44 (60,3%) (49,1%; 71,5%)	0,99 (0,79; 1,25) p = 0,9536	0,00 (-0,14; 0,13) p = 0,9536	74	45 (60,8%) (49,7%; 71,9%)	0,98 (0,79; 1,23) p = 0,8915	-0,01 (-0,15; 0,13) p = 0,8918
	B/Yamagata	152	66 (43,4%) (35,5%; 51,3%)	73	20 (27,4%) (17,2%; 37,6%)	<b>1,58 (1,05; 2,40)</b> p = 0,0297	<b>0,16 (0,03; 0,29)</b> NNT = 7 (4; 33) p = 0,0150	74	28 (37,8%) (26,8%; 48,9%)	1,15 (0,81; 1,62) p = 0,4327	0,06 (-0,08; 0,19) p = 0,4201
Greenberg 2017	A/H1N1	220	145 (65,9%) (44,7%; 60,6%)	219	146 (66,7%) (32,5%; 55,2%)	0,99 (0,87; 1,13) p = 0,8667	-0,01 (-0,10; 0,08) p = 0,8667	221	161 (72,9%) (34,6%; 57,3%)	0,90 (0,80; 1,02) p = 0,1150	-0,07 (-0,16; 0,02) p = 0,1128
	A/H3N2	220	152 (69,1%) (34,3%; 50,0%)	219	122 (55,7%) (33,8%; 56,6%)	<b>1,24 (1,07; 1,44)</b> p = 0,0042	<b>0,13 (0,04; 0,22)</b> NNT = 8 (5; 23) p = 0,0035	221	139 (62,9%) (26,8%; 48,9%)	1,10 (0,96; 1,26) p = 0,1707	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,1688
	B/Victoria	220	63 (28,6%) (35,5%; 51,3%)	219	41 (18,7%) (17,2%; 37,6%)	<b>1,53 (1,08; 2,16)</b> p = 0,0160	<b>0,10 (0,02; 0,18)</b> NNT = 11 (6; 50) p = 0,0139	221	19 (8,6%) (26,8%; 48,9%)	<b>3,33 (2,07; 5,37)</b> p < 0,0001	<b>0,20 (0,13; 0,27)</b> NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
	B/Yamagata	220	73 (33,2%) (93,0%; 99,2%)	219	20 (9,1%) (96,0%; 100,0%)	<b>3,63 (2,30; 5,74)</b> p < 0,0001	<b>0,24 (0,17; 0,31)</b> NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001	221	69 (31,2%) (80,4%; 95,3%)	1,06 (0,81; 1,39) p = 0,6597	0,02 (-0,07; 0,11) p = 0,6595

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji.

Szczepionka czterowalentna VaxigripTetra, oceniona w ramach próby *Pepin 2013*, charakteryzowała się podobnym prawdopodobieństwem uzyskania serokonwersji u ocenianych osób, co szczepionki trójwalentne w zakresie antygenów dla wirusa typu A, a także wirusa typu B, gdy antygen ocenianego szczepu znajdował się w kontrolnej szczepionce TIV. Szczepionka zwiększała o około 80% prawdopodobieństwo wytworzenia serokonwersji u osoby szczepionej względem wirusa B linii Victoria, gdy kontrolna szczepionka TIV nie zawierała antygenów dla tego szczepu:  $RB = 1,79$  (95% CI: 1,29; 2,49),  $NNT = 5$  (95% CI: 4; 9), co było znamionym statystycznie wynikiem ( $p = 0,0004$ ). Natomiast w przypadku wirusa B linii Yamagata, efekt szczepienia VaxigripTetra był jeszcze wyższy w porównaniu ze szczepionką TIV nie zawierającą antygenów tego wirusa – prawdopodobieństwo uzyskania serokonwersji było 2,5 razy większe przy zastosowaniu formuły szczepionki czterowalentnej,  $RB = 2,56$  (95% CI: 1,83; 3,58),  $NNT = 3$  (95% CI: 3; 4), co również było znamionym statystycznie wynikiem ( $p < 0,0001$ ).

Podobne wyniki obserwowano w pozostałych badaniach, oceniających inne szczepionki czterowalentne – w większości przypadków porównania szczepionek QIV i TIV, serokonwersja była porównywalna w zakresie wirusa typu A oraz wirusów typu B, których antygeny obecne były w kontrolnej szczepionce. Efekt szczepionki QIV w zakresie serokonwersji był znamionnie wyższy w stosunku do szczepionki TIV, gdy oceniano wirusy typu B nie znajdujące się w składzie porównywanej szczepionki TIV – wyjątek stanowiło badanie *Choi 2017*, gdzie dla linii Victoria nie wykazano znamionnych statystycznie różnic zarówno wobec szczepionki TIV zawierającej antygeny linii Victoria, ale też wobec TIV zawierającej antygeny linii Yamagata. Z kolei w próbach *Greenberg 2013* oraz *Greenberg 2017* wykazano wyższy efekt szczepionki QIV w porównaniu do TIV w zakresie serokonwersji dla antygenów H1N1 oraz H3N2, odpowiednio:  $RB = 1,41$  (95% CI: 1,05; 1,89),  $NNT = 6$  (95% CI: 4; 36),  $p = 0,0229$  oraz 1,24 (95% CI: 1,07; ; 1,44),  $NNT = 8$  (95% CI: 5; 23),  $p = 0,0042$ .

#### 1.5.1.4. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) i GMTR

Informacje dotyczące średniej geometrycznej miana przeciwciał odnaleziono we wszystkich 6 badaniach. Uzyskane dane (wyjściową GMT, GMT mierzoną po szczepieniu [21 dni] oraz stosunek wartości po szczepieniu/wyjściowej [GMTR]) zestawiono w tabeli poniżej. W badaniu *Kieninger 2013* przedstawiono jedynie GMT po szczepieniu, natomiast w próbach *Treanor 2017* oraz *Greenberg 2013* nie przedstawiono wyjściowej GMT. Kolorem różowym wyróżniono ocenę dla szczepów różniących B.

Tabela 18. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT); QIV vs TIV.

Badanie	szczep	Interwencja QIV				TIV-Vic				TIV-Yam			
		N	miano wyjściowe (95% CI)	miano 21 dni po szczepieniu (95% CI)	GMTR	N	miano wyjściowe (95% CI)	miano 21 dni po szczepieniu (95% CI)	GMTR	N	miano wyjściowe (95% CI)	miano 21 dni po szczepieniu (95% CI)	GMTR
<b>VaxigripTetra vs TIV</b>													
<b>Pepin 2013</b>	A/H1N1	556	29,88 (26,46; 33,3)	233,9 (202,2; 256,7)	7,7 (6,8; 8,7)	113	30,71 (19,61; 41,81)	218,6 (160,6; 289,6)	6,78 (5,07; 9,07)	113	23,84 (14,44; 33,24)	201,5 (151,3; 261,2)	7,85 (6,04; 10,2)
	A/H3N2	556	41,55 (34,71; 48,39)	294,2 (261; 330)	6,8 (6,0; 7,7)	113	34,69 (21,87; 47,51)	329,8 (254,3; 432,3)	8,99 (6,56; 12,3)	113	33,81 (21,85; 45,77)	295,8 (227,9; 386,4)	8,38 (6,11; 11,5)
	B/Victoria	556	58,35 (52,37; 64,33)	281,5 (254,2; 306,1)	4,8 (4,3; 5,4)	113	50,64 (35,27; 66,01)	255,9 (201,5; 322,4)	4,96 (3,65; 6,74)	113	65,99 (44,64; 87,34)	147,2 (118,9; 187,1)	2,22 (1,83; 2,69)
	B/Yamagata	556	92,24 (81,99; 102,49)	669,4 (615,3; 737,1)	7,2 (6,4; 8,1)	113	93,92 (58,9; 128,94)	209,2 (166,5; 272,2)	2,18 (1,79; 2,65)	113	101,58 (69,12; 134,04)	718,6 (590; 886,4)	6,95 (5,12; 9,43)
<b>QIV vs TIV</b>													
<b>Kieninger 2013</b>	A/H1N1			140,7 bd.				157,8 bd.				161,4 bd.	
	A/H3N2			278,9 bd.				266,5 bd.				342,5 bd.	
	B/Victoria	bd.	bd.	342,5 bd.	bd.	bd.	bd.	327,2 bd.	bd.	bd.	bd.	260,5 bd.	bd.
	B/Yamagata			471,3 bd.				350,4 bd.				516,3 bd.	
<b>Treanor 2017</b>	A/H1N1	856		175,9 (163,61; 189,11)	2,3 (2,18; 2,48)	429		158,7 (143,15; 175,95)	2,3 (2,09; 2,52)	430		169,3 (152,67; 187,68)	2,4 (2,14; 2,58)
	A/H3N2	856		356,4 (333,25; 381,14)	2,3 (2,19; 2,47)	429		330,3 (297,27; 367,07)	2,3 (2,10; 2,55)	430		336,6 (305,26; 371,1)	2,4 (2,21; 2,65)
	B/Victoria	856	bd.	38,1 (35,50; 40,86)	1,9 (1,79; 1,97)	429	bd.	28,6 (25,75; 31,69)	1,5 (1,38; 1,54)	430	bd.	33,2 (30,18; 36,51)	1,8 (1,67; 1,91)
	B/Yamagata	856		54 (49,97; 58,40)	2,2 (2,08; 2,34)	429		57,4 (51,34; 64,29)	2,3 (2,10; 2,50)	430		38,7 (34,96; 42,92)	1,7 (1,54; 1,77)
<b>Greenberg 2013</b>	A/H1N1	96	bd.	118 (95,2; 147)	5 (4,0; 6,3)	94	bd.	84,5 (68,9; 104)	2,9 (2,3; 3,5)	94	bd.	97,6 (77,3; 123)	3,2 (2,6; 4,1)

Badanie	szczep	N	Interwencja QIV			N	TIV-Vic			N	TIV-Yam		
			miano wyjściowe (95% CI)	miano 21 dni po szczepieniu (95% CI)	GMTR		miano wyjściowe (95% CI)	miano 21 dni po szczepieniu (95% CI)	GMTR		miano wyjściowe (95% CI)	miano 21 dni po szczepieniu (95% CI)	GMTR
	A/H3N2	96		305 (231; 404)	5,7 (4,3; 7,5)	94		213 (167; 271)	5,2 (4,0; 6,8)	94		271 (205; 358)	6 (4,3; 8,4)
	B/Victoria	96		78,3 (63,1; 97,2)	3,4 (2,8; 4,2)	94		82,4 (66,3; 102)	2,8 (2,3; 3,4)	94		40,9 (32,9; 50,9)	1,6 (1,4; 1,8)
	B/Yamagata	96		115 (93,5; 142)	4,1 (3,3; 5,1)	94		54,5 (43,2; 68,8)	1,8 (1,5; 2,1)	94		101 (82,4; 125)	2,6 (2,2; 3,2)
Choi 2017	A/H1N1	152	56,3 (43,6; 72,7)	229,4 (184,7; 284,9)	4,1 (3,4; 4,9)	73	63,1 (44,7; 89,2)	245,3 (181; 332,5)	3,9 (2,8; 5,4)	74	59,8 (43,1; 83)	272,9 (208,6; 357)	4,6 (3,3; 6,3)
	A/H3N2	152	117,3 (94,6; 145,5)	384 (325,7; 452,8)	3,3 (2,7; 4)	73	131,1 (100,2; 171,4)	372,5 (296; 468,8)	2,8 (2,3; 3,6)	74	135,2 (100,6; 181,7)	396,9 (309,8; 508,6)	2,9 (2,2; 4)
	B/Victoria	152	21,1 (17,4; 25,7)	97,3 (85,5; 110,8)	4,6 (3,9; 5,4)	73	19,4 (14,5; 26,1)	91,4 (77,8; 107,3)	4,7 (3,6; 6,1)	74	17,4 (12,6; 24,1)	81,5 (65,9; 100,8)	4,7 (3,7; 5,9)
	B/Yamagata	152	39,8 (32,9; 48,2)	119 (103,1; 137,3)	3 (2,6; 3,4)	73	40,4 (30,6; 53,2)	83,1 (68,3; 101,1)	2,1 (1,7; 2,4)	74	37,1 (27,7; 49,7)	105 (84,2; 130,8)	2,8 (2,2; 3,6)
Greenberg 2017	A/H1N1	220	21,7 (17,9; 26,3)	231 (184,7; 284,9)	4,1 (3,4; 4,9)	219	24,8 (20,4; 30,1)	269 (181,0; 332,5%)	3,9 (2,8; 5,4)	221	21,1 (17,5; 25,5)	271 (208,6; 357,0%)	4,6 (3,3; 6,3)
	A/H3N2	220	52,3 (42,1; 65,0)	501 (325,7; 452,8)	3,3 (2,7; 4,0)	219	48,3 (40,0; 58,4)	291 (100,2; 171,4)	2,8 (2,3; 3,6)	221	42,3 (34,9; 51,4)	360 (309,8; 508,6)	2,9 (2,2; 4,0)
	B/Victoria	220	27,1 (23,3; 31,5)	73,8 (103,1; 137,3)	3 (2,6; 3,4)	219	29,0 (25,0; 33,7)	57,9 (68,3; 101,1)	2,1 (1,7; 2,4)	221	28,5 (24,2; 33,6)	42,2 (84,2; 130,8)	2,8 (2,2; 3,6)
	B/Yamagata	220	20,2 (17,5; 23,3)	61,1 (85,5; 110,8)	4,6 (3,9; 5,4)	219	18,7 (16,4; 21,3)	28,5 (77,8; 107,3)	4,7 (3,6; 6,1)	221	19,7 (17,2; 22,6)	54,8 (65,9; 100,8)	4,7 (3,7; 5,9)

W badaniu *Pepin 2013* oceniono produkt VaxigripTetra, który porównano ze szczepionkami trójwartymi. Zarówno VaxigripTetra, jak i szczepionki TIV widocznie zwiększały miano przeciwciał przeciwko rozpatrywanym antygenom, a efekt był zbliżony przy porównaniu QIV i TIV zawierających antygeny ocenianych wirusów. W przypadku oceny odpowiedzi immunologicznej wobec wirusów linii B, gdy szczepionka TIV zawierała oceniany antygen, wzrost miana przeciwciał po szczepieniu VaxigripTetra oraz TIV był podobny: GMTR 4,8 vs 4,96 dla oceny wirusa typu B linii Victoria oraz 7,2 vs 6,95 dla wirusa linii Yamagata, natomiast gdy szczepionka TIV nie zawierała ocenianego antygeny, wzrost miana przeciwciał po jej zastosowaniu był dużo niższy: 4,8 vs 2,22 oraz 7,2 vs 2,18.

Dla pozostałych szczepionek obserwowano podobny trend, przy czym w badaniach *Treanor 2017*, *Choi 2017* oraz *Greenberg 2017* różnice w GMTR pomiędzy szczepionką QIV, a szczepionkami TIV były mniejsze niż te obserwowane dla szczepionki VaxigripTetra.

#### 1.5.1.5. Istotna odpowiedź immunologiczna – spełnienie kryteriów EMA oraz FDA

Wyniki analizowanych badań oceniono również w kontekście spełnienia kryteriów EMA oraz FDA, tzn. czy wystąpiła istotna odpowiedź immunologiczna wobec wszystkich czterech szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce. Kryteria te oparte są o wyniki oceny trzech parametrów: GMTR (stosunek GMT po szczepieniu do GMT przed szczepieniem), SPR oraz SCR i wyznaczają wartości, powyżej których efekt immunogennego działania szczepionki można uznać za skuteczny. W tabeli poniżej podsumowano wartości poszczególnych progów dla danych parametrów, natomiast w kolejnej zaznaczono jak te kryteria spełniały wyniki poszczególnych badań.

Tabela 19. Kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej według EMA oraz FDA.

Oceniany parametr	Kryteria EMA		Kryteria FDA	
	18-60 r.ż.	> 60 r.ż.	18-60 r.ż.	> 60 r.ż.
GMTR	> 2,5	> 2	-	-
SPR	> 70%	> 60%	dolna granica 95% CI ≥ 70%	dolna granica 95% CI ≥ 60%
SCR	> 40%	> 30%	dolna granica 95% CI ≥ 40%	dolna granica 95% CI ≥ 30%

Tabela 20. Kryteria efektywności szczepionki według EMA oraz FDA spełnione/niespełnione w poszczególnych badaniach, szczepionka QIV.

Punkt końcowy	Kryteria	Pepin 2013				Kieninger 2013				Treanor 2017				Greenberg 2013				Choi 2017				Greenberg 2017				
		A1	A2	B1	B2	A1	A2	B1	B2	A1	A2	B1	B2	A1	A2	B1	B2	A1	A2	B1	B2	A1	A2	B1	B2	
SPR	EMA	18-60	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie	nie	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
		>60	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
	FDA	18-60	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie	nie	bd.	bd.	bd.	bd.	tak	tak	tak	tak	nie	tak	tak	nie
		>60	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie	bd.	bd.	bd.	bd.	tak	tak	tak	tak	nie	tak	tak	tak
SCR	EMA	18-60	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie	nie	nie	nie	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie	nie
		>60	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie	nie	nie	nie	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak
	FDA	18-60	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie	nie	nie	nie	bd.	bd.	bd.	bd.	tak	nie	tak	nie	tak	tak	nie	nie
		>60	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie	nie	nie	nie	bd.	bd.	bd.	bd.	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie	nie
GMTR	EMA	18-60	tak	tak	tak	tak	bd.	bd.	bd.	bd.	nie	nie	nie	nie	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
		>60	tak	tak	tak	tak	bd.	bd.	bd.	bd.	tak	tak	nie	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak

A1 – A/H1N1; A2 – A/H3N2; B1 – B/Victoria; B2 – B/Yamagata.

W badaniu *Pepin 2013*, zastosowana szczepionka VaxigripTetra w każdym z uwzględnianych punktów końcowych spełniła kryteria EMA oraz bardziej rygorystyczne kryteria FDA dla populacji osób starszych (po 60 r.ż.). Ponadto, uzyskane wyniki spełniały również kryteria dla młodszej grupy wiekowej osób dorosłych (18-60 lat), które również są bardziej rygorystyczne, co świadczy o wysokiej efektywności szczepionki.

Dla pozostałych QIV uwzględnionych w ocenianych badaniach, większość wyników również spełniała kryteria EMA/FDA, wyjątek stanowiły próby *Treanor 2017*, *Choi 2017* oraz *Greenberg 2017*. W szczególności badanie *Treanor 2017* charakteryzowało się dużą liczbą wyników nie spełniających żadnych z przyjętych kryteriów, czego przykładem mogą być wyniki dla oceny serokonwersji, gdzie odsetek osób uzyskujących serokonwersję był niewystarczający w przypadku każdego z ocenianych antygenów. Pozostałe przypadki niespełnienia kryteriów EMA/FDA dotyczyły głównie oceny immunogenności szczepienia względem wirusów typu B, najczęściej dla parametru serokonwersji. W przypadku prób *Kieninger 2013* oraz *Greenberg 2013*, z powodu braku odpowiednich danych nie udało się ustalić zgodności z kryteriami dla niektórych punktów końcowych.

### 1.5.2. Bezpieczeństwo

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania szczepionki czterowalentnej odnaleziono we wszystkich analizowanych badaniach, jednak nie każde uwzględniało analizę populacji [REDACTED]. W poniższym opracowaniu analizy bezpieczeństwa uwzględniono badania *Pepin 2013*, *Treanor 2017* i *Greenberg 2017*, ponieważ wszystkie zawierały ocenę wyników zdarzeń niepożądanych [REDACTED]. Dodatkowo przy opisie badania *Pepin 2013* dołączono analizę zdarzeń niepożądanych występujących w populacji [REDACTED] ponieważ jest to jedyne badanie, w którym interwencją jest czterowalentna szczepionka VaxigripTetra (formulacja przedrejestracyjna).

W poniższych badaniach wyróżniano zdarzenia niepożądane określone jako dowolne (z ang. *unsolicited adverse events*) i wcześniej wytypowane jako spodziewane zdarzenia niepożądane (z ang. *solicited adverse events*). Wśród wcześniej zdefiniowanych zdarzeń rozróżniano objawy miejscowe i ogólne. Do ogólnych zaliczono: gorączkę, ból głowy, złe samopoczucie, ból mięśni, dreszcze, nudności i wymioty. Objawy miejscowe zgłaszane przez uczestników badania dotyczyły bólu w miejscu iniekcji, rumienia (lub zaczerwienienia), obrzęku, stwardnienia i zasinień. Wszystkie objawy były określane stopniem zaawansowania. Obrzęk, zaczerwienienie, zasinienie i stwardnienie opisywane ze względu na wielkość średnicy zajętej powierzchni skóry:

- 1. stopień: 25 - 50 mm,

- 2. stopień: 51 – 100 mm,
- 3. stopień: > 100 mm.

Gorączka:

- 1. stopień: 38,0 – 38,4°C,
- 2. stopień: 38,5 – 38,9°C,
- 3. stopień: ≥ 39°C.

Pozostałe objawy stopniowane w zależności od wpływu na codzienną aktywność np.

- 1. stopień: dobra tolerancja objawów, nie wpływa na codzienną aktywność,
- 2. stopień: dyskomfort, nieznaczny wpływ na codzienną aktywność,
- 3. stopień: znaczący wpływ na codzienną aktywność.

Informacje o liczbie oraz odsetku osób > 60 r.ż. z określonymi zdarzeniami niepożądanymi odnotowanymi w czasie trwania badania *Pepin 2013* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Liczba i odsetek uczestników ze zdarzeniami niepożądanymi w badaniu *Pepin 2013*

Badanie	AE	QIV		łącznie TIV-Vic-Yam		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	
		N	n (%)	N	n (%) <sup>#</sup>			
<b>Zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe</b>								
<i>Pepin 2013</i>	gorączka	556	4 (0,7%)	226	4 (1,8%)	0,41 (0,10; 1,61) p = 0,2002	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2676	
	ból głowy	556	90 (16,2%)	226	31 (13,7%)	1,18 (0,81; 1,72) p = 0,3902	0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,3726	
	złe samopoczucie	556	42 (7,6%)	226	18 (8,0%)	0,95 (0,56; 1,61) p = 0,8448	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8465	
	ból mięśni	556	86 (15,5%)	226	25 (11,1%)	1,40 (0,92; 2,12) p = 0,1157	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,0889	
	dreszcze	556	23 (4,1%)	226	15 (6,6%)	0,62 (0,33; 1,17) p = 0,1425	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1786	
	<b>Zdarzenia niepożądane w miejscu podania</b>							
	ból	556	167 (30,0%)	226	57 (25,2%)	1,19 (0,92; 1,54) p = 0,1842	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1667	
rumień	556	35 (6,3%)	226	15 (6,6%)	0,95 (0,53; 1,70) p = 0,8592	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8607		
obrzęk	556	21 (3,8%)	226	7 (3,1%)	1,22 (0,53; 2,83) p = 0,6440	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6292		
stwardnienie	556	20 (3,6%)	226	4 (1,8%)	2,03 (0,70; 5,88) p = 0,1907	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1216		



Badanie	AE	QIV		łącznie TIV-Vic-Yam		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)#		
	zasinienie	556	2 (0,4%)	226	0 (0,0%)	2,04 (0,10; 42,28) p = 0,6455	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3926

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# dane odczytano z wykresu i obliczono na podstawie dostępnych danych.

Badanie *Pepin 2013* przedstawia wyniki analizy bezpieczeństwa porównując szczepionkę czterowalentną ze szczepionką trójwalentną (łącznie dla TIV-Vic i TIV-Yam).

██████████ najczęstszym zgłaszanym AEs w grupie QIV był ból głowy, który zgłosiło 16,5% osób, w porównaniu do 13,7% w grupie TIV. Ból głowy, złe samopoczucie i ból mięśni występowały częściej po otrzymaniu QIV. Gorączka i dreszcze były częściej zgłaszane po podaniu TIV, jednakże różnice między grupami nie osiągnęły progu istotności statystycznej. W zakresie objawów miejscowych najczęściej zgłaszano ból w miejscu wstrzyknięcia, który dotyczył 30% osób z grupy QIV i 25,2% osób z grupy TIV. Wśród objawów miejscowych, wszystkie wymienione pojawiały się częściej po zastosowaniu QIV, nie osiągając jednak progu istotności statystycznej dla różnic między grupami.

W badaniu odnotowano jeden przypadek zapalenia nerwów, który pojawił się po szczepieniu TIV-Yam, jednak nie został uznany przez badaczy za związany z interwencją.

Wśród osób uczestniczących z grupy QIV stwierdzono jeden przypadek nagłego zdarzenia niepożądanego (w ciągu 30 min od podania) – nudności o nasileniu 2. stopnia, uznany za związany z interwencją.

Analiza bezpieczeństwa w badaniu *Pepin 2013* dotyczyła zgonów i ciężkich zdarzeń niepożądanych. Odnotowano dwa przypadki zgonów w grupie QIV ██████████ nie związane z interwencją (jeden z powodu zawału serca, a drugi w wyniku raka piersi). Nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

Informacje o liczbie i odsetku uczestników badania *Pepin 2013* zgłaszających AEs dla populacji ogólnej zamieszczone są w tabeli poniżej.

Tabela 22. Zdarzenia niepożądane ██████████, badanie *Pepin 2013*.

Badanie	AE	QIV		łącznie TIV-Vic-Yam		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>Zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe</b>							
<i>Pepin 2013</i>	gorączka	1115	41 (2,8%)	499	15 (3,0%)	1,22 (0,68; 2,19) p = 0,4973	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4798
	ból głowy	1115	539 (48,3%)	499	222 (44,5%)	1,09 (0,97; 1,22)	0,04 (-0,01; 0,09)

Badanie	AE	QIV		łącznie TIV-Vic-Yam		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
						p = 0,1580	p = 0,1508
	złe samo-poczucie	1115	278 (24,9%)	499	119 (23,8%)	1,05 (0,87; 1,26) p = 0,6409	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,6380
	ból mięśni	1115	511 (45,8%)	499	185 (37,1%)	<b>1,24 (1,08; 1,41)</b> <b>p = 0,0015</b>	<b>0,09 (0,04; 0,14)</b> <b>NNH = 12 (8; 28)</b> <b>p = 0,0009</b>
	dreszcze	1115	174 (15,6%)	499	72 (14,4%)	1,08 (0,84; 1,39) p = 0,5446	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5383
<b>Zdarzenia niepożądane w miejscu podania</b>							
	ból	1115	1002 (89,9%)	499	387 (77,6%)	<b>1,16 (1,10; 1,22)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,12 (0,08; 0,16)</b> <b>NNH = 9 (7; 13)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
	rumień	1115	197 (17,7%)	499	94 (18,8%)	0,94 (0,75; 1,17) p = 0,5712	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5758
	obrzęk	1115	112 (10,0%)	499	43 (8,6%)	1,17 (0,83; 1,63) p = 0,3704	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,3556
	stwardnienie	1115	125 (11,2%)	499	46 (9,2%)	1,22 (0,88; 1,68) p = 0,2323	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2139
	siniak	1115	31 (2,8%)	499	9 (1,8%)	1,54 (0,74; 3,21) p = 0,2482	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2064

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W powyższym opracowaniu uwzględniono analizę bezpieczeństwa przedstawioną w badaniu *Pepin 2013*

ponieważ jest to jedyne badanie, którego ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy VaxigripTetra. W populacji ogólnej, zdarzenia niepożądane ogółem występowały częściej po otrzymaniu QIV niż TIV. Najczęściej odnotowywano ból głowy, który pojawił się u 48,3% osób z grupy VaxigripTetra i 44,5% osób, które zostały zaszczepione, którąś ze szczepionek kontrolnych. Ból mięśni w grupie QIV zgłaszało 45,8% osób, w porównaniu z 37,1% w grupie TIV, co przekładało się na istotny wzrost ryzyka pojawienia się tego AE po podaniu ocenianej interwencji, RR = 1,24 (95% CI: 1,08; 1,41) p = 0,0015.

Ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń miejscowych było zbliżone w obu grupach, z nieznacznie większą częstotliwością wśród osób, które otrzymały VaxigripTetra, jedynie rumień zgłosiło więcej osób po podaniu TIV (18,8%) w porównaniu z QIV (17,7%). Najczęstszym AE miejscowym zgłaszanym w grupie QIV był ból w miejscu wstrzyknięcia, który raportowano istotnie częściej niż w grupie TIV, RR = 1,16 (95% CI: 1,10; 1,22) p < 0,0001.

Liczebność i odsetek uczestników zgłaszających zdarzenia niepożądane podczas badania *Treanor 2017* została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane w badaniu Treanor 2017.

AE	QIV		TIV-Yam		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	TIV-Vic		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*			N	n (%)*		
<b>Miejscowe AEs wytypowane wcześniej (spodziewane, z ang. <i>solicited local adverse reactions</i>)</b>										
ból	867	213 (24,6%)	436	100 (22,9%)	1,07 (0,87; 1,32) p = 0,5170	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,5120	434	92 (21,2%)	1,16 (0,93; 1,44) p = 0,1800	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1685
zaczerwienienie	867	37 (4,3%)	436	9 (2,1%)	<b>2,07</b> <b>(1,01; 4,24)</b> p = <b>0,0478</b>	<b>0,02</b> <b>(0,00; 0,04)</b> NNH = <b>46</b> <b>(25; 325)</b> p = <b>0,0227</b>	434	7 (1,6%)	<b>2,65</b> <b>(1,19; 5,89)</b> p = <b>0,0171</b>	<b>0,03</b> <b>(0,01; 0,04)</b> NNH = <b>38</b> <b>(23; 117)</b> p = <b>0,0037</b>
obrzęk	867	28 (3,2%)	436	8 (1,8%)	1,76 (0,81; 3,83) p = 0,1540	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1128	434	7 (1,6%)	2,00 (0,88; 4,55) p = 0,0971	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0578
<b>Ogólnoustrojowe AEs wytypowane wcześniej (spodziewane, z ang. <i>solicited systemic symptoms</i>)</b>										
ból głowy	867	73 (8,4%)	436	31 (7,1%)	1,18 (0,79; 1,77) p = 0,4122	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,3983	434	34 (7,8%)	1,07 (0,73; 1,59) p = 0,7173	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7139
złe samopoczucie	867	38 (4,4%)	436	22 (5,0%)	0,87 (0,52; 1,45) p = 0,5900	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5982	434	22 (5,1%)	0,86 (0,52; 1,44) p = 0,5779	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5866
ból mięśni	867	109 (12,6%)	436	61 (14,0%)	0,90 (0,67; 1,20) p = 0,4722	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,4796	434	53 (12,2%)	1,03 (0,76; 1,40) p = 0,8530	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8522
dreszcze	867	17 (2,0%)	436	9 (2,1%)	0,95 (0,43; 2,11) p = 0,8997	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9006	434	6 (1,4%)	1,42 (0,56; 3,57) p = 0,4583	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4295
nudności	867	14 (1,6%)	436	8 (1,8%)	0,88 (0,37; 2,08) p = 0,7711	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7756	434	9 (2,1%)	0,78 (0,34; 1,78) p = 0,5544	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5695
wymioty	867	4 (0,5%)	436	0 (0,0%)	4,53 (0,24; 83,97) p = 0,3104	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,1148	434	3 (0,7%)	0,67 (0,15; 2,97) p = 0,5955	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6169
gorączka	867	2 (0,2%)	436	4 (0,9%)	0,25 (0,05; 1,37) p = 0,1101	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1566	434	2 (0,5%)	0,50 (0,07; 3,54) p = 0,4882	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5268

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu Treanor 2017 ocena bezpieczeństwa została przedstawiona

W publikacji porównywano szczepionkę QIV osobno z TIV-Vic i TIV-Yam.

Porównanie QIV z TIV-Vic wykazało, że AEs miejscowe pojawiają się częściej w grupie QIV. Najczęściej obserwowano ból w miejscu wstrzyknięcia, który dotyczył 24,6% osób po otrzymaniu QIV i 21,2% po wstrzyknięciu TIV-Vic. Istotnie częściej dochodziło do zaczerwienienia w miejscu wstrzyknięcia w grupie QIV w porównaniu ze szczepieniem TIV-Vic, RR = 2,65 (95% CI: 1,19; 5,89) p = 0,0171. Wśród AEs ogólnoustrojowych zmęczenie, nudności, wymioty i gorączka występowały częściej w grupie osób,

które otrzymały TIV-Vic (brak istotnych różnic wobec QIV). Ból głowy, ból mięśni i dreszcze częściej były zgłaszane w grupie QIV (brak istotnych różnic wobec TIV). W zakresie AEs ogólnoustrojowych najczęściej raportowano ból mięśni, który występował u 12,6% po szczepieniu QIV w porównaniu z 12,2% po szczepieniu TIV-Vic.

Porównanie QIV z TIV-Yam wykazało, że AEs miejscowe pojawiają się częściej w ocenianej interwencji. Najczęściej odnotowywano ból w miejscu wstrzyknięcia, który w grupie TIV-Yam pojawił się u 22,9% osób. W badaniu wykazano istotnie większe ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji po szczepieniu QIV w porównaniu z TIV-Yam, RR = 2,07 (95% CI: 1,01; 4,24) p = 0,0478. Wśród AEs ogólnoustrojowych złe samopoczucie, ból mięśni, dreszcze, nudności i gorączkę zgłaszano częściej w grupie, która otrzymała TIV-Yam niż QIV. Szczepienie QIV było związane z częstszym występowaniem bólu głowy i wymiotów, nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic między grupami.

W badaniu analizowano częstość występowania dowolnych AEs [redacted], zwrócono jedynie uwagę, że w kohorcie starszej 21,2% osób zgłosiło dowolne AEs, a w populacji młodszej 20,5%. Odnotowano 6 zgonów w populacji badanej, w tym jeden w populacji starszej uznany za związany ze szczepieniem QIV (zapalenie płuc).

Liczebność i odsetek osób [redacted] zgłaszających zdarzenia niepożądane w badaniu *Greenberg 2017* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Zdarzenia niepożądane [redacted] badanie *Greenberg 2017*.

AE	QIV		TIV-Vic		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	TIV-Yam		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*			N	n (%)		
<b>Reakcje w miejscu podania</b>										
ból	225	73 (32,6%)	225	64 (28,6%)	1,14 (0,86; 1,51) p = 0,3573	0,04 (-0,04; 0,12) p = 0,3561	225	52 (23,1%)	1,40 (1,04; 1,90) p = 0,0287	0,09 (0,01; 0,18) NNH = 11 (6; 91) p = 0,0263
rumień	225	6 (2,7%)	225	3 (1,3%)	2,00 (0,51; 7,90) p = 0,3226	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3119	225	3 (1,3%)	2,00 (0,51; 7,90) p = 0,3226	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3119
obrzęk	225	4 (1,8%)	225	3 (1,3%)	1,33 (0,30; 5,89) p = 0,7043	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7032	225	0 (0,0%)	9,00 (0,49; 166,19) p = 0,1397	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0698
<b>Reakcje ogólnoustrojowe</b>										
gorączka	225	3 (1,3%)	225	0 (0,0%)	7,00 (0,36; 134,74)	0,01 (0,00; 0,03)	225	2 (0,9%)	1,50 (0,25; 8,89)	0,00 (-0,01; 0,02)

AE	QIV		TIV-Vic		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	TIV-Yam		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*			N	n (%)		
					p = 0,1972	p = 0,1292			p = 0,6552	p = 0,6528
ból głowy	225	30 (13,4%)	225	26 (11,6%)	1,15 (0,71; 1,89) p = 0,5683	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5677	225	26 (11,6%)	1,15 (0,71; 1,89) p = 0,5683	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5677
ogólne złe samopoczucie	225	24 (10,7%)	225	14 (6,3%)	1,71 (0,91; 3,23) p = 0,0950	0,04 (-0,01; 0,10) p = 0,0890	225	26 (11,6%)	0,92 (0,55; 1,56) p = 0,7643	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7642
ból mięśni	225	41 (18,3%)	225	41 (18,3%)	1,00 (0,68; 1,48) p = 1,0000	0,00 (-0,07; 0,07) p = 1,0000	225	32 (14,2%)	1,28 (0,84; 1,96) p = 0,2517	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2491

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Greenberg 2017* przedstawiono analizę bezpieczeństwa [REDACTED]. Wyniki dla szczepionki czterowalentnej (QIV) porównano osobno z poszczególnymi szczepionkami trójwalentnymi (TIV-Vic i TIV-Yam).

Wśród AEs miejscowych zaobserwowanych w badaniu *Greenberg 2017* częściej odnotowywano je w grupie QIV w porównaniu z TIV-Vic. Najczęściej występował ból w miejscu wstrzyknięcia, 32,6% vs 28,6% dla porównania QIV vs TIV-Vic. AEs ogólnoustrojowe raportowano częściej w grupie QIV. Najczęściej występował ból mięśni zgłaszany przez 18,3% osób zarówno w grupie QIV i TIV-Vic. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości poszczególnych AEs między grupami.

Porównanie QIV z TIV-Yam wykazało istotne statystycznie zwiększenie częstości występowania bólu w grupie QIV, RR = 1,40 (95% CI: 1,04; 1,90), p = 0,0287. Dla pozostałych AEs nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania pomiędzy grupami.

W badaniu *Greenberg 2017* nie zgłoszono ciężkich i natychmiastowych zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano także żadnych zgonów. Ryzyko wystąpienia dowolnych zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem było w grupach QIV, TIV-Vic i TIV-Yam podobne, a ich częstość wynosiła odpowiednio: 2,7%, 2,7% i 1,8%.

[REDACTED]

[REDACTED]

## 1.6. Opis badania GQM11 – QIV (VaxigripTetra) vs TIV

W wyniku przeglądu doniesień konferencyjnych, na stronach *International Society for Influenza and other Respiratory Virus Diseases* odnaleziono plakat z IX konferencji *Options for the Control of Influenza* z sierpnia 2016, prezentujący wyniki badania *GQM11 – Sesay 2016* – w którym w ramach badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem porównywano czterowalentną inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie (QIV) z inaktywowaną szczepionką trójwalentną (TIV), w populacji osób dorosłych i starszych. Według informacji Podmiotu Odpowiedzialnego, szczepionkę QIV stanowił produkt VaxigripTetra (formulacja zarejestrowana), w związku z czym wyniki badania *GQM11*, mimo iż nie opublikowane w pełnym tekście, włączono do analizy.

Celem badania było udowodnienie, że QIV charakteryzuje się podobną immunogennością do zarejestrowanej TIV oraz wykazanie powtarzalności serii pomiędzy trzema różnymi partiami produktu QIV rekomendowanymi dla półkuli północnej na sezon 2014-2015 (ang. *lot-to-lot consistency*).

Badanie finansowane było przez Sanofi Pasteur, a prowadzono je w kilkunastu ośrodkach w Europie, w tym 5 w Polsce. Włączono 1114 osób dorosłych w wieku 18 do 60 lat oraz 1111 osób starszych (> 60. roku życia). W badaniu wprowadzono podwójne zaślepienie, a oceniane produkty lecznicze przydzielano do grup w stosunku 2:1 – QIV vs TIV, przy czym przydzielano 3 różne partie produktu QIV oraz dwie różne szczepionki TIV (czyli randomizacja w stosunku 2:2:2:1:1). Szczegółowy opis metodyki badania *GQM11* zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Charakterystyka badania *GQM11* (doniesienie konferencyjne *Sesay 2016*); QIV (VaxigripTetra) vs TIV.

Kategoria	Opis
Metodyka	badanie RCT, z podwójnym zaślepieniem i aktywną kontrolą
Randomizacja	w stosunku 2:2:2:1:1 do otrzymania QIV (3 różne partie), zarejestrowanej TIV-Yam (na sezon 2014-2015), zawierającej linię Yamagata szczepu B lub przygotowanej do badania TIV-Vic, zawierającej linię Victoria szczepu B
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe: ok 15 ośrodków w Europie (3 w Belgii, 3 we Francji, 4 w Niemczech, 5 w Polsce)
Sponsor	Sanofi Pasteur
Nr w bazie badań klinicznych	EudraCT no. 2014-000785-21
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>osoby dorosłe (18-60 lat): N = 1114</li> <li>starsze (&gt; 60 lat): N = 1111</li> </ul>
Interwencja (QIV, TIV-Vic, TIV-Yam)	<p><b>QIV (VaxigripTetra)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A/California/07/2009 (H1N1)</li> <li>A/Texas/50/2012 (H3N2)</li> <li>B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)</li> <li>B/Massachusetts/2/2012 (linia Yamagata)</li> </ul> <p><b>TIV-Vic</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A/California/07/2009 (H1N1)</li> </ul>

Kategoria	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A/Texas/50/2012 (H3N2)</li> <li>▪ B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)</li> </ul> <p><b>TIV-Yam (Vaxigrip)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A/California/07/2009 (H1N1)</li> <li>▪ A/Texas/50/2012 (H3N2)</li> <li>▪ B/Massachusetts/2/2012 (linia Yamagata)</li> </ul> <p>o każda szczepionka zawierała po 15 µg hemaglutyniny każdego szczepu; jeden zastrzyk 0,5 ml</p>
Punkty końcowe	test hamowania hemaglutynacji (HAI), pomiar przed szczepieniem i 21 dni po, wcześniej wytypowane AEs (ang. <i>solicited reactions</i> ), ocena do 7 dni po szczepieniu, dowolne AEs (ang. <i>unsolicited AEs</i> ) – nieciężkie (ang. <i>non-serious</i> ) ocena do 21 dni po szczepieniu i ciężkie (ang. <i>serious</i> ) ocena do 6 miesięcy

W badaniu oceniano powtarzalność serii między trzema partiami szczepionki VaxigripTetra, odpowiedź immunologiczną poszczególnych szczepów, a także bezpieczeństwo. Definicje poszczególnych punktów końcowych i uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki badania GQM11 (doniesienie konferencyjne Sesay 2016); QIV (VaxigripTetra) vs TIV.

Punkt końcowy i definicja	Wynik oceny
<p><b>Powtarzalność serii pomiędzy partiami produktu QIV</b> (ang. <i>lot-to-lot consistency</i>)</p> <p>– brak istotnej zmienności stwierdzany gdy stosunek GMTR pomiędzy partiami wynosi pomiędzy 0,667 i 1,5 dla każdego z porównań</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wykazano równoważność (<i>equivalence</i>) każdego z 4 szczepów QIV pomiędzy trzema różnymi partiami produktu VaxigripTetra</li> </ul>
<p><b>Odpowiedź immunologiczna</b></p> <p>– nie mniejszą skuteczność szczepionki (<i>non-inferiority</i>) stwierdzano, gdy dolna granica 95% przedziału ufności dla wyznaczonego stosunku GMT QIV wobec TIV była &gt; 0,67</p> <p>– wyższą skuteczność (<i>superiority</i>) stwierdzano, gdy dolna granica 95% CI dla wyznaczonego stosunku GMT QIV wobec TIV wyniosła &gt; 1</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wykazano nie mniejszą skuteczność (<i>non-inferiority</i>) szczepionki QIV w porównaniu do TIV w zakresie antygenów obecnych w obu szczepionkach</li> <li>• wykazano wyższą skuteczność (<i>superiority</i>) szczepionki QIV w porównaniu do TIV w zakresie antygenów dla wirusa typu B nieobecnych w szczepionce TIV</li> <li>• wyższą skuteczność (<i>superiority</i>) QIV wobec TIV wykazano zarówno w podgrupie osób dorosłych (18-60 lat) jak i starszych (&gt; 60 lat)</li> <li>• odpowiedź immunologiczna w podgrupach wyróżnionych na podstawie chorób towarzyszących (tj. przewlekłe zaburzenia oddechowe, serca, nerek, metaboliczne lub hematologiczne) była porównywalna do obserwowanej w populacji ogólnej</li> </ul>
<p><b>Bezpieczeństwo</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wytypowane wcześniej (<i>solicited</i>) reakcje w miejscu iniekcji oraz reakcje ogólnoustrojowe – raportowano z podobną częstością u osób z grup QIV i TIV, odpowiednio 58,1% vs 57,6% w podgrupie osób w wieku 18-60 lat i 27,7% vs 25,0% w podgrupie osób starszych</li> <li>• najczęstsze AEs: ból w miejscu iniekcji (zarówno u dorosłych jak i starszych), a w dalszej kolejności: ból głowy, ból mięśni i złe samopoczucie, a także rumień, stwardnienie, obrzęk i zasinienie w miejscu iniekcji</li> <li>• większość AEs występowała w czasie pierwszych 3 dni po szczepieniu i ustępowała po 1-3 dniach, były to AEs o nasileniu 1 stopnia</li> <li>• dowolne AEs (<i>unsolicited</i>) – raportowano z podobną częstością u osób z grup QIV i TIV, w każdej podgrupie wiekowej – dorośli</li> </ul>

Punkt końcowy i definicja	Wynik oceny
	<p>(26,7% dla QIV vs 26,3% dla TIV) i starsi (15,2% dla QIV vs 12,0% TIV), najczęściej raportowano ból głowy, ból mięśni, złe samopoczucie, dreszcze i gorączka</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ogółem AEs występowały z mniejszą częstością u osób starszych niż u dorosłych</li> <li>nie odnotowano SAEs uznanych za związane ze szczepieniem ani AEs prowadzących do zakończenia badania</li> <li>wszystkie szczepionki były dobrze tolerowane, nie stwierdzono żadnych niepokojących zdarzeń niepożądanych</li> <li>QIV (VaxigripTetra) miał porównywalny profil bezpieczeństwa do zarejestrowanej TIV (Vaxigrip)</li> </ul>

W badaniu wykazano równoważność (powtarzalność serii) pomiędzy poszczególnymi partiami produktu VaxigripTetra dla każdego szczepu. Wykazano również nie mniejszą skuteczność szczepionki QIV w porównaniu do TIV w zakresie antygenów obecnych w obu szczepionkach oraz wyższą skuteczność QIV w porównaniu do TIV w zakresie antygenów dla wirusa typu B nieobecnych w szczepionce TIV.

Ogółem wszystkie szczepionki były dobrze tolerowane, a produkt VaxigripTetra miał porównywalny profil bezpieczeństwa do zarejestrowanej TIV (Vaxigrip). Nie odnotowano SAEs uznanych za związane ze szczepieniem ani AEs prowadzących do zakończenia badania. Wytypowane wcześniej (*solicited*) reakcje w miejscu iniekcji oraz reakcje ogólnoustrojowe raportowano z podobną częstością u osób, które otrzymały szczepionkę QIV i TIV, przy czym u osób starszych ich częstość była mniejsza (odpowiednio 27,7% vs 25,0%) niż u osób w wieku 18-60 lat (58,1% vs 57,6%). Najczęściej zgłaszanym AEs był ból w miejscu iniekcji, a w dalszej kolejności: ból głowy, ból mięśni, złe samopoczucie, rumień, stwardnienie, obrzęk i zasinienie w miejscu iniekcji.



## 1.7. Szczepionka QIV vs PBO – badania z randomizacją

### 1.7.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, oceniające szczepionkę QIV w porównaniu do PBO, u osób starszych (> 60. roku życia) – próbę *Govaert 1994*, opisaną w trzech publikacjach: *Govaert 1993* (ocena bezpieczeństwa), *Govaert 1994* (ocena skuteczności klinicznej) oraz *Govaert 1994a* (ocena immunogenności). Badanie przeprowadzono zimą (sezon grypy) na przełomie 1991 oraz 1992 roku, w południowym regionie Holandii. W próbie wzięto pod uwagę 34 lekarzy rodzinnych z 15 ośrodków, uwzględniając ich pacjentów w wieku > 60 lat, o których nie było informacji, że należą do grup wysokiego ryzyka (współistniejąca choroba serca lub płuc, cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek lub przewlekłe zakażenie gronkowcowe), u których nie zastosowano wcześniej szczepienia przeciw grypie. Podsumowanie metodyki ocenianego badania zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Charakterystyka metodyki badania RCT *Govaert 1994* włączonego do oceny skuteczności, bezpieczeństwa i immunogenności QIV vs PBO.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Govaert 1994</i>	<i>Superiority</i>	IIA/ 4 (R1; B2; W1)	6 miesięcy	nie	927 vs 911	mITT	15 ośrodków (Holandia)	Fundusz prewencyjny ( <i>Prevention Fund project 28-2127</i> )

Próba *Govaert 1994* była wieloośrodkowym badaniem z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, obejmującym łącznie 1838 osób przydzielonych do grupy szczepienia (n = 927) oraz placebo (n = 911). Badanie prowadzono przez 6 miesięcy, przy czym kwestionariusze dotyczące potencjalnej obserwacji objawów grypy były przesyłane do lekarzy biorących udział w badaniu po 10 tygodniach badania, oraz po 23 tygodniach. Wypełnione kwestionariusze były analizowane przez badaczy zaślepionych względem statusu szczepienia danej osoby. Jako źródło finansowania podano Fundusz Prewencyjny (projekt nr 28-2127).

W badaniu *Govaert 1994* oceniono skuteczność kliniczną szczepienia w kontekście oceny liczby i odsetka chorych, u których zdiagnozowano grypę lub chorobę grypopodobną – dane te opublikowano w pracy *Govaert 1994* i w publikacji tej podano kilka różnych definicji grypy (opisano je dokładnie w rozdziale poświęconym wynikom dla tego punktu końcowego). Z kolei w publikacji *Govaert 1993* przedstawiono ocenę bezpieczeństwa wśród uwzględnianych osób, która polegała na ankietowaniu uczestników (kwestionariusz) odnośnie do zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych w ciągu 48

godzin od otrzymanej iniekcji. W publikacji *Govaert 1994a* przedstawiono wyniki oceny immunogenności, prezentując GMT (średnią geometryczną miana przeciwciał) oraz prawdopodobieństwo uzyskania ochronnego miana przeciwciał.

Badanie opisano jako randomizowaną próbę kliniczną, z randomizacją w warstwach ze względu na kategorię współtowarzyszącej choroby (choroby serca, choroby płuc, cukrzyca, inne schorzenia/osoby zdrowe). Wizualnie identyczne szczepionki oraz placebo zostały losowo rozdzielone i ponumerowane w obrębie czterech wspomnianych warstw. Następnie, podczas sesji szczepienia, odczytywano numer uczestnika (przydzielony wcześniej) który przyporządkowywał go do określonej warstwy, a następnie osoba ta otrzymywała iniekcję ze strzykawki oznaczonej następnym w kolejności numerem w obrębie danej warstwy. Numer strzykawki przypisywano do numeru uczestnika. W sesji szczepień uczestniczył lekarz rodzinny nie biorący udziału w badaniu, oraz dwóch asystentów (jeden administrujący szczepionkę i jeden pobierający próbkę krwi). Próbki krwi do analizy pobierano przed szczepieniem, trzy tygodnie później oraz 5 miesięcy później. Badanie uzyskało dobrą ocenę jakości w skali Jadad (4/5 punktów). Szczegóły dotyczące oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (wg metody Cochrane) w badaniu *Govaert 1994* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Ocena wystąpienia ryzyka błędu systematycznego w badaniu *Govaert 1994* według metody Cochrane.

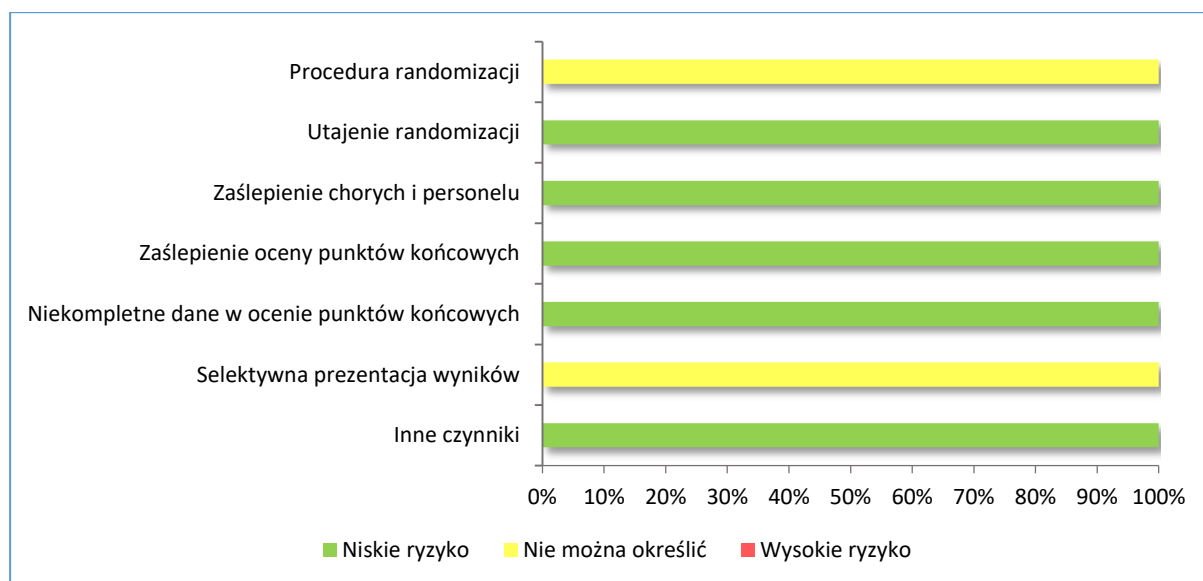
Element oceny	<i>Govaert 1994</i>
Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Randomizacja w warstwach ze względu na kategorię współistniejącej choroby (choroby serca, choroby płuc, cukrzyca, inne schorzenia lub osoby zdrowe), nie podano metody randomizacji
Utajenie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	Wizualnie identyczne strzykawki ze szczepionką lub placebo losowo przydzielone do danej warstwy i ponumerowane kolejno w jej obrębie
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	Wizualnie identyczne strzykawki ze szczepionką lub placebo losowo przydzielone do danej warstwy i ponumerowane kolejno w jej obrębie
Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Analiza kwestionariuszy przez badaczy zaślepionych względem zastosowanej interwencji
Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Niski odsetek osób opuszczających badanie po randomizacji, zbliżony w obu grupach (około 3%)
Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	Brak dostępności protokołu badania
Inne czynniki ( <i>other bias</i> )	Nie stwierdzono

Zielony kolor oznacza niskie ryzyko błędu, żółty – niemożliwe do określenia.

W większości ocenianych kategorii ryzyko popełnienia błędu systematycznego oszacowano jako niskie – wynikało to z poprawnie przeprowadzonego utajenia randomizacji, zaślepienia uczestników i personelu medycznego, zaślepienia oceny wyników oraz niskiego odsetka (około 3% w każdej

z grup) osób wycofanych z badania po randomizacji. W badaniu nie podano jednak konkretnej metody randomizacji (nie wiadomo w jaki sposób losowano numery przydzielane uczestnikom oraz w jaki sposób losowano przydział strzykawkę do danej warstwy), stąd ryzyko wynikające z użycia nieodpowiedniej metody randomizacji jest nieznane, ponadto, z uwagi na brak protokołu badania, nie udało się określić ryzyka selektywnej prezentacji wyników. Podsumowanie oceny wg Cochrane zestawiono na wykresie poniżej.

Wykres 3. Ocena wystąpienia ryzyka błędu systematycznego w badaniu Govaert 1994 według metody Cochrane.



Informacje odnośnie do przepływu chorych w badaniu *Govaert 1994* zebrano w tabeli poniżej. Ogółem, w ramach praktyk prowadzonych przez lekarzy ogólnych, zidentyfikowano 9907 osób spełniających założone kryteria selekcji. Spośród nich, na zaproszenie do udziału w badaniu odpowiedziało 1838 (19%) osób. Wśród przyczyn odmowy wzięcia udziału w badaniu najczęściej wymieniano: niezrozumienie zaproszenia, wątpliwości odnośnie do udziału w badaniu klinicznym, lęk przed otrzymaniem iniekcji oraz pobraniem krwi, presję czasową badania. Uczestnicy zostali przydzieleni do dwóch grup: szczepienia QIV (n = 927) oraz PBO (n = 911). Ogółem, badanie przedwcześnie zakończyło 25 (2,7%) osób w grupie szczepionej QIV, oraz 22 (2,4%) w grupie otrzymującej placebo. Najczęstszą przyczyną wykluczenia w analizowanym badaniu były: brak wyników badań laboratoryjnych (1,3% vs 1,4%), brak chęci dalszego udziału w badaniu (0,5% vs 0,3%), oraz zgon (0,6% vs 0,3%). Ogółem spośród 9 odnotowanych zgonów, 8 nastąpiło w wyniku zawału mięśnia sercowego, natomiast 1 w wyniku pęknięcia tętniaka aorty. Szczegóły dotyczące przepływu uczestników w badaniu *Govaert 1994* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Przepływ chorych w badaniu Govaert 1994.

Etap badania/przyczyny wykluczenia	QIV	PBO
Wysłanie zaproszenia do udziału w badaniu	N = 9907	
Osoby odpowiadające na zaproszenie i poddane randomizacji:	1838 (19%)	
Randomizacja	927	911
Ukończenie badania:	902 (97,3%*)	889 (97,6%*)
Opuszczenie badania przed jego zakończeniem, z powodu:	25 (2,7%*)	22 (2,4%*)
▪ zgonu	6 (0,6%*)	3 (0,3%*)
▪ choroby współistniejącej, zdarzenia mózgowo-naczyniowego	1 (0,1%*)	2 (0,2%*)
▪ braku chęci dalszego udziału w badaniu	5 (0,5%*)	3 (0,3%*)
▪ urlopu wypoczynkowego	0 (0%*)	1 (0,1%*)
▪ zaszczepienia przez lekarza rodzinnego	1 (0,1%*)	0 (0%*)
▪ braku wyników badań laboratoryjnych	12 (1,3%*)	13 (1,4%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

## 1.7.2. Charakterystyka włączonej populacji

### 1.7.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu *Govaert 1994* uwzględniono osoby w wieku 60 lat lub więcej, w przypadku których nie było informacji o przynależności do grup wysokiego ryzyka (choroby serca lub płuc, cukrzyca, niewydolność nerek lub przewlekłe zakażenie gronkowcem). Do osób w wieku 60 lat i powyżej, nie należących do grup wysokiego ryzyka wysłano list z zaproszeniem do badania (N = 9907), spośród nich 1838 osób (19%) wyraziło zgodę na uczestnictwo. Kryteria dotyczące braku przynależności do grup ryzyka były różnie interpretowane przez lekarzy rodzinnych i w tej grupie znalazło się 490 uczestników z wywiadem w kierunku chorób kardiologicznych, pulmonologicznych lub metabolicznych. Aby ocenić wpływ przynależności do grup ryzyka na efektywność szczepionki, uczestników podzielono na 4 grupy: choroby sercowe, płucne, cukrzyca i inne oraz zdrowi.

Z badania wykluczono osoby pozostające pod opieką ośrodków opiekuńczych. Kryteria włączenia/wykluczenia podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Kryteria selekcji chorych w badaniu Govaert 1994 włączonym do oceny efektywności porównania QIV vs PBO.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>do badania kwalifikowano osoby <math>\geq 60</math> r.ż.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>informacja o przynależności do zdefiniowanych grup wysokiego ryzyka wg kryteriów <i>Dutch Health Council</i> (choroby serca lub płuc, cukrzyca, niewydolność nerek i przewlekłe zakażenie gronkowcowe)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze zaszczepienie przeciw grypie</li> </ul> </li> <li>osoby pozostające w ośrodkach opieki społecznej</li> </ul>

### 1.7.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie charakterystyk wyjściowych osób uwzględnionych w badaniu Govaert 1994.

Tabela 31. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób uczestniczących w badaniu Govaert 1994.

Charakterystyka wyjściowa	QIV	PBO	
N	927	911	
Wiek, średnia (SD); mediana [lata]	67 (5,6); 66		
n osób $\geq 65$ lat	559 (60,3%)	515 (56,5%)	
mężczyźni, n (%)	420 (45,3%)	449 (49,3%)	
kobiety, n (%)	507 (54,7%)	462 (50,7%)	
wcześniejsze szczepienie, n (%)	118 (12,7%)	120 (13,2%)	
brak wcześniejszego szczepienia, n (%)	809 (87,3%)	791 (86,8%)	
Grupy ryzyka	choroby serca	125 (13,5%)	124 (13,6%)
	choroby płuc	105 (11,3%)	95 (10,4%)
	cukrzyca	21 (2,3%)	20 (2,2%)
	inne/zdrowi	676 (72,9%)	672 (73,8%)
<b>Wyjściowe ochronne miano przeciwciał<sup>^</sup></b>			
H1N1 (A/Singapore/6/86)	29 (3,1%)	23 (2,5%)	
H3N2 (A/Beijing/358/89)	21 (2,3%)	28 (3,1%)	
B Yamagata (B/Panama/45/90)	73 (7,9%)	60 (6,6%)	
B Victoria (B/Beijing/1/87)	95 (10,3%)	88 (9,7%)	

<sup>^</sup> miano  $\geq 100$  dla antygenów wirusa A oraz  $\geq 200$  dla antygenów wirusa B.

Średni wiek osób uwzględnionych wyniósł 67 (SD: 5,6) lat, przy czym znaczna większość (około 70%) mieściła się w przedziale wiekowym 60-69 lat. Osoby w wieku  $\geq 65$  lat stanowiły 58% włączonej populacji. Około połowę wszystkich ocenianych osób stanowili mężczyźni (47%). Wśród ocenianych osób, 118 (12,7%) oraz 120 (13,2%) odpowiednio z grupy QIV oraz PBO otrzymywało już wcześniej szczepionkę, natomiast znaczna większość uczestników nie była wcześniej szczepiona.

Do badania włączono 490 (26,7%) osób, u których obecne były schorzenia potencjalnie kwalifikujące ich do grupy wysokiego ryzyka, najczęściej choroby serca (13,5% vs 13,6%) oraz płuc (11,3% vs 10,4%). U części osób stwierdzono wyjściowo miano przeciwciał wskazujące na seroprotekcję – w przypadku antygenów typu A był to niewielki odsetek osób (około 3%), natomiast w przypadku antygenów wirusa typu B odsetek uczestników z ochronnym mianem przeciwciał wyniósł 8% dla linii Yamagata oraz około 10% dla linii Victoria.

### 1.7.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *Govaert 1994* użyto czterowalentnej szczepionki produkowanej przez firmę Evans Medical Ltd (*Langhurst, Horsham, England*), w której wykorzystano 4 szczepy wirusa, rekomendowane przez WHO oraz zgodne z wytycznymi *Dutch Health Council*. Każda dawka (0,5 ml) zawierała po 15  $\mu\text{g}$  hemaglutyniny szczepów: A/Singapore/6/86 (H1N1), A/Beijing/358/89 (H3N2), B/Beijing/1/87 (linia Victoria), B/Panama/45/90 (linia Yamagata). Grupa interwencji otrzymywała pojedynczą iniekcję szczepionki, natomiast w grupie kontrolnej stosowano pojedynczą iniekcję placebo, którym był roztwór soli fizjologicznej. Interwencję stosowaną w badaniu podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Opis interwencji stosowanej w badaniu *Govaert 1994*.

Badanie	Interwencja	Kontrola
<i>Govaert 1994</i>	<p><b>Szczepionka czterowalentna</b> zawierająca szczepy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A/Singapore/6/86 (H1N1),</li> <li>▪ A/Beijing/358/89 (H3N2),</li> <li>▪ B/Beijing/1/87 (linia Victoria),</li> <li>▪ B/Panama/45/90 (linia Yamagata);</li> </ul> <p>uczestnicy dostawali wstrzyknięcia 0,5ml zawierające 0,15 <math>\mu\text{g}</math> hemaglutyniny każdego szczepu</p>	<p><b>Placebo</b> – uczestnicy otrzymywali wstrzyknięcia soli fizjologicznej</p>

### 1.7.4. Skuteczność kliniczna

W badaniu *Govaert 1994* skuteczność kliniczną oceniano w kontekście ryzyka wystąpienia grypy u osób otrzymujących szczepionkę lub placebo; w badaniu wykonano również ocenę parametrów serologicznych – seroprotekcji oraz średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMT). Próbkę krwi do badania przeciwciał pobierano przed iniekcją szczepionki/placebo (próbka S1), trzy tygodnie później

(próbka S2), oraz po 5 miesiącach od pobrania pierwszej próbki (S3). Dodatkowo, w przypadku podejrzenia objawów grypy, pobierano kolejną próbkę krwi (S4) i następną po 3 tygodniach (S5). W obliczeniach seroprotekcji oraz GMT, wprowadzono korekcję względem miana przeciwciał obecnego w pierwszej próbce (S1). Ocena laboratoryjna była wykonywana niezależnie przez dwóch techników.

Definicje poszczególnych punktów końcowych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Definicje punktów końcowych w Govaert 1994 porównującym szczepionkę QIV z PBO.

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny	Moment oceny
<b>Ocena skuteczności klinicznej</b>		
<b>Kryteria diagnozy grypy według badania serologicznego</b>	Miano przeciwciał $\geq 38$ oraz czterokrotny wzrost miana przeciwciał w próbce S3 względem próbki S2	Po 10 tygodniach (pierwszy okres obserwacji) oraz po 23 tygodniach (drugi okres obserwacji); Podobnie oceniano próbki S4 i S5.
<b>Diagnoza w opinii lekarza</b>	Stwierdzenie wystąpienia grypy przez lekarza rodzinnego	Po 10 tygodniach (pierwszy okres obserwacji) oraz po 23 tygodniach (drugi okres obserwacji)
<b>Kryteria diagnozy grypy wg ICHPPC-2</b>	Kryteria odnoszące się do obecności objawów grypopodobnych ocenianych przez lekarzy rodzinnych, wymagane spełnienie przynajmniej jednego: 1. hodowla wirusa lub potwierdzenie serologiczne zakażenia wirusowego; 2. okres epidemii grypy plus cztery z kryteriów punktu 3; 3. sześć objawów z poniższych: nagły początek, kaszel, dreszcze lub drgawki, gorączka, skrajne wyczerpanie i osłabienie, ból mięśni, rozlane dolegliwości bólowe, brak istotnych objawów fizykalnych z wyjątkiem zaczerwienienia błony śluzowej nosa i gardła, bliski kontakt z osobą zakażoną grypą	Po 10 tygodniach (pierwszy okres obserwacji) oraz po 23 tygodniach (drugi okres obserwacji)
<b>Kryteria diagnozy grypy według stacji monitorujących (Dutch Sentinel Stations) stosowane do oceny kwestionariuszy</b>	Kryteria zawierały: ostry początek, gorączka minimum 38°C mierzona w odbycie, przynajmniej jeden z objawów: kaszel, katar, ból gardła, ból okolicy czołowej, ból zmostkowy lub ból mięśni	Po 10 tygodniach (pierwszy okres obserwacji) oraz po 23 tygodniach (drugi okres obserwacji)
<b>Ocena serologiczna</b>		
<b>Ochronne miano przeciwciał</b>	Miano przeciwciał w osoczu krwi mierzone za pomocą testu zahamowania hemaglutynacji przed i po szczepieniu. Miano wyrażone w postaci odwrotności takiego rozcieńczenia, które spowoduje zahamowanie hemaglutynacji w 50% po dodaniu trzech jednostek hemaglutyniny. Miana $< 9$ były arbitralnie uznawane za 5. Miano $\geq 100$ dla szczepu A i $\geq 200$ dla szczepu B uznawano jako miano ochronne.	Pierwsza próbka krwi (S1) pobierana przed interwencją, S2 po trzech tygodniach, S3 po 5 miesiącach od S1.
<b>Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT)</b>	Średnia geometryczna (liczona z logarytmów miana przeciwciał) obliczona dla próbek S1 (wartość przed interwencją) oraz S2 (po interwencji), po uśrednieniu wyników miana przeciwciał, mierzo-	Pierwsza próbka krwi (S1) pobierana przed interwencją, S2 po trzech



Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny	Moment oceny
	nego przez dwóch niezależnych analityków	tygodniach, S3 po 5 miesiącach od S1.

ICHPPC-2 międzynarodowa klasyfikacja problemów zdrowotnych w podstawowej opiece zdrowotnej (*International Classification of Health Problems in Primary Care*).

### 1.7.4.1. Grypa lub choroba grypopodobna

W próbie *Govaert 1994* lekarze rodzinni rejestrowali objawy u osób z chorobą grypopodobną (ILI – *influenza-like illness*), gdy było to możliwe pobierano próbki laboratoryjne w czasie tej wizyty oraz trzy tygodnie później (S4 i S5), by ocenić przyrost przeciwciał przeciw grypie. Wyniki serologiczne były niepełne w przypadku 47 uczestników, głównie z powodu niezgłoszenia się na wizytę kontrolną lub zagubienia próbki. Kwestionariusz oceniający możliwe zachorowania na gripę został wysłany pocztą do wszystkich uczestników po 10 tygodniach (okres pierwszej obserwacji) oraz 23 tygodnie później (okres drugiej obserwacji). Kwestionariusze były analizowane przez zaślepionych badaczy w odniesieniu do statusu zaszczepienia. Uczestnicy odesłali 1806 kwestionariuszy (98%) w pierwszym okresie obserwacji oraz 1756 (96%) w drugim.

W próbie *Govaert 1994* autorzy przedstawili liczbę i odsetek osób, u których odnotowano gripę lub chorobę grypopodobną, zdiagnozowaną według różnych kryteriów. Wyróżniono cztery kryteria – rozpoznanie grypy potwierdzone serologicznie, diagnoza przez lekarza ogólnego, diagnoza według kryteriów stacji monitorującej choroby zakaźne (ang. *sentinal stations*), oraz diagnoza według kryteriów ICHPPC-2 (*International Classification of Health Problems in Primary Care*). Wyniki dla poszczególnych kryteriów diagnozy zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Ryzyko rozwoju grypy/choroby grypopodobnej wg określonych kryteriów; QIV vs PBO; badanie *Govaert 1994*.

Kryteria diagnozy grypy/choroby grypopodobnej	QIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Ocena badaczy parametr (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Analiza serologiczna	927	41 (4,4%)	911	80 (8,8%)	0,50 (0,35; 0,73) p = 0,0002	-0,04 (-0,07; -0,02) NNT = 23 (16; 48) p = 0,0002	RR = 0,50 (0,35; 0,61) OR = 0,48 (0,33; 0,71)^
Diagnoza lekarza ogólnego	927	17 (1,8%)	911	31 (3,4%)	0,54 (0,30; 0,97) p = 0,0381	-0,02 (-0,03; 0,00) NNT = 64 (34; 919) p = 0,0352	RR = 0,53 (0,39; 0,73) OR = 0,52 (0,29; 0,95)^
Diagnoza wg kryteriów stacji monitorujących	927	62 (6,7%)	911	89 (9,8%)	0,68 (0,50; 0,93) p = 0,0170	-0,03 (-0,06; -0,01) NNT = 33 (18; 176) p = 0,0162	RR = 0,69 (0,50; 0,87) OR = 0,64 (0,46; 0,91)^



Kryteria diagnozy grypy/choroby grypopodobnej	QIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Ocena badaczy† parametr (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Diagnoza wg ICHPPC-2	927	108 (11,7%)	911	129 (14,2%)	0,82 (0,65; 1,04) p = 0,1092	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1085	RR = 0,83 (0,65; 1,05) OR = 0,78 (0,59; 1,02)^
<b>Wyniki dla okresu wzmożonej aktywności wirusów grypy (49 tydzień 1991 roku – 6 tydzień 1992 roku), ocena przedstawiona w publikacji</b>							
Analiza serologiczna					<b>RR = 0,39 (95% CI: 0,22; 0,68)</b>		
Diagnoza lekarza ogólnego					<b>RR = 0,40 (95% CI: 0,19; 0,87)</b>		
Diagnoza wg kryteriów stacji monitorujących					<b>RR = 0,41 (95% CI: 0,28; 0,61)</b>		
Diagnoza wg ICHPPC-2					<b>RR = 0,74 (95% CI: 0,24; 1,00)</b>		

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ iloraz szans wyznaczony w modelu statystycznym z uwzględnieniem wieku, płci, wcześniejszych szczepień, oraz kategorii choroby współtowarzyszącej (choroby serca, choroby płuc, cukrzyca, inne schorzenia).

† autorzy zaznaczyli, że w przypadku oceny serologicznej nie oceniono odpowiednio 25 vs 22 osób; QIV vs PBO; w przypadku diagnozy według stacji monitorującej oraz według kryteriów ICHPPC-2 nie oceniono 8 vs 2 osób;

Ogółem, częstość występowania grypy w analizowanej populacji była niska (nie przekroczyła 15% w grupie kontrolnej, nie otrzymującej szczepienia), przy czym w każdym rozpatrywanym przypadku odsetek osób, u których wystąpiła grypa był niższy w grupie szczepionej. Dla rozpoznania potwierdzonego serologicznie, diagnozy przez lekarza rodzinnego oraz diagnozy na podstawie kryteriów stacji monitorujących epidemiologię grypy, ryzyko zachorowania na grypę lub chorobę grypopodobną było istotnie statystycznie niższe po zastosowaniu szczepionki QIV.

W przypadku grypy (lub choroby grypopodobnej) rozpoznawanej serologicznie oraz przez lekarza ogólnego, zastosowanie szczepionki QIV około dwukrotnie zmniejszyło ryzyko wystąpienia choroby: odpowiednio RR = 0,50 (95% CI: 0,35; 0,73), p = 0,0002 oraz RR = 0,54 (95% CI: 0,30; 0,97), p = 0,0381. Wskaźniki NNT dla tych porównań wyniosły odpowiednio 23 (95% CI: 16; 48) oraz 64 (95% CI: 34; 919), co oznacza, że szczepiąc QIV odpowiednio 23 oraz 64 osoby, unikniemy jednego dodatkowego przypadku wystąpienia grypy lub choroby grypopodobnej (diagnozowanych badaniem serologicznym lub przez lekarza ogólnego) w porównaniu do braku szczepienia. Analiza statystyczna przedstawiona w publikacji dała zbliżone rezultaty, również istotne statystycznie: RR = 0,50 (95% CI: 0,35; 0,61) i OR = 0,48 (95% CI: 0,33; 0,71) dla diagnozy według analizy serologicznej, oraz RR = 0,53 (95% CI: 0,39; 0,73) i OR = 0,52 (95% CI: 0,29; 0,95) dla diagnozy przez lekarza.

Gdy grypa diagnozowana była na podstawie kryteriów klinicznych wg stacji monitorujących, różnice między grupami (QIV vs PBO) były mniejsze, lecz wciąż znamienne statystycznie: RR = 0,68 (95% CI:

0,50; 0,93),  $p = 0,0170$ , NNT = 33 (95% CI: 18; 176). Wynik był zbliżony do tego raportowanego przez autorów publikacji, RR = 0,69 (95% CI: 0,50; 0,87) oraz OR = 0,64 (95% CI: 0,64; 0,91).

Największy odsetek przypadków grypy został rozpoznany według kryteriów klinicznych ICHPPC-2: 11,7% vs 14,2%; QIV vs PBO; jednak obserwowane różnice nie były istotne statystycznie: RR = 0,82 (95% CI: 0,65; 1,04),  $p = 0,1092$ . Wyniki te potwierdzały RR = 0,83 (95% CI: 0,65; 1,05) oraz OR = 0,78 (95% CI: 0,59; 1,02). Autorzy zaznaczyli jednak, że gdy analizowano ryzyko wystąpienia grypy według tych kryteriów w okresie wzmożonej aktywności wirusów grypy, przez co wzrastało prawdopodobieństwo, że analizowane są zachorowania na grypę, a nie objawy zwykłego przeziębienia (49 tydzień 1991 roku do 6 tygodnia 1992), wyniki również były istotne statystycznie, jak przy pozostałych kryteriach: RR = 0,74 (95% CI: 0,24; 1,00). W tym okresie ryzyko wystąpienia grypy według pozostałych kryteriów również było istotnie niższe w grupie szczepionej wobec placebo, RR = 0,39 (95% CI: 0,22; 0,68), RR = 0,40 (95% CI: 0,19; 0,87) oraz RR = 0,41 (95% CI: 0,28; 0,61) odpowiednio dla diagnozy serologicznej, lekarza rodzinnego oraz stacji monitorujących.

W badaniu podano, że w większości przypadków diagnoza grypy według kryteriów klinicznych nie pokrywała się z diagnozą według kryteriów serologicznych – część przypadków klinicznych była rejestrowana jako grypa przy braku potwierdzenia serologicznego, a w części przypadków obserwowano odpowiedź serologiczną na zakażenie, ale bez objawów klinicznych, zwłaszcza u osób z niższymi mianami przeciwciał ochronnych. W przypadku jednak gdy oba kryteria rozpoznania były spełnione – potwierdzenie serologiczne i objawy kliniczne (16 vs 38 uczestników, QIV vs PBO), obserwowano największą efektywność szczepienia: RR = 0,42 (95% CI: 0,23; 0,74).

Tabela 35. Ryzyko rozwoju grypy/choroby grypopodobnej wg spełnienia określonych kryteriów; QIV vs PBO; badanie Govaert 1994.

Diagnoza grypy		QIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Ocena badaczy† RR (95% CI)
kryteria kliniczne	kryteria serologiczne	N	n (%)	N	n (%)			
tak	nie	927	107 (11,5%)	911	115 (12,6%)	0,91 (0,71; 1,17) $p = 0,4773$	-0,01 (-0,04; 0,02) $p = 0,4772$	0,92 (0,72; 1,17)
nie	tak	927	25 (2,7%)	911	42 (4,6%)	<b>0,58 (0,36; 0,95)</b> $p = 0,0308$	<b>-0,02 (-0,04; 0,00)</b> NNH = 53 (28; 505) $p = 0,0288$	<b>0,59 (0,36; 0,96)</b>
tak	tak	927	16 (1,7%)	911	38 (4,2%)	<b>0,41 (0,23; 0,74)</b> $p = 0,0027$	<b>-0,02 (-0,04; -0,01)</b> NNH = 41 (26; 112) $p = 0,0019$	<b>0,42 (0,23; 0,74)</b>

W tabelach poniżej podsumowano również wyniki analizy wrażliwości, przeprowadzonej w ramach badania Govaert 1994 w podgrupach wyróżnionych na podstawie stopnia ryzyka, płci, wieku oraz wcześniejszego szczepienia. Ogółem, częstość występowania grypy była podobna w wyróżnionych

podgrupach, co w całej ocenianej populacji. Z wyjątkiem osób  $\geq 70$  roku życia, szczepione osoby miały wyraźnie mniejsze ryzyko zachorowania na grypę niż ci otrzymujący placebo. We wspomnianej podgrupie nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między szczepionką a placebo, co mogło wynikać z jej małej liczebności. W przypadku uczestników otrzymujących szczepienie w poprzednich sezonach, grypa potwierdzona serologicznie wystąpiła jedynie u 0,9% osób, w porównaniu do 5,1% wśród osób wcześniej nieszczepionych.

### Analiza w podgrupie ze względu na dodatkowe ryzyko infekcji (grupy wysokiego ryzyka)

Tabela 36. Ryzyko rozwoju grypy/choroby grypopodobnej wg określonych kryteriów – analiza w podgrupach ze zwiększonym ryzykiem; QIV vs PBO; badanie Govaert 1994.

Kryteria diagnozy grypy/choroby grypopodobnej	QIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Ocena badaczy† RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
<b>Osoby z grupy zwiększonego ryzyka (choroby sercowo-naczyniowe, choroby płuc, cukrzyca)</b>							
Analiza serologiczna	243	9 (3,7%)	233	21 (9,0%)	<b>0,41 (0,19; 0,88)</b> p = 0,0218	<b>-0,05 (-0,10; -0,01)</b> NNH = 19 (11; 108) p = 0,0174	<b>0,41 (0,19; 0,89)</b>
Diagnoza lekarza ogólnego	250	5 (2,0%)	220	11 (5,0%)	0,40 (0,14; 1,13) p = 0,0846	-0,03 (-0,06; 0,00) p = 0,0803	0,43 (0,15; 1,23)
Diagnoza wg stacji monitorujących	250	21 (8,4%)	237	23 (9,7%)	0,87 (0,49; 1,52) p = 0,6160	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,6162	0,87 (0,49; 1,53)
Diagnoza wg ICHPPC-2	250	35 (14,0%)	220	39 (16,4%)	0,85 (0,56; 1,30) p = 0,4631	-0,02 (-0,09; 0,04) p = 0,4630	0,85 (0,56; 1,30)
<b>Osoby zdrowe</b>							
Analiza serologiczna	667	32 (4,8%)	656	59 (9,0%)	<b>0,53 (0,35; 0,81)</b> p = 0,0031	<b>-0,04 (-0,07; -0,01)</b> NNH = 24 (15; 68) p = 0,0025	<b>0,55 (0,36; 0,83)</b>
Diagnoza lekarza ogólnego	667	12 (1,8%)	667	20 (3,0%)	0,60 (0,30; 1,22) p = 0,1571	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1520	0,60 (0,29; 1,21)
Diagnoza wg stacji monitorujących	672	41 (6,1%)	673	66 (9,8%)	<b>0,62 (0,43; 0,91)</b> p = 0,0131	<b>-0,04 (-0,07; -0,01)</b> NNH = 27 (16; 122) p = 0,0118	<b>0,62 (0,43; 0,91)</b>
Diagnoza wg ICHPPC-2	670	73 (10,9%)	672	90 (13,4%)	0,81 (0,61; 1,09) p = 0,1625	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,1611	0,81 (0,61; 1,09)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ iloraz szans wyznaczony w modelu statystycznym z uwzględnieniem wieku, płci, wcześniejszych szczepień, oraz kategorii choroby współtowarzyszącej (choroby serca, choroby płuc, cukrzyca, inne schorzenia).

† autorzy zaznaczyli, że w przypadku oceny serologicznej nie oceniono odpowiednio 25 vs 22 osób; QIV vs PBO; w przypadku diagnozy według stacji monitorującej oraz według kryteriów ICHPPC-2 nie oceniono 8 vs 2 osób;

W obrębie analizy w podgrupie osób wyróżnionych ze względu na obecność czynników ryzyka, obserwowano zmniejszenie ryzyka rozwoju grypy po szczepieniu QIV w każdym rozpatrywanym przypadku, podobnie jak w analizie głównej, z istotnymi różnicami wykazanymi dla analizy serologicznej

(osoby z grupy zwiększonego ryzyka) oraz dla analizy serologicznej oraz diagnozy według stacji monitorującej (osoby zdrowe).

### Analiza w podgrupie ze względu na płeć

Tabela 37. Ryzyko rozwoju grypy/choroby grypopodobnej wg określonych kryteriów – analiza w podgrupach płci; QIV vs PBO; badanie Govaert 1994.

Kryteria diagnozy grypy/choroby grypopodobnej	QIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Ocena badaczy† RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
<b>Mężczyźni</b>							
Analiza serologiczna	414	12 (2,9%)	441	41 (9,3%)	<b>0,31 (0,17; 0,58)</b> p = 0,0003	<b>-0,06 (-0,10; -0,03)</b> NNH = 16 (11; 31) p < 0,0001	<b>0,32 (0,17; 0,59)</b>
Diagnoza lekarza ogólnego	417	5 (1,2%)	455	15 (3,3%)	<b>0,36 (0,13; 0,99)</b> p = 0,0482	<b>-0,02 (-0,04; 0,00)</b> NNH = 48 (25; 655) p = 0,0345	<b>0,36 (0,13; 0,97)</b>
Diagnoza wg stacji monitorujących	421	24 (5,7%)	446	33 (7,4%)	0,77 (0,46; 1,28) p = 0,3150	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3112	0,78 (0,47; 1,30)
Diagnoza wg ICHPPC-2	419	39 (9,3%)	447	46 (10,3%)	0,90 (0,60; 1,36) p = 0,6273	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6265	0,91 (0,61; 1,36)
<b>Kobiety</b>							
Analiza serologiczna	500	29 (5,8%)	448	39 (8,7%)	0,67 (0,42; 1,06) p = 0,0859	-0,03 (-0,06; 0,00) p = 0,0862	0,68 (0,43; 1,07)
Diagnoza lekarza ogólnego	500	12 (2,4%)	457	16 (3,5%)	0,69 (0,33; 1,43) p = 0,3157	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3164	0,68 (0,33; 1,43)
Diagnoza wg stacji monitorujących	500	38 (7,6%)	463	56 (12,1%)	<b>0,63 (0,42; 0,93)</b> p = 0,0202	<b>-0,04 (-0,08; -0,01)</b> NNH = 23 (13; 139) p = 0,0195	<b>0,62 (0,42; 0,92)</b>
Diagnoza wg ICHPPC-2	500	69 (13,8%)	466	83 (17,8%)	0,77 (0,58; 1,04) p = 0,0882	-0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,0878	0,77 (0,57; 1,03)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ iloraz szans wyznaczony w modelu statystycznym z uwzględnieniem wieku, płci, wcześniejszych szczepień, oraz kategorii choroby współtowarzyszącej (choroby serca, choroby płuc, cukrzyca, inne schorzenia).

† autorzy zaznaczyli, że w przypadku oceny serologicznej nie oceniono odpowiednio 25 vs 22 osób; QIV vs PBO; w przypadku diagnozy według stacji monitorującej oraz według kryteriów ICHPPC-2 nie oceniono 8 vs 2 osób.

W obrębie podgrup kobiet i mężczyzn, szczepienie QIV skutkowało zmniejszeniem ryzyka rozwoju grypy w porównaniu do grupy placebo według każdej z rozpatrywanych definicji tej choroby, co było zgodne z wynikami analizy głównej. Istotność statystyczną stwierdzono w obrębie definicji serologicznej oraz diagnozy lekarza ogólnego w przypadku mężczyzn, natomiast w podgrupie kobiet jedyne istotne wyniki wykazano dla diagnozy grypy według definicji stacji monitorujących.

**Analiza w podgrupie ze względu na wiek**

Tabela 38. Ryzyko rozwoju grypy/choroby grypopodobnej wg określonych kryteriów – analiza w podgrupach wiekowych; QIV vs PBO; badanie Govaert 1994.

Kryteria diagnozy grypy/choroby grypopodobnej	QIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Ocena badaczy† RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
<b>Osoby w wieku 60-69 lat</b>							
Analiza serologiczna	628	27 (4,3%)	626	62 (9,9%)	<b>0,43 (0,28; 0,67)</b> p = 0,0002	<b>-0,06 (-0,08; -0,03)</b> NNH = 18 (12; 37) p = 0,0001	<b>0,43 (0,28; 0,67)</b>
Diagnoza lekarza ogólnego	643	9 (1,4%)	647	22 (3,4%)	<b>0,41 (0,19; 0,89)</b> p = 0,0235	<b>-0,02 (-0,04; 0,00)</b> NNH = 50 (28; 299) p = 0,0186	<b>0,41 (0,19; 0,88)</b>
Diagnoza wg stacji monitorujących	644	47 (7,3%)	646	73 (11,3%)	<b>0,65 (0,46; 0,92)</b> p = 0,0143	<b>-0,04 (-0,07; -0,01)</b> NNH = 25 (14; 119) p = 0,0131	<b>0,64 (0,45; 0,91)</b>
Diagnoza wg ICHPPC-2	646	84 (13,0%)	644	105 (16,3%)	0,80 (0,61; 1,04) p = 0,0947	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,0933	0,80 (0,61; 1,04)
<b>Osoby ≥ 70. roku życia</b>							
Analiza serologiczna	269	14 (5,2%)	265	18 (6,8%)	0,77 (0,39; 1,51) p = 0,4411	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,4397	0,77 (0,39; 1,51)
Diagnoza lekarza ogólnego	276	8 (2,9%)	265	9 (3,4%)	0,85 (0,33; 2,18) p = 0,7404	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7405	0,85 (0,33; 2,17)
Diagnoza wg stacji monitorujących	273	15 (5,5%)	267	16 (6,0%)	0,92 (0,46; 1,82) p = 0,8036	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8036	0,90 (0,46; 1,79)
Diagnoza wg ICHPPC-2	276	24 (8,7%)	264	24 (9,1%)	0,96 (0,56; 1,64) p = 0,8718	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8719	0,96 (0,56; 1,66)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ iloraz szans wyznaczony w modelu statystycznym z uwzględnieniem wieku, płci, wcześniejszych szczepień, oraz kategorii choroby współtowarzyszącej (choroby serca, choroby płuc, cukrzyca, inne schorzenia).

† autorzy zaznaczyli, że w przypadku oceny serologicznej nie oceniono odpowiednio 25 vs 22 osób; QIV vs PBO; w przypadku diagnozy według stacji monitorującej oraz według kryteriów ICHPPC-2 nie oceniono 8 vs 2 osób.

Podobnie jak w analizie głównej, w każdym z przeprowadzonych porównań obserwowano zmniejszenie ryzyka pojawienia się grypy według danej definicji po szczepieniu QIV i w populacji osób w wieku 60-69 lat obserwowano znamienne statystycznie różnice w obrębie definicji serologicznej, diagnozy lekarza ogólnego oraz diagnozy według stacji monitorujących, natomiast w podgrupie chorych ≥ 70 r.ż. nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic.

**Analiza w podgrupie ze względu na wcześniejsze szczepienie**

Tabela 39. Ryzyko rozwoju grypy/choroby grypopodobnej wg określonych kryteriów – analiza w podgrupach wcześniejszego szczepienia; QIV vs PBO; badanie Govaert 1994.

Kryteria diagnozy grypy/choroby grypopodobnej	QIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Ocena badaczy† RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
<b>Osoby wcześniej szczepione</b>							
Analiza serologiczna	111	1 (0,9%)	113	9 (8,0%)	<b>0,11 (0,01; 0,88)</b> p = 0,0371	<b>-0,07 (-0,12; -0,02)</b> NNH = 15 (9; 57) p = 0,0089	<b>0,11 (0,01; 0,83)</b>
Diagnoza lekarza ogólnego	120	3 (2,5%)	120	11 (9,2%)	<b>0,27 (0,08; 0,95)</b> p = 0,0418	<b>-0,07 (-0,13; -0,01)</b> NNH = 15 (8; 126) p = 0,0260	<b>0,27 (0,08; 0,95)</b>
Diagnoza wg stacji monitorujących	118	11 (9,3%)	119	15 (12,6%)	0,74 (0,35; 1,54) p = 0,4212	-0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,4178	0,74 (0,36; 1,54)
Diagnoza wg ICHPPC-2	118	16 (13,6%)	119	23 (19,3%)	0,70 (0,39; 1,26) p = 0,2350	-0,06 (-0,15; 0,04) p = 0,2294	0,70 (0,39; 1,26)
<b>Osoby wcześniej nieszczepione</b>							
Analiza serologiczna	784	40 (5,1%)	780	71 (9,1%)	<b>0,56 (0,39; 0,82)</b> p = 0,0025	<b>-0,04 (-0,07; -0,01)</b> NNH = 25 (16; 69) p = 0,0020	<b>0,56 (0,38; 0,81)</b>
Diagnoza lekarza ogólnego	824	14 (1,7%)	800	20 (2,5%)	0,68 (0,35; 1,34) p = 0,2628	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2608	0,69 (0,35; 1,35)
Diagnoza wg stacji monitorujących	794	50 (6,3%)	787	74 (9,4%)	<b>0,67 (0,47; 0,95)</b> p = 0,0228	<b>-0,03 (-0,06; 0,00)</b> NNH = 33 (18; 219) p = 0,0215	<b>0,67 (0,47; 0,94)</b>
Diagnoza wg ICHPPC-2	798	91 (11,4%)	791	106 (13,4%)	0,85 (0,65; 1,11) p = 0,2278	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2270	0,85 (0,65; 1,10)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ iloraz szans wyznaczony w modelu statystycznym z uwzględnieniem wieku, płci, wcześniejszych szczepień, oraz kategorii choroby współtowarzyszącej (choroby serca, choroby płuc, cukrzyca, inne schorzenia).

† autorzy zaznaczyli, że w przypadku oceny serologicznej nie oceniono odpowiednio 25 vs 22 osób; QIV vs PBO; w przypadku diagnozy według stacji monitorującej oraz według kryteriów ICHPPC-2 nie oceniono 8 vs 2 osób;

Podobnie jak w analizie głównej, wśród osób uprzednio szczepionych, jak również uprzednio nieszczepionych obserwowano mniejsze ryzyko rozwoju grypy według każdej ze stosowanych definicji – istotne statystycznie wyniki obserwowano dla diagnozy grypy według analizy serologicznej oraz diagnozy lekarza ogólnego (osoby wcześniej szczepione) oraz dla diagnozy według analizy serologicznej oraz diagnozy według stacji monitorujących (osoby wcześniej nieszczepione).

**1.7.4.2. Uzyskanie seroprotekcji (SPR)**

Informacje dotyczące odsetka osób, które uzyskały miano przeciwciał uznawane za ochronne przeciwko antygenom określonego wirusa odnaleziono w publikacji Govaert 1994a. Za ochronne miano w stosunku do antygenów wirusa typu A uznano wartości testu hemaglutyniny wynoszące  $\geq 100$  (za-

lecana wartość), natomiast dla wirusa typu B – miano  $\geq 200$  (zgodnie z wcześniejszymi badaniami). Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (zaprezentowano seroprotekcję po iniekcji szczepionki lub placebo).

Tabela 40. Uzyskanie seroprotekcji; QIV vs PBO; badanie Govaert 1994 (publikacja Govaert 1994a).

Szczep	QIV		PBO		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Przed zastosowaniem interwencji (próbka S1)</b>						
H1N1	907	27 (3,0%)	898	27 (3,0%)	0,99 (0,59; 1,67) p = 0,9703	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9703
H3N2	907	18 (2,0%)	898	27 (3,0%)	0,66 (0,37; 1,19) p = 0,1670	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1639
B Yamagata	907	73 (8,0%)	899	63 (7,0%)	1,15 (0,83; 1,59) p = 0,4025	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4018
B Victoria	907	91 (10,0%)	900	90 (10,0%)	1,00 (0,76; 1,32) p = 0,9813	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9813
<b>Po zastosowaniu interwencji (próbka S2)</b>						
H1N1 (A/Singapore/6/86)	907	390 (43,0%)	898	18 (2,0%)	<b>21,45 (13,50; 34,10)</b> p < 0,0001	<b>0,41 (0,38; 0,44)</b> NNT = 3 (3; 3) p < 0,0001
H3N2 (A/Beijing/358/89)	907	617 (68,0%)	898	27 (3,0%)	<b>22,63 (15,56; 32,89)</b> p < 0,0001	<b>0,65 (0,62; 0,68)</b> NNT = 2 (2; 2) p < 0,0001
B Yamagata (B/Panama/45/90)	907	426 (47,0%)	899	18 (2,0%)	<b>23,46 (14,77; 37,25)</b> p < 0,0001	<b>0,45 (0,42; 0,48)</b> NNT = 3 (3; 3) p < 0,0001
B Victoria (B/Beijing/1/87)	907	408 (45,0%)	900	18 (2,0%)	<b>22,49 (14,16; 35,73)</b> p < 0,0001	<b>0,43 (0,40; 0,46)</b> NNT = 3 (3; 3) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Spśród wszystkich uczestników badania (N = 1838), w przypadku 47 (2,6%) dane odnośnie do parametrów serologicznych nie były dostępne – część z powodu utraty chorych z obserwacji (13 [0,7%] vs 9 [0,5%], QIV vs PBO), a część z powodu braku próbek krwi (12 [0,7%] vs 13 [0,7%], QIV vs PBO).

Seroprotekcja wyjściowo występowała u niewielkiego odsetka uczestników badania (10% lub mniej), i nie było istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w tym odsetku. Po 3 tygodniach od iniekcji (próbki S2), w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, w przypadku każdego z antygenów stosowanych w czterowalentnej szczepionce w badaniu Govaert 1994 odnotowano znamienne ( $p < 0,0001$ ) większe prawdopodobieństwo uzyskania seroprotekcji – około 20-krotnie wyższe, RR w zakresie od 21,45 do 23,46.

W podgrupie osób, które wcześniej nie otrzymywały szczepienia, obserwowano silniejszą odpowiedź immunologiczną i wyższą seroprotekcję, niż u osób wcześniej szczepionych.



### 1.7.4.3. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT)

Ocenę miana przeciwciał dla każdej próbki wykonywało dwóch niezależnych analityków, a wyniki następnie były uśredniane. GMT wyznaczano jako średnią geometryczną logarytmu miana przeciwciał w próbkach S1 (przed iniekcją) oraz S2 (po 3 tygodniach od iniekcji). Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli poniżej. EMA zaleca, aby obserwowane wartości GMTR u osób > 60 roku życia wynosiły > 2,0, a u dorosłych w wieku 18-60 odpowiednio > 2,5 (EMA 1997). W tabeli na zielono zaznaczono wartości GMTR spełniające kryteria EMA.

Tabela 41. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT); QIV vs PBO; badanie Govaert 1994 (publikacja Govaert 1994a).

Badanie	GMT (95% CI)								Istotność statystyczna QIV vs PBO
	QIV			PBO					
	N	Próbka S1	Próbka S2	GMTR	N	Próbka S1	Próbka S2	GMTR	
H1N1 (A/Singapore/6/86)	907	8 (7; 8)	73 (66; 82)	9,1	898	7 (7; 8)	11 (10; 11)	1,6	S1: p = 0,47 S2: p < 0,001
H3N2 (A/Beijing/358/89)	907	9 (9; 10)	217 (194; 245)	24,1	898	10 (9; 10)	12 (11; 12)	1,2	S1: p = 0,36 S2: p < 0,001
B Yamagata (B/Panama/45/90)	907	20 (18; 22)	194 (179; 211)	9,7	898	19 (17; 21)	14 (13; 14)	0,7	S1: p = 0,47 S2: p < 0,001
B Victoria (B/Beijing/1/87)	907	20 (18; 22)	169 (154; 186)	8,5	898	20 (18; 23)	14 (13; 14)	0,7	S1: p = 0,47 S2: p < 0,001

Po podaniu szczepionki obserwowano znaczny wzrost GMT w stosunku do wartości z próbek pobranych przed badaniem (S1), podczas gdy po podaniu placebo GMT pozostawało niemal bez zmian. Największy wzrost odnotowano dla antygenów H3N2: od 9 (95% CI: 9; 10) do 217 (95% CI: 194; 245). Ogółem, wyjściowe GMT było wyższe w stosunku do wirusa linii B (około 20) w porównaniu do szczepów A (7-10). Wartości GMTR dla poszczególnych szczepów szczepionki QIV wyniosły od 8,5 do 24,1 – kryteria EMA dla istotnej odpowiedzi immunologicznej zostały spełnione w każdym przypadku, co oznacza że stwierdzono odpowiedni wzrost miana przeciwciał przeciwko antygenom każdego ze szczepów wirusa grypy. Natomiast w grupie placebo GMTR wynosiło od 0,7 do 1,6, w zależności od ocenianego szczepu.

W stosunku do grupy placebo nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w GMT przed podaniem interwencji, natomiast po podaniu, GMT w grupie otrzymujących szczepionkę była istotnie większa (p < 0,001) wśród osób otrzymujących QIV, w porównaniu do PBO.

### 1.7.5. Bezpieczeństwo

Informacje dotyczące bezpieczeństwa wśród osób uczestniczących w badaniu Govaert 1994 przedstawiono w osobnej publikacji, Govaert 1993. Bezpieczeństwo oceniano w ramach kwestionariusza



(rozsyłanego do uczestników po 4 tygodniach od szczepienia), pytając uczestników o zdarzenia niepożądane, które odnotowali w ciągu 48 godzin od podania szczepionki. Spośród 1838 osób uczestniczących w badaniu, 1806 (98,3%) wypełniło kwestionariusz. Odnotowano 1 zgon z powodu zawału serca, 4 dni po podaniu placebo. Informacje o zdarzeniach niepożądanych zgłaszanych przez uczestników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Zestawienie oceny bezpieczeństwa; QIV vs PBO; badanie Govaert 1994 (publikacja Govaert 1993).

Zdarzenia niepożądane	QIV		PBO		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Istotność statystyczna podana przez autorów badania
	N	n (%)	N	n (%)			
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>	904	210 (23,2%)	902	127 (14,1%)	<b>1,65 (1,35; 2,02)</b> p < 0,0001	<b>0,09 (0,06; 0,13)</b> NNH = 11 (8; 18) p < 0,0001	p < 0,001
<b>Reakcje miejscowe:</b>	904	158 (17,5%)	902	66 (7,3%)	<b>2,39 (1,82; 3,14)</b> p < 0,0001	<b>0,10 (0,07; 0,13)</b> NNH = 10 (8; 14) p < 0,0001	p < 0,001
Opuchlizna	904	66 (7,3%)	902	8 (0,9%)	<b>8,23 (3,98; 17,05)</b> p < 0,0001	<b>0,06 (0,05; 0,08)</b> NNH = 16 (13; 22) p < 0,0001	p < 0,001
Swędzenie	904	41 (4,5%)	902	13 (1,4%)	<b>3,15 (1,70; 5,83)</b> p = 0,0003	<b>0,03 (0,02; 0,05)</b> NNH = 32 (22; 66) p = 0,0001	p < 0,001
Ucieplenie	904	43 (4,8%)	902	14 (1,6%)	<b>3,06 (1,69; 5,56)</b> p = 0,0002	<b>0,03 (0,02; 0,05)</b> NNH = 32 (21; 63) p < 0,0001	p < 0,001
Ból przy dotknięciu	904	94 (10,4%)	902	29 (3,2%)	<b>3,23 (2,16; 4,85)</b> p < 0,0001	<b>0,07 (0,05; 0,09)</b> NNH = 14 (11; 21) p < 0,0001	p < 0,001
Ciągły ból	904	17 (1,9%)	902	8 (0,9%)	2,12 (0,92; 4,89) p = 0,0778	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0704	p = 0,07
Dyskomfort	904	23 (2,5%)	902	19 (2,1%)	1,21 (0,66; 2,20) p = 0,5377	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5370	p = 0,53
<b>Reakcje ogólnoustrojowe</b>	904	99 (11,0%)	902	85 (9,4%)	1,16 (0,88; 1,53) p = 0,2838	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2830	p = 0,34
Gorączka	904	12 (1,3%)	902	6 (0,7%)	2,00 (0,75; 5,29) p = 0,1651	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1562	p = 0,15
Ból głowy	904	44 (4,9%)	902	35 (3,9%)	1,25 (0,81; 1,94) p = 0,3063	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3050	p = 0,30
Uczucie choroby	904	58 (6,4%)	902	50 (5,5%)	1,16 (0,80; 1,67) p = 0,4347	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4341	p = 0,45
Inne zgłaszane objawy	904	33 (3,7%)	902	31 (3,4%)	1,06 (0,66; 1,72) p = 0,8061	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,8060	p = 0,82

Zdarzenia niepożądane ogółem zgłosiło 210 (23,2%) osób otrzymujących szczepionkę, oraz 127 (14,1%) osób z grupy placebo, co świadczyło o istotnie większym ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w przypadku podania szczepionki, o około 65% w porównaniu do braku szczepienia: RR = 1,65

(95% CI: 1,35; 2,02),  $p < 0,0001$ , NNH = 11 (95% CI: 8; 18). Wszystkie zdarzenia miały charakter łagodny i przejściowy. Autorzy badania zaznaczyli, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie różniła się między analizowanymi grupami w obrębie osób otrzymujących już wcześniej leczenie (21% vs 21%,  $p = 0,97$ ). Ogółem, różnice między grupami stawały się mniejsze wraz z wiekiem uczestników. Odnotowano że kobiety zgłaszały więcej zdarzeń niepożądanych niż mężczyźni (30% vs 15%).

Najczęściej obserwowano reakcje miejscowe (17,5% vs 7,3%, QIV vs PBO), występowały one ponad dwukrotnie częściej u osób otrzymujących szczepienie – ryzyko względne stwierdzenia takich zdarzeń w porównaniu do grupy kontrolnej wyniosło 2,39 (95% CI: 1,82; 3,14),  $p < 0,0001$ , NNH = 10 (95% CI: 8; 14). Reakcje ogólnoustrojowe zgłaszano rzadziej (11,0% vs 9,4%, QIV vs PBO) i nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy osobami otrzymującymi szczepienie a placebo w częstości ich występowania: RR = 1,16 (95% CI: 0,88; 1,53),  $p = 0,283$ .

Wśród miejscowych zdarzeń niepożądanych wykazano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia opuchlizny, swędzenia, ocieplenia oraz bólu przy dotknięciu, natomiast takie zdarzenia jak ciągły ból czy dyskomfort obserwowano z podobną częstością w obu grupach. Poszczególne zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe występowały z podobną częstością w obu analizowanych grupach.

## 1.8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo szczepionki VaxigripTetra było oceniane w pięciu badaniach klinicznych z udziałem 3 040 osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat, 1 392 osób starszych powyżej 60. roku życia i 429 dzieci w wieku od 9 do 17 lat, którzy otrzymali jedną dawkę szczepionki VaxigripTetra, oraz 884 dzieci w wieku od 3 do 8 lat, które otrzymały, w zależności od swojej historii szczepień przeciw grypie, jedną lub dwie dawki szczepionki VaxigripTetra.

We wszystkich tych badaniach jako szczepionkę porównawczą zastosowano Vaxigrip, trójwalentną inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie firmy Sanofi Pasteur.

Ogólny profil bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra był porównywalny ze szczepionką Vaxigrip.

Większość działań niepożądanych występowała zwykle w ciągu pierwszych 3 dni po szczepieniu i ustępowała samoistnie w ciągu 1 do 3 dni od wystąpienia. Działania te miały charakter łagodny.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym po podaniu szczepionki we wszystkich populacjach był ból w miejscu wstrzyknięcia (pomiędzy 52,8% i 56,5% u dzieci w wieku od 3 do 17 lat i u dorosłych oraz 25,8% u osób starszych).

Pozostałymi najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po szczepieniu były:

- u osób dorosłych: ból głowy (27,8%), ból mięśni (23%) i złe samopoczucie (19,2%),
- u osób starszych: ból głowy (15,6%) i ból mięśni (13,9%),
- u dzieci w wieku od 9 do 17 lat: ból mięśni (29,1%), ból głowy (24,7%), złe samopoczucie (20,3%) i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (10,7%),
- u dzieci w wieku od 3 do 8 lat: złe samopoczucie (30,7%), ból mięśni (28,5%), ból głowy (25,7%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (20,5%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (20,4%), stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia (16,4%), dreszcze (11,2%).

Ogólnie, działania niepożądane występowały zazwyczaj rzadziej u osób starszych niż u osób dorosłych i dzieci w wieku od 3 do 17 lat.

**Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

Poniższe dane podsumowują częstość występowania działań niepożądanych, które odnotowano po podaniu szczepionki VaxigripTetra podczas badań klinicznych.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

*Dorośli i osoby starsze*

Profil bezpieczeństwa przedstawiony poniżej opiera się na danych pochodzących od 3 040 osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat oraz 1 392 osób starszych powyżej 60. roku życia.

*Tabela 43. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego VaxigripTetra u osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat oraz osób starszych powyżej 60. roku życia na podstawie ChPL VaxigripTetra 2016.*

Działania niepożądane	Częstość
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Powiększenie węzłów chłonnych <sup>1</sup>	Niezbyt często
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Nadwrażliwość <sup>1</sup> , reakcje alergiczne, takie jak: rumień, pokrzywka <sup>1</sup> , świąd <sup>2</sup> , uogólniony świąd <sup>1</sup> , alergiczne zapalenie skóry <sup>1</sup> , obrzęk naczynioruchowy <sup>1</sup>	Rzadko
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Ból głowy	Bardzo często
Zawroty głowy <sup>3</sup>	Niezbyt często
Senność, parestezje	Rzadko
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Uderzenia gorąca <sup>4</sup>	Niezbyt często
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Duszność <sup>1</sup>	Rzadko
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Biegunka, nudności <sup>5</sup>	Niezbyt często
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogólne</i>	
Nadmierna potliwość	Rzadko
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Ból mięśni	Bardzo często
Ból stawów <sup>1</sup>	Rzadko
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Złe samopoczucie <sup>6</sup> , Ból w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często
Dreszcze, gorączka <sup>2</sup> , rumień w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	Często

Działania niepożądane		Częstość
Zmęczenie, Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, ucieplenie w miejscu wstrzyknięcia		Niezbyt często
Osłabienie, objawy grypopodobne, Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia		Rzadko
<sup>1</sup> u osób dorosłych,	<sup>3</sup> rzadko u osób dorosłych,	<sup>5</sup> rzadko u osób starszych,
<sup>2</sup> niezbyt często u osób starszych,	<sup>4</sup> u osób starszych,	<sup>6</sup> często u osób starszych.

### Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa przedstawiony poniżej opiera się na danych pochodzących od 429 dzieci w wieku od 9 do 17 lat, które otrzymały jedną dawkę szczepionki VaxigripTetra, i od 884 dzieci w wieku od 3 do 8 lat, które otrzymały, w zależności od swojej historii szczepień przeciw grypie, jedną lub dwie dawki szczepionki VaxigripTetra.

Tabela 44. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego VaxigripTetra u dzieci w wieku od 9 do 17 lat na podstawie ChPL VaxigripTetra 2016.

Działania niepożądane		Częstość
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		
Trombocytopenia		Niezbyt często
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		
Marudzenie <sup>1</sup> , niepokój <sup>2</sup>		Niezbyt często
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		
Ból głowy		Bardzo często
Zawroty głowy <sup>2</sup>		Niezbyt często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		
Biegunka, wymioty <sup>2</sup> , ból w nadbrzuszu <sup>2</sup>		Niezbyt często
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>		
Ból mięśni		Bardzo często
Ból stawów <sup>2</sup>		Niezbyt często
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		
Złe samopoczucie, dreszcze <sup>3</sup> , ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia <sup>3</sup> , stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia <sup>3</sup>		Bardzo często
Gorączka, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia		Często
Zmęczenie <sup>2</sup> , ucieplenie w miejscu wstrzyknięcia <sup>2</sup> , świąd w miejscu wstrzyknięcia <sup>4</sup>		Niezbyt często

<sup>1</sup> zgłoszone u jednego dziecka w wieku 3 lat,

<sup>2</sup> zgłoszone u dzieci w wieku od 3 do 8 lat,

<sup>3</sup> często u dzieci w wieku od 9 do 17 lat,

<sup>4</sup> zgłoszone u dzieci w wieku od 9 do 17 lat.

U dzieci w wieku od 3 do 8 lat profil bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra był podobny po pierwszym i po drugim wstrzyknięciu.

### **Możliwe działania niepożądane**

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki VaxigripTetra po dopuszczeniu do obrotu.

Jednakże w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu szczepionki Vaxigrip zgłaszano poniższe działania niepożądane, które mogą wystąpić u osób otrzymujących szczepionkę VaxigripTetra.

- Zaburzenia układu immunologicznego

Ciężkie reakcje alergiczne: wstrząs

Reakcje alergiczne: wysypka, uogólniony rumień

- Zaburzenia układu nerwowego

Zespół Guillain-Barré (GBS), zapalenie nerwu, nerwobóle, drgawki, zapalenie mózgu i rdzenia

- Zaburzenia naczyniowe

Zapalenie naczyń, takie jak plamica Schönleina-Henocha, w niektórych przypadkach z przejściowym zaburzeniem czynności nerek

### **Inne szczególne populacje**

Profil bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra obserwowany u niewielkiej liczby osób z chorobami współistniejącymi uczestniczącymi w badaniach klinicznych, nie różni się od profilu bezpieczeństwa ogólnej populacji. Dodatkowo, badania przeprowadzone z zastosowaniem szczepionki Vaxigrip u pacjentów po przeszczepie nerki i chorych na astmę nie wykazały żadnych istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa stosowania szczepionki Vaxigrip w tych populacjach.

## 1.9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu VaxigripTetra ██████████ przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: 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*).

Na stronach powyższych agencji rządowych nie znaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu VaxigripTetra. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 28 i 29 sierpień 2017.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono ocenę bezpieczeństwa czterowalentnej szczepionki VaxigripTetra (QIV) przedstawioną przez HMA (z ang. *Heads of Medicines Agencies*) na podstawie 5 badań klinicznych III fazy (*HMA 2014*).

Łącznie 5745 osób otrzymało 1 lub 2 iniekcje VaxigripTetra ██████████. Przegląd dostępnych danych wykazał, że VaxigripTetra jest dobrze tolerowanym, bezpiecznym produktem równoważnym względem poszczególnych typów wirusa z zarejestrowaną szczepionką TIV i eksperymentalną szczepionką trójwartentną, która zawiera inną linię antygeny wirusa B niż produkt zarejestrowany. W badaniach analizowano występowanie zdarzeń wcześniej wytypowanych i dowolnych (miejscowych i ogólnych), ciężkich zdarzeń niepożądanych i zgonów.

### Wcześniej wytypowane zdarzenia niepożądane (*solicited adverse events*)

Wyróżniono wcześniej wytypowane zdarzenia niepożądane, które obserwowano przez tydzień po szczepieniu. Wśród osób ██████████ ból w miejscu iniekcji po szczepieniu QIV zgłosiło 25,8% osób, w porównaniu z 22,3% dla TIV (połączona grupa TIV-Vic z TIV-Yam).

Najczęstszymi zdarzeniami ogólnoustrojowymi zgłaszanymi przez uczestników były: ból głowy, ból mięśni i złe samopoczucie.

### Dowolne zdarzenia niepożądane (*unsolicited adverse events*)

Zaobserwowano 14,1% przypadków łagodnych dowolnych zdarzeń niepożądanych w grupie ze szczepionką czterowalentną w porównaniu z 16,7% dla TIV. Oszacowano także, że u 3,8% osób w grupie

QIV wystąpiły dowolne reakcje niepożądane i u 3,4% osób w grupie TIV. W ramieniu ze szczepionką czterowalentną najczęstszymi dowolnymi reakcjami niepożądanymi zgłaszanymi przez uczestników [REDACTED]: zmęczenie, ucieplenie i świąd miejsca wkłucia.

#### Poważne zdarzenia niepożądane (severe adverse events)

Nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych [REDACTED].

#### Zgony

We wszystkich pięciu badaniach sumarycznie pojawiło się 5 zgonów i żaden z nich nie był skutkiem wykonanego szczepienia.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu występowały rzadko. Ogółem zaobserwowano dwa przypadki dyskontynuacji ze względu na AE wynikające ze wstrzyknięcia QIV. Jeden z uczestników rozwinął SAE (trombocytopenię), a drugi przerwał badanie ze względu na złamanie nadgarstka, które nie było związane z otrzymanym szczepieniem.

#### Podsumowanie HMA

HMA podsumowało, że dane zebrane z 5 badań klinicznych III fazy nad QIV wykazały skuteczność, dobrą tolerancję i porównywalny profil bezpieczeństwa szczepionki VaxigripTetra w odniesieniu do zarejestrowanej szczepionki trójwalentnej TIV. Powyższe badania nie wykazały istotnego wpływu interwencji na bezpieczeństwo w związku z dodatkową linią szczepu B wirusa, dlatego można oczekiwać, że profil korzyści i ryzyka VaxigripTetra jest podobny do szczepienia trójwalentnego.



### 1.10. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań odnośnie do produktu leczniczego VaxigripTetra, w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „vaxigrip”. Wyszukiwanie przeprowadzono 24 sierpnia 2017 r. i otrzymano odpowiednio 64 i 32 trafienia. Wśród zidentyfikowanych rekordów badań poszukiwano prób klinicznych z randomizacją dotyczących produktu leczniczego VaxigripTetra [REDACTED]. Nie zidentyfikowano żadnych badań spełniających przedstawione powyżej kryteria.

## 1.11. Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego do raportu włączono 9 pełnotekstowych publikacji opisujących wyniki pierwotnych badań klinicznych umożliwiających ocenę szczepionek czterowalentnych [REDACTED]. Włączone badania obejmowały:

- 6 publikacji opisujących badania RCT porównujące QIV z TIV: *Pepin 2013* – jedyne opublikowane badanie dla produktu VaxigripTetra, [REDACTED]; *Greenberg 2017* – [REDACTED], wyniki immunogenności i bezpieczeństwa; [REDACTED]: *Choi 2017*; [REDACTED] *Greenberg 2013* [REDACTED] *Kieninger 2013* [REDACTED] *Treanor 2017* [REDACTED] z wyjątkiem badania *Treanor 2017*, [REDACTED]
- 3 publikacje opisujące 1 badanie RCT porównujące QIV z brakiem szczepienia (placebo) [REDACTED]: *Govaert 1994* (wyniki skuteczności klinicznej, w tym ocena istotnych klinicznie punktów końcowych), *Govaert 1994a* (immunogenność), *Govaert 1993* (bezpieczeństwo);

Dodatkowo w wyniku przeglądu doniesień konferencyjnych zidentyfikowano plakat *Sesay 2016* prezentujący wyniki badania *GQM11* dla produktu VaxigripTetra, [REDACTED] – ocena immunogenności i bezpieczeństwa.

Ponadto do raportu włączono 2 przeglądy systematyczne – *McKeage 2013* i *Moa 2016*, które potwierdziły trafność przeprowadzonego wyszukiwania (w opracowaniach nie włączono żadnych dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie).

### QIV vs TIV – badania RCT

Wyniki porównania szczepionek QIV vs TIV przedstawiono na podstawie 6 badań RCT, z podwójnym zaślepieniem: *Pepin 2013*, *Treanor 2017*, *Choi 2017* i *Greenberg 2017*, zaślepieniem częściowym: *Kieninger 2013* i bez zaślepienia: *Greenberg 2013*. Ogółem w badaniach uczestniczyło 11246 osób, spośród nich 1112 otrzymało szczepionkę VaxigripTetra (przedrejestracyjną formulację), 5345 inne szczepionki QIV, a 4789 szczepionkę TIV (2596 zawierającą linię Victoria, 2193 – linię Yamagata). Pro-

dukt VaxigripTetra (formulacja przedrejestracyjna) stosowano w badaniu *Pepin 2013*

### Immunogenność

W ocenie immunogenności oceniano istotność różnic między ocenianymi szczepionkami testowaną na podstawie hipotezy niemniejszej skuteczności QIV w porównaniu do TIV (*non-inferiority*) dla szczepów obecnych w obu szczepionkach (w przypadku nieróżniących antygenów H1N1 oraz H3N2 porównywanie wykonywano dla połączonej grupy otrzymującej dwa warianty TIV, natomiast dla antygenów B porównywanie wykonywano ze szczepionką TIV zawierającą antygen odpowiadający szczepionce QIV), oraz hipotezy wyższości QIV w porównaniu do TIV nie zawierającej danej linii wirusa (*superiority*) – dla różniących szczepów B. Wyniki analizowano dla podgrupy osób starszych, lub gdy nie były dostępne, dla całej populacji, pod warunkiem że metoda statystyczna uwzględniała jakiegokolwiek dopasowanie względem wieku (takich danych nie przedstawiono w *Greenberg 2013* oraz *Kieninger 2013*). Niemniejszą immunogenność szczepionki (*non-inferiority*) stwierdzano, gdy dolna granica 95% przedziału ufności dla wyznaczonego stosunku GMT QIV wobec TIV była  $> 0,667$ , oraz gdy dolna granica 95% CI dla różnicy odsetków serokonwersji (SCR) po podaniu QIV oraz TIV była  $> -10\%$ . W większości badań (z wyjątkiem *Greenberg 2017*) wyższą immunogenność (*superiority*) stwierdzano, gdy stosunek GMT dla porównania QIV vs TIV był znamieny, czyli gdy dolna granica 95% CI wyniosła  $> 1$ , natomiast w przypadku różnicy prawdopodobieństwa serokonwersji, gdy dolna granica 95% CI wyniosła  $> 0$ .

Ponadto przeprowadzono statystyczną ocenę różnic w odsetkach pacjentów uzyskujących seroprotekcję i serokonwersję dla poszczególnych szczepów wirusa, ocenę średniej geometrycznej miana przeciwciał (GMT) oraz spełnienie kryteriów istotnej odpowiedzi immunologicznej wg EMA oraz FDA w zakresie seroprotekcji, serokonwersji i stosunku GMT po i przed szczepieniem (GMTR).

#### Stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał QIV vs TIV

- szczoney nieróżniące obecne w VaxigripTetra oraz w TIV: wykazano nie mniejszą immunogenność (*non-inferiority*), oceniając średnie geometryczne miana przeciwciał (badanie *Pepin 2013*);
- szczoney B różniące nieobecne w TIV: potwierdzono wyższość VaxigripTetra (*superiority*) (badanie *Pepin 2013*);
- wyniki potwierdzono w pozostałych badaniach oceniających inne QIV wobec TIV.

### Różnica w odsetku serokonwersji

- szczyty nieróżniące obecne w szczepionkach QIV oraz w TIV: w większości badań wykazano nie mniejszą immunogenność (*non-inferiority*), oceniając różnice w odsetkach serokonwersji;
- szczyty B różniące nieobecne w szczepionkach TIV: w większości badań wykazano wyższość szczepionki czterowalentnej (*superiority*);
- wyniki na podstawie badań *Treanor 2017*, *Choi 2017* oraz *Greenberg 2017* (brak danych dla *Pepin 2013*).

### Uzyskanie seroprotekcji (SPR)

- seroprotekcję stwierdzono u > 90% osób otrzymujących VaxigripTetra w przypadku każdego z analizowanych antygenów (badanie *Pepin 2013*);
- dla antygenów wirusa A (H1N1 oraz H3N2) nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w odsetku seroprotekcji po podaniu VaxigripTetra vs TIV, a więc produkt ten w równym stopniu co szczepionki TIV zapewniał uzyskanie ochronnego miana przeciwciał przeciwko wirusom typu A (badanie *Pepin 2013*);
- dla antygenów wirusa linii B, który obecny był w obu porównywanych szczepionkach nie stwierdzono różnic między produktem VaxigripTetra a szczepionkami TIV (badanie *Pepin 2013*);
- dla antygenów różniących wirusa linii B, nieobecnych w TIV, VaxigripTetra okazał się znamienne lepszy: RB = 1,06 (95% CI: 1,00; 1,12), NNT = 19 (95% CI: 10; 348), p = 0,0437 dla uzyskania seroprotekcji przeciw wirusowi typu B linii Victoria, w porównaniu do szczepionki TIV nie zawierającej antygenów tego szczepu, oraz RB = 1,10 (95% CI: 1,03; 1,16), NNT = 12 (95% CI: 8; 30), p = 0,0020 dla SPR względem wirusa typu B linii Yamagata w porównaniu do TIV nie zawierającej antygenów dla tego szczepu (badanie *Pepin 2013*);
- w przypadku innych szczepionek QIV, ocenianych w pozostałych badaniach, obserwowano podobną zależność.

### Wystąpienie serokonwersji miana przeciwciał (SCR)

- dla antygenów wirusa A (H1N1 oraz H3N2) produkt VaxigripTetra charakteryzował się podobnym prawdopodobieństwem uzyskania serokonwersji u ocenianych osób, co szczepionki TIV (badanie *Pepin 2013*);
- dla antygenów wirusa linii B, który obecny był w obu szczepionkach nie stwierdzono różnic między produktem VaxigripTetra a szczepionkami TIV (badanie *Pepin 2013*);

- dla antygenów różniących wirusa linii B, nieobecnych w TIV, VaxigripTetra okazał się znacznie lepszy względem wirusa B linii Victoria: RB = 1,79 (95% CI: 1,29; 2,49), NNT = 5 (95% CI: 4; 9), p = 0,0004; a także względem wirusa B linii Yamagata: RB = 2,56 (95% CI: 1,83; 3,58), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001 (badanie *Pepin 2013*);
- podobne wyniki obserwowano w pozostałych badaniach, oceniających inne szczepionki czterowalentne.

### Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT)

- zarówno VaxigripTetra, jak i szczepionki TIV zwiększały miano przeciwciał przeciwko rozpatrywanym antygenom, a efekt był zbliżony przy porównaniu QIV i TIV zawierających nieróżniące antygeny ocenianych wirusów (badanie *Pepin 2013*);
- dla antygenów wirusa linii B, który obecny był w obu szczepionkach wzrost miana przeciwciał po szczepieniu VaxigripTetra oraz TIV był podobny: GMTR 4,8 vs 4,96 dla oceny wirusa typu B linii Victoria oraz 7,2 vs 6,95 dla wirusa linii Yamagata (badanie *Pepin 2013*);
- natomiast dla porównania VaxigripTetra ze szczepionką TIV nie zawierającą antygenów wirusa linii B, wobec którego ustalano skuteczność szczepienia, wzrost miana przeciwciał był wyższy w VaxigripTetra: 4,8 vs 2,22 dla oceny wirusa typu B linii Victoria oraz 7,2 vs 2,18 dla wirusa linii Yamagata (badanie *Pepin 2013*);
- dla pozostałych szczepionek QIV obserwowano podobny trend, przy czym w badaniach *Treanor 2017*, *Choi 2017* i *Greenberg 2017* różnice w GMTR pomiędzy szczepionką QIV, a szczepionkami TIV były mniejsze niż te obserwowane dla szczepionki VaxigripTetra.

### Istotna odpowiedź immunologiczna wg EMA oraz FDA

- w badaniu *Pepin 2013*, szczepionka VaxigripTetra w przypadku każdego z ocenianych szczepów przy uwzględnieniu serokonwersji, seroprotekcji oraz GMTR (stosunek GMT po i przed szczepieniem) spełniła kryteria EMA oraz bardziej rygorystyczne kryteria FDA dla populacji osób starszych (> 60 r.ż.); uzyskane wyniki spełniały również kryteria dla młodszej grupy wiekowej osób dorosłych (18-60 lat), które również są bardziej rygorystyczne, co świadczy o wysokiej immunogenności szczepionki;
- dla pozostałych QIV uwzględnionych w ocenianych badaniach, większość wyników również spełniała kryteria EMA/FDA, wyjątek stanowiły próby *Treanor 2017*, *Choi 2017* oraz *Greenberg 2017*.

**Bezpieczeństwo**

W badaniach wyróżniano zdarzenia niepożądane określone jako dowolne (z ang. *unsolicited adverse events*) i wcześniej wytypowane (z ang. *solicited adverse events*). Wśród wcześniej zdefiniowanych zdarzeń rozróżniano objawy miejscowe i ogólnoustrojowe.

- badanie *Pepin 2013*, podgrupa osób > 60. roku życia:
  - reakcje w miejscu iniekcji i AEs ogólnoustrojowe występowały z podobną częstością w grupie VaxigripTetra i TIV (łącznie dla TIV-Vic-Yam); najczęściej raportowano ból (30,0% vs 25,2%), ból głowy (16,5% vs 13,7%) i ból mięśni (16,0% vs 11,1%); dla żadnego z odnotowanych AEs nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości między grupami;
  - w grupie VaxigripTetra raportowano jeden przypadek nagłego AEs (do 30 minut od podania): nudności o nasileniu 2. stopnia związane ze szczepionką;
  - odnotowano 2 zgony w grupie VaxigripTetra, niezwiązane ze szczepionką;
  - nie odnotowano ciężkich (*serious*) AEs związanych z leczeniem;
- badanie *Treanor 2017*, podgrupa osób > 65. roku życia:
  - miejscowe AEs wytypowane wcześniej, QIV vs TIV-Yam vs TIV-Vic: najczęściej raportowano ból (24,6% vs 22,9% vs 21,2%),
  - ogólnoustrojowe AEs wytypowane wcześniej, QIV vs TIV-Yam vs TIV-Vic: najczęściej raportowano ból mięśni (12,6% vs 14,0% vs 12,2%) i ból głowy (8,4% vs 7,1% vs 7,8%),
  - zaczerwienie raportowane istotnie częściej w grupie QIV vs TIV-Yam i TIV-Vic: odpowiednio RR = 2,07 (95% CI: 1,01; 4,24), p = 0,0478 i RR = 2,65 (95% CI: 1,19; 5,89), p = 0,0171,
  - pozostałe AEs raportowane z podobną częstością w każdej z grup;
- badanie *Greenberg 2017*, podgrupa osób ≥ 65. roku życia:
  - dla żadnego z AEs nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości między grupą QIV a grupami TIV,
  - najczęściej raportowano: ból (32,6% vs 28,6% vs 23,1%), ból mięśni (18,3% vs 18,3% vs 14,2%), ból głowy (13,4% vs 11,6% vs 11,6%) i złe samopoczucie (10,7% vs 6,3% vs 11,6%).

**QIV vs PBO**

Wyniki porównania QIV vs PBO przedstawiono na podstawie jednego badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, oceniającego szczepionkę czterowalentną w porównaniu z placebo u osób starszych (> 60 r.ż.) – *Govaert 1994*, opisaną w trzech publikacjach: *Govaert 1993*, *Govaert 1994* oraz *Govaert 1994a*. Do badania włączono 1838 osób obserwowanych przez 6 miesięcy.

### Skuteczność kliniczna

Próba *Govaert 1994* weryfikowała hipotezę *superiority* szczepionki QIV nad PBO w kontekście ryzyka wystąpienia grypy lub choroby grypopodobnej rozpoznawanej według kryteriów serologicznych, opinii lekarza ogólnego, kryteriów klinicznych ICHPPC-2 (*International Classification of Health Problems in Primary Care*) oraz kryteriów stacji monitorujących (*Dutch Sentinel Stations*).

Ryzyko wystąpienia **grypy lub choroby grypopodobnej** rozpoznawanej serologicznie oraz przez lekarza ogólnego było około dwukrotnie niższe w grupie otrzymującej szczepionkę QIV w porównaniu do placebo, odpowiednio RR = 0,50 (95% CI: 0,35; 0,73), NNT = 23 (95% CI: 16; 48), p = 0,0002 oraz RR = 0,54 (95% CI: 0,30; 0,97), NNT = 64 (95% CI: 34; 919), p = 0,0381. Gdy grypa diagnozowana była na podstawie kryteriów klinicznych stacji monitorujących, różnice między grupami (QIV vs PBO) były także znamienne statystycznie: RR = 0,68 (95% CI: 0,50; 0,93), p = 0,0170, NNT = 33 (95% CI: 18; 176). Największy odsetek przypadków grypy został rozpoznany według kryteriów klinicznych ICHPPC-2: 11,7% vs 14,2%; QIV vs PBO; jednak obserwowane różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej: RR = 0,82 (95% CI: 0,65; 1,04), p = 0,1092, gdy jednak wynik analizowano w okresie wzmożonej aktywności wirusów, gdy większość klinicznych objawów grypopodobnych rzeczywiście wywołana była wirusem grypy, różnice osiągnęły istotność statystyczną: RR = 0,74 (95% CI: 0,24; 1,00) (wartość raportowana przez autorów publikacji).

Największą efektywność szczepienia obserwowano w przypadku jednoczesnego potwierdzenia rozpoznania grypy w ocenie klinicznej oraz serologicznej: RR = 0,42 (95% CI: 0,23; 0,74). W przeprowadzonej analizie wrażliwości w podgrupach wyróżnionych na podstawie przynależności do grup zwiększonego ryzyka, płci, wieku oraz wcześniejszego szczepienia wyniki były zbliżone liczbowo do tych obserwowanych w całej ocenianej populacji. Wyjątkiem była podgrupa osób  $\geq 70$  roku życia, gdzie nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic, co mogło wynikać z jej małej liczebności.

### Immunogenność

Publikacja *Govaert 1994a* zawierała analizę immunogenności oceniając średnią geometryczną miana przeciwciał (GMT) oraz wskaźnik seroprotekcji.

**Seroprotekcja (SPR).** Za ochronne miano przeciwko szczepowi A wirusa uważano miano przeciwciał  $\geq 100$ , a przeciwko szczepowi B wirusa miano  $\geq 200$ . Wyjściowa seroprotekcja występowała u  $\leq 10\%$  uczestników badania, po trzech tygodniach oceniano zwiększenie miana przeciwciał, prawdopodobieństwo uzyskania seroprotekcji było około 20-krotnie, istotnie wyższe w grupie QIV w porównaniu do PBO, w zakresie każdego ze szczepów wirusa grypy :

- A/H1N1: RR = 21,45 (95% CI: 13,50; 34,10), NNT = 3 (95% CI: 3; 3),  $p < 0,0001$ ;
- A/H3N2: RR = 22,63 (95% CI: 15,56; 32,89), NNT = 2 (95% CI: 2; 2),  $p < 0,0001$
- B/Yamagata: RR = 23,46 (95% CI: 14,77; 37,25), NNT = 3 (95% CI: 3; 3),  $p < 0,0001$
- B/Victoria: RR = 22,49 (95% CI: 14,16; 35,73), NNT = 3 (95% CI: 3; 3),  $p < 0,0001$

**Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT).** Parametr wyznaczano jako średnią geometryczną logarytmu miana przeciwciał w próbkach przed iniekcją oraz po trzech tygodniach od iniekcji. Po podaniu szczepionki obserwowano znaczny przyrost GMT, różnice były statystycznie znamienne dla każdego ze szczepów w porównaniu z placebo ( $p < 0,001$ ). Podobnie, w grupie QIV odnotowano dla każdego ze szczepów istotną odpowiedź immunologiczną, wartości GMTR w zakresie od 8,5 dla szczepu B/Victoria do 24,1 dla szczepu A/H3N2 spełniały kryteria EMA. Przeciwnie wyniki zaobserwowano w grupie placebo, gdzie GMTR nie spełniały kryteriów EMA.

### Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa została zawarta w publikacji *Govaert 1993* i była przeprowadzona wśród ankietowanych uczestników. Bezpieczeństwo zostało oceniane przy pomocy kwestionariuszy wysyłanych do uczestników po miesiącu od szczepienia. Ankieta zawierała pytania o zdarzenia niepożądane zaobserwowane w ciągu 48 godzin od podania szczepienia. Uzyskano odpowiedzi od 98,3% uczestników.

Zdarzenia niepożądane podzielono na :

3. Reakcje miejscowe – opuchlizna, swędzenie, ucieplenie, ból przy dotknięciu, ciągły ból, dyskomfort.
4. Reakcje ogólnoustrojowe – gorączka, ból głowy, uczucie choroby, inne zgłaszane objawy.

Ogółem, zdarzenia niepożądane zostały zgłoszone przez 23,2% osób, które otrzymały QIV i 14,1% osób, które otrzymały PBO, różnice były znamienne statystycznie: RR = 1,65 (95% CI: 1,35; 2,02), NNH = 11 (95% CI: 8; 18),  $p < 0,0001$ .

Reakcje miejscowe ogółem także wskazywały na istotnie wyższe ryzyko w grupie QIV w porównaniu z PBO (17,5% vs 7,3%): RR = 2,39 (95% CI: 1,82; 3,14),  $p < 0,0001$ , NNH = 10 (95% CI: 8; 14). Odnotowano także znamienne różnice w poszczególnych miejscowych zdarzeniach niepożądanych:

- Opuchlizna: RR = 8,23 (95% CI: 3,98; 17,05), NNH = 16 (95% CI: 13; 22),  $p < 0,0001$ ;
- Swędzenie: 3,15 (95% CI: 1,70; 5,83), NNH = 33 (95% CI: 22; 66),  $p = 0,0003$ ;
- Ucieplenie: 3,06 (95% CI: 1,69; 5,56), NNH = 32 (95% CI: 21; 63),  $p = 0,0002$ ;



- Ból przy dotknięciu: 3,23 (95% CI: 2,16; 4,85), NNH = 14 (95% CI: 11; 21),  $p < 0,0001$ .

#### QIV (VaxigripTetra) vs TIV (badanie GQM11)

Dodatkowo włączono badanie GQM11 (doniesienie konferencyjne *Sesay 2016*), którego wyniki zostały zaprezentowane w postaci plakatu na konferencji *Options for the Control of Influenza* w sierpniu 2016. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu porównywano czterowalentną szczepionkę QIV (VaxigripTetra, formułacja zarejestrowana) z trójwalentną szczepionką TIV wśród osób dorosłych i starszych. [REDACTED] objęło także 5 ośrodków w Polsce.

Ocenianymi punktami końcowymi była zmienność pomiędzy trzema partiami szczepionki VaxigripTetra, odpowiedź immunologiczna dla poszczególnych szczepów oraz bezpieczeństwo.

#### Ocena powtarzalności serii pomiędzy partiami produktu QIV (z ang. *lot-to-lot consistency*)

Hipoteza równoważności (*equivalence*) była spełniona jeśli pomiędzy partiami  $GMTR = 0,667-1,5$  dla każdego z porównań. Stwierdzono równoważność między partiami produktu VaxigripTetra dla każdego z 4 szczepów QIV.

#### Immunogenność

Badano hipotezę *non-inferiority*, którą stwierdzano, gdy dolna granica 95% CI dla GMT QIV vs TIV była  $> 0,67$ . Powyższe założenie zostało spełnione w zakresie antygenów nieróżniących obecnych w obu szczepionkach.

Hipotezę *superiority* testowano w przypadku szczepów różniących, która była potwierdzona, gdy dolna granica 95% CI dla wyznaczonego stosunku GMT QIV vs TIV wyniosła  $> 1$ . Powyższe założenie zostało spełnione w zakresie różniących antygenów wirusa typu B nieobecnych w szczepionce TIV. Dodatkowo wykazano wyższą skuteczność QIV vs TIV w podgrupie osób dorosłych (18-60 lat) i starszych ( $> 60$  lat).

Odpowiedź immunologiczna w podgrupach uczestników z chorobami towarzyszącymi była porównywalna dla obserwowanej w populacji ogólnej.

#### Bezpieczeństwo

Ogółem zarówno szczepionka VaxigripTetra jak i szczepionka trójwalentna były dobrze tolerowane i miały porównywalny profil bezpieczeństwa. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym był

ból w miejscu iniekcji, a w dalszej kolejności ból głowy, ból mięśni i złe samopoczucie, a także rumień, stwardnienie, obrzęk i skurcz. Nie zaobserwowano żadnych ciężkich AEs.

## 1.12. Dyskusja

W celu skutecznej prewencji grypy konieczne jest stosowanie szczepień ochronnych przy użyciu szczepionek jak najlepiej dopasowanych do szczepów wirusa krążących w populacji w danym sezonie epidemicznym, co jest zapewniane przez stosowanie szczepionek zawierających różne warianty antygenów wirusów najczęściej obserwowanych w uprzednich sezonach grypy. Obecnie najczęściej stosuje się tzw. szczepionki trójwalentne (TIV), zawierające w swoim składzie dwa antygeny najczęściej występujących szczepów wirusa – typu A (H1N1 oraz H3N2), a także jeden antygen występującego rzadziej wirusa typu B. Ponieważ w środowisku mogą się pojawić wirusy typu B pochodzące z dwóch znacznie różniących się od siebie linii genetycznych (Victoria oraz Yamagata), skuteczność szczepienia względem typu B wirusa zależy w dużej mierze od dopasowania szczepionki do aktualnie dominującej linii genetycznej w puli krążących wirusów typu B, co w mniejszym stopniu dotyczy wirusów typu A, dla których w szczepionkach obecne są aż dwa antygeny (co zmniejsza ryzyko niedopasowania). Mając na uwadze ten fakt, oraz obserwowane w ostatnich latach pojawianie się wirusów typu B obu linii w puli wirusów krążących w danym sezonie, obecnie producenci szczepionek wprowadzają nowy ich rodzaj – szczepionkę czterowalentną (QIV), która zawiera dwa antygeny wirusa typu A, oraz dwa antygeny wirusa typu B.

Produkt VaxigripTetra jest nową, czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie opracowaną przez firmę Sanofi Pasteur, która nie jest obecnie refundowana w Polsce. W związku z planowanym wnioskiem o umieszczenie tej szczepionki na liście leków refundowanych, [REDACTED]

[REDACTED] przeprowadzono przegląd systematyczny badań klinicznych mających na celu identyfikację badań oceniających szczepionki czterowalentne w porównaniu z brakiem szczepienia, oraz z obecnie stosowanymi (choć nie refundowanymi w Polsce) szczepionkami trójwalentnymi.

Zalecenia organów rejestracyjnych zwracają jednak uwagę na liczne ograniczenia dotyczące możliwości oceny istotnych klinicznie punktów końcowych w przypadku szczepionek (EMA 2016, FDA 2007). Należy bowiem mieć na uwadze, że w badaniu klinicznym większość zarejestrowanych w trakcie jednego lub kilku sezonów epidemicznych zachorowań na grypę będzie dotyczyła dominującego w tym sezonie szczepu wirusa, zatem nie będzie możliwa w jednym badaniu kliniczna ocena skuteczności wobec wszystkich zawartych w szczepionce szczepów. Jeżeli badanie będzie przeprowadzone w sezonie, w którym dopasowanie rekomendowanych szczepów zawartych w szczepionce do tych krążących nie jest optymalne, nie będzie możliwe wykazanie skuteczności szczepionki na poziomie istotnych klinicznie punktów końcowych. Podobnie, gdy badanie będzie prowadzone w sezonie bez epidemii grypy w populacji (w takim przypadku niska częstość zdarzeń będzie uniemożliwiała ocenę

statystyczną większości klinicznych punktów końcowych, zwłaszcza śmiertelności, lub wymagałaby ekstremalnie dużych liczebności obserwowanej populacji). Dodatkowo eksperci organów rejestracyjnych zwracają uwagę na uwarunkowania epidemiologiczne, przez co trudno *a priori* oszacować liczbę sezonów wymaganych do obserwacji w badaniu klinicznym, ze względu na trudne do przewidzenia dopasowanie rekomendowanych szczepów i występowanie okresów zwiększonej zachorowalności w populacji (EMA 2016). Podobnie FDA dostrzega, że uwzględnienie w porównawczych badaniach klinicznych z oceną klinicznie istotnych punktów końcowych niektórych grup pacjentów, [REDACTED] może być utrudnione i w tych populacjach ocena skuteczności klinicznej może być oparta na odpowiedniej ocenie immunogenności (FDA 2007).

Należy zatem zauważyć, że przeprowadzenie badań o najwyższej wiarygodności – z randomizacją i zaślepieniem, uwzględniających ocenę istotnych punktów końcowych jest utrudnione (wymagana duża liczebność próby, wiele sezonów epidemicznych, trudna do przewidzenia możliwość oceny skuteczności klinicznej ze względu na uwarunkowania epidemiologiczne). Ponadto ocena w polskich warunkach dotyczy szczególnej sytuacji – szczepionki trójwalentne są nadal nier refundowane, w przeciwieństwie do innych krajów, gdzie zaplanowane badania kliniczne będą obejmowały porównanie QIV vs TIV, a nie QIV vs brak szczepienia. W związku z tym w przypadku uwzględnienia w składzie szczepionki QIV dwóch szczepów B (obecnych w poszczególnych sezonach zamiennie w składzie TIV, która ma udowodnioną od wielu lat skuteczność kliniczną), ocena w dostępnych badaniach klinicznych ogranicza się do porównania immunogenności QIV i TIV – podejście takie jest zaaprobowane przez organy rejestracyjne, EMA (EMA 2016) i FDA (FDA 2007). Zgodnie z tymi zaleceniami w analizie efektywności klinicznej szczepionek przeciw grypie należy uwzględnić przede wszystkim punkty końcowe dotyczące oceny immunogenności i bezpieczeństwa, a jeżeli to możliwe, należy dążyć do oceny efektów klinicznych. W ocenie immunogenności oszacowano istotność różnic między ocenianymi szczepionkami w ramach analizy oceniającej nie mniejszą skuteczność szczepienia QIV w porównaniu do TIV (analiza *non-inferiority*) dla szczepów obecnych w obu szczepionkach, oraz analizy potwierdzającej wyższą skuteczność szczepionki QIV w porównaniu do szczepionki TIV (*superiority*) – dla różniących szczepów B. Ponadto potwierdzano czy wystąpiła istotna odpowiedź immunologiczna wobec wszystkich czterech szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce zgodnie z kryteriami EMA i FDA.

Celem oceny skuteczności klinicznej, immunogenności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentnej inaktywowanej szczepionki przeciw grypie (QIV), [REDACTED] [REDACTED] wykonano przegląd systematyczny w bazach danych Embase, Pubmed oraz Cochrane. W każdym z analizowanych badań poszukiwano wyników dla populacji [REDACTED]. Odnaleziono tylko

jedno opublikowane badanie RCT oceniające produkt VaxigripTetra [REDACTED] [REDACTED] – *Pepin 2013*, a także badanie RCT *GQM11*, którego wyniki zaprezentowano na konferencji w 2016 roku w formie plakatu (*Sesay 2016*), [REDACTED]

[REDACTED] W obydwu badaniach produkt VaxigripTetra porównywano z dwoma szczepionkami trójwalentnymi (TIV), TIV zawierającą szczepy wirusa przeciwko grypie rekomendowane na dany sezon oraz specjalnie przygotowaną TIV zawierającą inny typ wirusa B niż rekomendowany (umożliwiło to porównanie QIV z dwoma liniami wirusa typu B).

Ponadto włączono 5 badań RCT porównujących inne szczepionki czterowalentne ze szczepionkami trójwalentnymi (QIV vs TIV), [REDACTED] [REDACTED] tylko badanie *Greenberg 2017* [REDACTED]

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono również jedno badanie RCT porównujące czterowalentną szczepionkę przeciw grypie z brakiem szczepienia – *Govaert 1994* (wyniki opublikowane w 3 publikacjach). Warto zaznaczyć, że badanie to, pomimo że przeprowadzone stosunkowo dawno, jest dobrze zaprojektowaną oraz opisaną próbą kliniczną przeprowadzoną wśród dużej liczby uczestników, oceniającą szczepionkę czterowalentną, praktycznie niespotykaną w praktyce klinicznej w tamtym okresie.

Według tego badania, szczepionka QIV bardzo skutecznie zabezpiecza szczepione osoby przed zachorowaniem na grypę, zmniejszając ryzyko wystąpienia tej choroby ponad dwukrotnie, w porównaniu z brakiem szczepienia, co jest zrozumiałe biorąc pod uwagę udowodnioną skuteczność kliniczną szczepionek trójwalentnych, których szczepionki QIV są uzupełnieniem. Podanie szczepionki było bezpieczne, a większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny i przejściowy.

Biorąc pod uwagę fakt, że w istocie szczepionki czterowalentne odróżnia od trójwalentnych jedynie obecność dodatkowego antygeny wirusa typu B, większe znaczenie ma porównanie ich immunogenności niż skuteczności klinicznej, szczególnie w zakresie ochrony przed typem wirusa B nie obecnym w danej szczepionce TIV. W rzeczywistości antygeny przeciw jednej linii wirusa typu B mogą wywołać pewien poziom ochrony immunologicznej przeciw wirusowi typu B drugiej linii (odporność krzyżowa), tak więc szczepionki TIV zapewniają pewien stopień ochrony także przed wirusem, którego antygenów nie zawierają. Istotne jest więc wykazanie, że pomimo tego zjawiska, szczepionki TIV nie są w

stanie zapewnić wystarczającej ochrony przeciwko obu liniom wirusa typu B, co zapewnia szczepionka QIV.

W analizowanych badaniach starano się więc w zasadzie wykazać dwie rzeczy: nie mniejszą skuteczność (*noninferiority*) szczepionek QIV wobec szczepionek TIV zawierających te same antygeny, oraz wyższą skuteczność (*superiority*) szczepionek QIV w zakresie ochrony przed wirusem typu B wobec szczepionek TIV nie zawierających antygenów dla tego wirusa – w praktyce oznaczało to, że starano się ocenić, czy ochrona po zastosowaniu szczepionki QIV jest istotnie wyższa niż efekt odporności krzyżowej obserwowany w przypadku szczepionek TIV.

Wyniki uzyskane w analizowanych badaniach, w szczególności wyniki próby *Pepin 2013* oceniającej produkt VaxigripTetra, potwierdzały korzystny efekt szczepionek QIV – wykazano że są nie mniej skuteczne niż szczepionki TIV względem nieróżniących antygenów wirusa grypy, oraz że charakteryzują się wyższą skutecznością (mierzoną zwiększeniem średniego miana przeciwciał oraz wzrostem odsetka serokonwersji) ochrony przed grypą w przypadku różnicujących antygenów dla wirusa linii B. W przypadku dwóch prób (*Choi 2017*, *Greenberg 2017*) nie stwierdzono wyższości szczepionek QIV nad TIV w zakresie zwiększenia średniego miana przeciwciał przeciwko antygenom dla wirusa B linii Victoria, jednak mogło to wynikać ze specyfiki badań i przyjętego podejścia statystycznego. Autorzy próby *Greenberg 2017* zastosowali bardziej restrykcyjne kryteria wskazujące na wyższą efektywność leku, i gdyby przyjąć kryteria pozostałych badań – efekt byłby istotny. Niemniej jednak, autorzy obu prób wskazują na efekt odporności krzyżowej, między innymi, jako źródło obserwowanego zwiększenia ochrony wobec antygeny nieobecny w szczepionce TIV. Dodatkowo, różnice mogą wynikać również z metodyki samych badań – na przykład próba *Greenberg 2017* była prowadzona wśród osób starszych nie pozostających pod opieką domów pomocy społecznej, co nie było wymagane w przypadku pozostałych prób klinicznych, z kolei próba *Choi 2017* oceniała szczepionkę czterowalentną, w przypadku której wykorzystano inny proces produkcji niż w pozostałych badaniach (antygeny uzyskane metodą inżynierii genetycznych przy użyciu bakterii, w odróżnieniu od antygenów pozyskiwanych z hodowli wirusa w jajach kurzych w pozostałych badaniach). Niemniej jednak, większość dowodów wskazuje na znaczną poprawę ochrony wobec wirusa typu B, którego antygeny nie są zawarte w szczepionce TIV, w przypadku zastosowania szczepionek czterowalentnych.

W świetle analizowanych badań szczepionki czterowalentne mają bardzo dobry profil bezpieczeństwa, a obserwowane zdarzenia niepożądane (najczęściej reakcje miejscowe związane z podaniem leku) są łagodne i mają charakter przemijający. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



### 1.13. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Ocena efektywności klinicznej szczepionek charakteryzuje się pewną specyfiką, zgodnie z zaleceniami EMA i FDA w analizie efektywności klinicznej szczepionek przeciw grypie należy uwzględnić przede wszystkim punkty końcowe dotyczące oceny immunogenności i bezpieczeństwa, a jeżeli to możliwe, należy dążyć do oceny efektów klinicznych. Proces oceny efektywności szczepionek, zwłaszcza w zakresie immunogenności nie został szczegółowo opisany w wytycznych AOTMIi;
- Specyfika szczepienia przeciwko grypie (choroba sezonowa) wpływa również na możliwość odniesienia wyników poszczególnych badań – efektywność kliniczna szczepienia zależy od dopasowania do danego sezonu grypy (co jednak nie ma większego znaczenia przy ocenie immunogenności), z kolei ocena immunogenności zależy w dużej mierze od użytego antygeny (różnice mogą występować nawet przy użyciu różnych szczepów w obrębie danego typu wirusa) – w związku z tym faktem, odstąpiono od wykonania metaanaliz łączących wyniki kilku badań;

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- Odnaleziono tylko jedno opublikowane badanie oceniające produkt VaxigripTetra (formulacja przedrejestracyjna) i dodatkowo doniesienie konferencyjne *Sesay 2016* (formulacja zarejestrowana), pozostałe próby włączone do poszerzonej oceny uwzględniały szczepionki czterowalentne innych producentów lub takie, które mogły być wytwarzane w inny sposób, co ma znaczenie w przypadku produktów stymulujących układ odpornościowy, gdzie proces pozyskiwania antygenów ma duże znaczenie; może to być źródłem różnic w wynikach poszczególnych badań – w szczególności ograniczenie to dotyczy badania *Choi 2017*, gdzie zastosowano szczepionkę czterowalentną produkowaną metodą inżynierii genetycznej w komórkach bakterii, co wyraźnie odróżnia to badanie od innych prób, gdzie wszystkie szczepionki produkowano tradycyjnie, wykorzystując wirusy namnażane w jajach kurzych;
- Jedyne opublikowane badanie kliniczne dotyczące szczepionki VaxigripTetra, *Pepin 2013*,  
[REDACTED]  
[REDACTED] ponadto, wyniki w podgrupach często prezentowano na wy-



kresach, co wymagało odczytywania danych przy pomocy programów komputerowych, dodatkowo zwiększając ryzyko błędu;

- Bezpieczeństwo w większości badań oceniono [REDACTED] [REDACTED] *Pepin 2013* (podgrupa) *Greenberg 2017* i *Treanor 2017* (podgrupa), badania te wskazują, że częstość AEs [REDACTED] [REDACTED], co ogranicza ocenę bezpieczeństwa tylko do trzech wspomnianych prób;
- Odnalezione badania z randomizacją uwzględniające VaxigripTetra i inne szczepionki czterowalentne w porównaniu do szczepionek trójwalentnych umożliwiły uwzględnienie wśród ocenianych punktów końcowych immunogenność i bezpieczeństwo, co jest zgodne z zaleceniami EMA i FDA i potwierdziły, że zastosowanie czterech antygenów nie wpływa na odpowiedź immunologiczną szczepów nieróżniących i bezpieczeństwo. Natomiast ocena istotnych klinicznie punktów końcowych – zachorowań na grypę w populacji osób starszych, była możliwa jedynie w badaniu *Govaert 1994* w porównaniu do placebo, niemniej jest to poprawnie przeprowadzona, wiarygodna próba kliniczna z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, na populacji o dużej liczebności, stanowiąca od lat podstawę tworzenia zaleceń odnośnie do szczepień przeciw grypie u osób starszych i będąca głównym źródłem dowodów klinicznych w tej populacji (*Jefferson 2010*).

### 1.14. Wnioski końcowe

VaxigripTetra, czterowalentna inaktywowana szczepionka stosowana do czynnego uodparniania przeciw grypie, dzięki zastosowaniu obu (obecnie jednocześnie krążących) szczepów B, pozwala na zapobieganie grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa podtypy wirusa B. Unika się dzięki temu sytuacji niedopasowania rekomendowanego przez WHO szczepu B do rzeczywistości dominującego w danym sezonie epidemicznym, przez co zwiększa się ogólną efektywność szczepień przeciw grypie w populacji. Zgodnie z rekomendacjami EMA i FDA w analizie efektywności klinicznej szczepionek przeciw grypie należy uwzględnić przede wszystkim punkty końcowe dotyczące oceny immunogenności i bezpieczeństwa, a jeżeli to możliwe, należy dążyć do oceny efektów klinicznych. [REDACTED]

Wykazano także, że szczepionka VaxigripTetra wywoływała istotną odpowiedź immunologiczną wobec wszystkich czterech szczepów wirusa grypy zawartych w szczepionce zgodnie z kryteriami EMA i FDA. Potwierdzono także podobne bezpieczeństwo szczepionek czterowalentnych w porównaniu do trójwalentnych w populacji osób starszych. Dostępne jest także badanie kliniczne z randomizacją, pozwalające ocenić istotne klinicznie punkty końcowe dzięki zastosowaniu szczepionek czterowalentnych w porównaniu z brakiem szczepienia.

Zastosowanie szczepień przeciw grypie [REDACTED] jest postępowaniem o udowodnionej skuteczności, co znajduje odzwierciedlenie w licznych wytycznych i zaleceniach. Zastosowanie szczepionek czterowalentnych dodatkowo może zwiększyć efektywność takiego postępowania i przynieść dodatkowe wymierne korzyści zdrowotne i społeczne.

## 2. 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/>  
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- Beran 2013** Beran J, Peeters M, Dewe W, Raupachova J, Hobzova L, Devaster JM. Immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated influenza vaccine: a randomized, controlled trial in adults. *BMC Infect Dis* 2013;13(1):224.
- 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.
- Choi 2017** Choi WS, Noh JY, Song JY, Cheong HJ, Wie S-H, Lee JS, Lee J, Kim S-W, Jeong HW, Jung S-I, Kim Y-S, Woo HJ, Kim KH, Kim H, Kim WJ. Immunogenicity and safety of a cell culture-derived inactivated quadrivalent influenza vaccine (NBP607-QIV): A randomized, double-blind, multi-center, phase III clinical trial in adults and elderly subjects. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(7):1653-1660. doi:10.1080/21645515.2017.1297351.
- ChPL VaxigripTetra 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego VaxigripTetra, zatwierdzona w lipcu 2017 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.
- Domachowske 2013** Domachowske JB, Pankow-Culot H, Bautista M, et al. A randomized trial of candidate inactivated quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccines in children aged 3-17 years. *J Infect Dis*. 2013;207(12):1878-87.
- EMA 1997** CPMP. Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. CPMP/BWP/214/96. EMA 1997. Dostępne online pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003945.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003945.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 29 sierpnia 2017 r.
- EMA 2016** European Medicines Agency. Guideline on Influenza Vaccines. Non-clinical and Clinical Module. 21 July 2016.  
Dostępne online pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/07/WC500211324.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500211324.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 24 sierpnia 2017 r.
- Faggion 2015** Faggion CM. Critical appraisal of AMSTAR: challenges, limitations, and potential solutions from the perspective of an assessor. *BMC Medical Research Methodology*. 2015;15:63.
- FDA 2007** U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines. May 2007.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/vaccines/ucm074794.htm>  
Data ostatniego dostępu: 29 sierpnia 2017 r.
- Govaert 1993** Govaert TM, Dinant GJ, Aretz K, Masurel N, Sprenger MJ, Knottnerus JA. Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*. 1993;307(6910):988-990.
- Govaert 1994** Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA*. 1994;272(21):1661-1665.

- Govaert 1994a** Govaert TM, Sprenger MJ, Dinant GJ, Aretz K, Masurel N, Knottnerus JA. Immune response to influenza vaccination of elderly people. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Vaccine*. 1994;12(13):1185-1189.
- Greenberg 2013** Greenberg DP, Robertson CA, Noss MJ, Blatter MM, Biedenbender R, Decker MD. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared to licensed trivalent inactivated influenza vaccines in adults. *Vaccine*. 2013;31(5):770-776. doi:10.1016/j.vaccine.2012.11.074.
- Greenberg 2017** Greenberg DP, Robertson CA, Talbot HK, Decker MD. Safety and immunogenicity of a quadrivalent influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *Hum Vaccin Immunother*. July 2017:0. doi:10.1080/21645515.2017.1344375.
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- HMA 2014** Heads of Medicines Agencies, Public Assessment Report Scientific discussion. Vaxigrip Tetra Quadrivalent Influenza Vaccine (split virion, inactivated) DE/H/1949/001/DC. Listopad 2016.
- 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.
- Jefferson 2010** Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Feb 17;(2):CD004876. doi: 10.1002/14651858.CD004876.pub3.
- Kieninger 2012** Kieninger D, Lin W-Y, Yu CJ, et al. Immunogenicity and safety profile of a candidate inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults and the elderly: a randomized controlled study[abstract]. In: 4th International Conference and Exhibition on Influenza Vaccines for the World; 9–12 Oct 2012; Valencia.
- Kieninger 2013** Kieninger D, Sheldon E, Lin W-Y, Yu C-J, Bayas JM, Gabor JJ, Esen M, Fernandez Roure JL, Narejos Perez S, Alvarez Sanchez C, Feng Y, Claeys C, Peeters M, Innis BL, Jain V. Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged ≥18 years. *BMC Infect Dis*. 2013;13:343. doi:10.1186/1471-2334-13-343.
- McKeage 2013** McKeage K. Inactivated quadrivalent split-virus seasonal influenza vaccine (Fluarix® quadrivalent): a review of its use in the prevention of disease caused by influenza A and B. *Drugs*. 2013;73(14):1587-1594. doi:10.1007/s40265-013-0114-3.
- Moa 2016** Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, Turner RM, MacIntyre CR. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Vaccine*. 2016;34(35):4092-4102. doi:10.1016/j.vaccine.2016.06.064.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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.
- NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf). Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- Pepin 2013** Pépin S, Donazzolo Y, Jambrecina A, Salamand C, Saville M. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults. *Vaccine*. 2013;31(47):5572-5578.

doi:10.1016/j.vaccine.2013.08.069.

- Sesay 2016** Sesay S, Brzostek J, Meyer I, Donazzolo Y, Leroux-Roels G, Rouzier R, Szymanski H, Toursarkissian N, Vandermeulen C, Kowalska E, Pejcz J, Van Damme P, Salamand P, Pepin S. Immunogenicity and lot-to-lot consistency, study of a quadrivalent influenza vaccine in adult and elderly subjects: a phase III, randomized, double-blind clinical trial. Options for the Control of Influenza IX - 24-28 August 2016, Chicago, USA.
- Sharif 2013** Sharif M, Janjua Sharif FN, Hesham A, et al. Systematic Reviews Explained: AMSTAR – How to Tell the Good From the Bad and the Ugly. Oral Health And Dental Management. 2013;12(1):9-13.
- Shea 2007** Shea B, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the metodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology. 2007;7(10).
- Shea 2007a** Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, et al. External Validation of a Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR). PLoS ONE. 2007;2(12):e1350.
- Shea 2009** Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. Journal of Clinical Epidemiology. 2009;62:1013-1020.
- Tinoco 2014** Tinoco JC, Pavia-Ruz N, Cruz-Valdez A, Aranza Doniz C, Chandrasekaran V, Dewé W, Liu A, Innis BL, Jain VK. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine in healthy adults aged  $\geq 18$  years: a phase III, randomized trial. Vaccine. 2014;32(13):1480-1487. doi:10.1016/j.vaccine.2014.01.022.
- Treanor 2017** Treanor JT, Albano FR, Sawlwin DC, Graves Jones A, Airey J, Formica N, Matassa V, Leong J. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared with two trivalent inactivated influenza vaccines containing alternate B strains in adults: A phase 3, randomized noninferiority study. Vaccine. 2017;35(15):1856-1864. doi:10.1016/j.vaccine.2017.02.066.

# Załączniki

Rozdział

III

### 3.1. Opis skal wykorzystanych w raporcie

#### 3.1.1. Narzędzie „risk of bias”

Narzędzie „risk of bias” Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: doбором próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą uczestników (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (Higgins 2017).

Tabela 45. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
<b>Błąd systematyczny doboru próby (selection bias)</b>				
Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?				
Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?				
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (performance bias)</b>				
Czy zastosowano odpowiednią metodą zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? <sup>^</sup>				
<b>Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (detection bias)</b>				
Czy zastosowano odpowiednią metodą zaślepienia osób zbierających i oceniających dane? <sup>^</sup>				
<b>Błąd systematyczny z utraty (attrition bias)</b>				
Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji? <sup>^</sup>				
<b>Błąd systematyczny selektywnego raportowania (reporting bias)</b>				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami protokołu badania?				
<b>Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami (other bias)</b>				
Czy stwierdzono brak innych źródeł błędu systematycznego?				

<sup>^</sup> ocenę należy wykonać dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych.

### 3.1.2. 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 46. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

#### Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

1. Czy badanie opisano jako randomizowane?
2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
3. 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.

### 3.1.3. Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for case series*). Ocena polega na udzieleniu odpowiedzi na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

Tabela 47. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

#### Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

1. Czy badanie było wielośrodkowe?
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 konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

### 3.1.4. Skala AMSTAR

Skala AMSTAR jest narzędziem służącym do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych badań RCT. Ocena dokonywana jest za pomocą odpowiedzi na 11 pytań, które można wybierać spośród: tak, nie, nie można ocenić, nie ma zastosowania. Odpowiedź twierdząca (tak) uprawnia do



przyznania 1 punktu, w pozostałych przypadkach punktu nie przyznaje się – łączny, całkowity wynik może wynieść 11 punktów (*Faggion 2015, Sharif 2013, Shea 2007, Shea 2009*). Walidacja narzędzia została przeprowadzona przez kanadyjską agencję HTA CADTH (*Shea 2007a*).

Wynik całkowity w skali AMSTAR pozwala na przypisanie ocenianego przeglądu systematycznego do jednej z kategorii:

- 11-8 punktów – przegląd systematyczny wysokiej jakości,
- 7-4 punktów – przegląd systematyczny umiarkowanej jakości,
- $\leq 3$  punktów – przegląd systematyczny niskiej jakości (*Sharif 2013*).

Tabela 48. Ocena przeglądu systematycznego wg skali AMSTAR.

1	<p><b>Czy przegląd systematyczny przeprowadzono według określonego protokołu?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o określono a priori pytanie badawcze i kryteria selekcji publikacji</li> </ul>	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
2	<p><b>Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych przebiegały w prawidłowy sposób?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o selekcja publikacji i ekstrakcja danych zostały przeprowadzone przez co najmniej dwie niezależnie pracujące osoby; niezgodności rozwiązywano na drodze konsensusu, z udziałem trzeciej osoby</li> </ul>	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
3	<p><b>Czy proces wyszukiwania obejmował wszystkie właściwe źródła danych?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o przeszukano co najmniej 2 bazy danych (np. Central, EMBASE, MEDLINE)</li> <li>o przedstawiono zakres czasowy wyszukiwania, zastosowane słowa kluczowe/hasła MESH, oraz całą strategię wyszukiwania (jeżeli możliwe)</li> <li>o przegląd systematyczny powinien być uzupełniony o: wyszukiwanie referencji odnalezionych publikacji, dodatkowe dane pozyskane od ekspertów klinicznych, dane odnalezione w innych opracowaniach wtórnych (<i>reviews</i>) lub pozycjach książkowych (<i>textbooks</i>), oraz przegląd „szarej literatury” i doniesień konferencyjnych</li> </ul>	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
4	<p><b>Czy w kryteriach włączenia uwzględniono status publikacji (np. „szara literatura”)?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o przegląd <i>powinien</i> uwzględniać wszystkie prace spełniające kryteria włączenia, niezależnie od statusu ich publikacji (dane opublikowane, szara literatura)</li> <li>o autorzy przeglądu <i>powinni</i> zaznaczyć, że włączali lub wykluczali prace na podstawie statusu ich publikacji lub na podstawie języka publikacji</li> </ul>	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
5	<p><b>Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o przedstawiono informacje na temat liczby badań włączonych i wykluczonych (np. lista, tabela, wykres), z podaniem przyczyn wykluczeń</li> </ul>	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA
6	<p><b>Czy przedstawiono charakterystykę włączonych badań?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o przedstawiono wyjściową charakterystykę chorych, opis interwencji i ocenę punktów końcowych we włączonych badaniach klinicznych</li> <li>o przedstawiono zakresy danych dla wyjściowych charakterystyk chorych łącznie dla wszystkich włączonych badań</li> </ul>	<input type="checkbox"/> TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> NIE MOŻNA OCENIĆ <input type="checkbox"/> NIE MA ZASTOSOWANIA

7

**Czy przeprowadzono ocenę jakości włączonych badań?**

- o jakość włączonych badań klinicznych oceniono za pomocą określonych wcześniej narzędzi, z uwzględnieniem punktów metodologicznych istotnych dla poszczególnych rodzajów badań (np. ocena utajenia alokacji w badaniach RCT)

- TAK
- NIE
- NIE MOŻNA OCENIĆ
- NIE MA ZASTOSOWANIA

8

**Czy ocena jakości wyników badań została uwzględniona we wnioskach przeglądu?**

- o dokonano krytycznej oceny wpływu jakości metodologicznej i naukowej włączonych badań na uzyskane wyniki i formułowane wnioski
- o przedstawiono klarowną ocenę jakości włączonych badań w kontekście formułowanych zaleceń

- TAK
- NIE
- NIE MOŻNA OCENIĆ
- NIE MA ZASTOSOWANIA

9

**Czy zastosowano odpowiednią metodę agregacji danych włączonych badań?**

- o metaanalizę danych poprzedzono oceną homogeniczności danych z włączonych badań klinicznych (np. za pomocą testu chi-kwadrat)
- o w przypadku stwierdzenia heterogeniczności w metaanalizie zastosowano model efektów losowych, przeprowadzono dyskusję na temat możliwości/zasadności agregacji danych

- TAK
- NIE
- NIE MOŻNA OCENIĆ
- NIE MA ZASTOSOWANIA

10

**Czy dokonano oceny ryzyka wystąpienia błędu publikacji?**

- o przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji za pomocą odpowiednich metod statystycznych (np. wykres lejkowy [funnel plot], regresja Eggera)
- o błąd publikacji (*publication bias*) – publikacja badania uzależniona od uzyskanych w nim wyników (większe prawdopodobieństwo publikacji badań wykazujących istotny statystycznie, korzystny efekt ocenianej interwencji, niż badań z negatywnymi wynikami lub niewykazujących istotnego efektu)

- TAK
- NIE
- NIE MOŻNA OCENIĆ
- NIE MA ZASTOSOWANIA

\* należy przydzielić odpowiedź TAK jeżeli w przeglądzie zaznaczono informację o braku możliwości oceny ryzyka błędu publikacji z powodu liczby włączonych badań (< 10)

11

**Czy oceniono możliwość wystąpienia konfliktu interesów?**

- o przedstawiono informacje na temat konfliktu interesów
- o podano informacje o źródłach finansowania przeglądu systematycznego, jak również źródła finansowania włączonych badań klinicznych

- TAK
- NIE
- NIE MOŻNA OCENIĆ
- NIE MA ZASTOSOWANIA

### 3.2. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

#### Badania RCT porównujące QIV z TIV

<b>Pepin 2013</b> (produkt Vaxigrip-Tetra)	Pépin S, Donazzolo Y, Jambrecina A, Salamand C, Saville M. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults. <i>Vaccine</i> . 2013;31(47):5572-5578. doi:10.1016/j.vaccine.2013.08.069.
<b>Choi 2017</b>	Choi WS, Noh JY, Song JY, Cheong HJ, Wie S-H, Lee JS, Lee J, Kim S-W, Jeong HW, Jung S-I, Kim Y-S, Woo HJ, Kim KH, Kim H, Kim WJ. Immunogenicity and safety of a cell culture-derived inactivated quadrivalent influenza vaccine (NBP607-QIV): A randomized, double-blind, multi-center, phase III clinical trial in adults and elderly subjects. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2017;13(7):1653-1660. doi:10.1080/21645515.2017.1297351.
<b>Greenberg 2013</b>	Greenberg DP, Robertson CA, Noss MJ, Blatter MM, Biedenbender R, Decker MD. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared to licensed trivalent inactivated influenza vaccines in adults. <i>Vaccine</i> . 2013;31(5):770-776. doi:10.1016/j.vaccine.2012.11.074.
<b>Greenberg 2017</b>	Greenberg DP, Robertson CA, Talbot HK, Decker MD. Safety and immunogenicity of a quadrivalent influenza vaccine in adults 65 years of age and older. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . July 2017:0. doi:10.1080/21645515.2017.1344375.
<b>Kieninger 2013</b>	Kieninger D, Sheldon E, Lin W-Y, Yu C-J, Bayas JM, Gabor JJ, Esen M, Fernandez Roure JL, Narejos Perez S, Alvarez Sanchez C, Feng Y, Claeys C, Peeters M, Innis BL, Jain V. Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged ≥18 years. <i>BMC Infect Dis</i> . 2013;13:343. doi:10.1186/1471-2334-13-343.
<b>Treanor 2017</b>	Treanor JT, Albano FR, Sawlwin DC, Graves Jones A, Airey J, Formica N, Matassa V, Leong J. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared with two trivalent inactivated influenza vaccines containing alternate B strains in adults: A phase 3, randomized noninferiority study. <i>Vaccine</i> . 2017;35(15):1856-1864. doi:10.1016/j.vaccine.2017.02.066.
<b>plakat Sesay 2016</b> (produkt Vaxigrip-Tetra)	Sesay S, Brzostek J, Meyer I, Donazzolo Y, Leroux-Roels G, Rouzier R, Szymanski H, Toursarkissian N, Vandermeulen C, Kowalska E, Pejcz J, Van Damme P, Salamand P, Pepin S. Immunogenicity and lot-to-lot consistency, study of a quadrivalent influenza vaccine in adult and elderly subjects: a phase III, randomized, double-blind clinical trial. Options for the Control of Influenza IX - 24-28 August 2016, Chicago, USA.

#### Badania RCT porównujące QIV z brakiem szczepienia (placebo)

<b>Govaert 1994</b>	Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. <i>JAMA</i> . 1994;272(21):1661-1665.
<b>Govaert 1994a</b>	Govaert TM, Sprenger MJ, Dinant GJ, Aretz K, Masurel N, Knottnerus JA. Immune response to influenza vaccination of elderly people. A randomized double-blind placebo-controlled trial. <i>Vaccine</i> . 1994;12(13):1185-1189.
<b>Govaert 1993</b>	Govaert TM, Dinant GJ, Aretz K, Masurel N, Sprenger MJ, Knottnerus JA. Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomised double blind placebo controlled trial. <i>BMJ</i> . 1993;307(6910):988-990.

### 3.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Allsup S, Gosney M, Haycox A, Regan M. Cost-benefit evaluation of routine influenza immunisation in people 65-74 years of age. *Health Technol Assess* 2003; 7:iii-x, 1-65.

Allsup S, Haycox A, Regan M, Gosney M. Is influenza vaccination cost effective for healthy people between ages 65 and 74 years? A randomised controlled trial. *Vaccine*. 2004;23(5):639-645.

Nieodpowiednia interwencja – szczepionka trójwalentna vs brak szczepienia (placebo), w populacji osób starszych 65-74 lat), prezentująca wyniki analizy ekonomicznej

Nieodpowiednia interwencja – szczepionka trójwalentna vs brak szczepienia (placebo), w populacji osób starszych 65-74 lat), prezentująca wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa – badanie RCT

doi:10.1016/j.vaccine.2004.07.008.

Allsup SJ, Gosney M, Regan M, Haycox A, Fear S, Johnstone FC. Side effects of influenza vaccination in healthy older people: a randomised single-blind placebo-controlled trial. *Gerontology*. 2001;47(6):311-314.

Allsup SJ, Gosney MA. Anxiety and depression in an older research population and their impact on clinical outcomes in a randomised controlled trial. *Postgrad Med J*. 2002;78(925):674-677.

Dunkle LM, Izikson R, Patriarca P, Goldenthal KL, Muse D, Callahan J, Cox MMJ, PSC12 Study Team. Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2427-2436. doi:10.1056/NEJMoa1608862.

Gaughran F, Walwyn R, Lambkin-Williams R, Whelan P, Chatterton K, Oxford J, Macdonald A, Flu-Effect of Vaccine in Elderly Residents Trial team. Flu: effect of vaccine in elderly care home residents: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(12):1912-1920. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01471.x.

Gravenstein S, Dahal R, Gozalo PL, Davidson HE, Han LF, Taljaard M, Mor V. A cluster randomized controlled trial comparing relative effectiveness of two licensed influenza vaccines in US nursing homes: Design and rationale. *Clin Trials*. 2016;13(3):264-274. doi:10.1177/1740774515625976.

Haber P, Moro PL, Lewis P, Woo EJ, Jankosky C, Cano M. Post-licensure surveillance of quadrivalent inactivated influenza (IIV4) vaccine in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), July 1, 2013-May 31, 2015. *Vaccine*. 2016;34(22):2507-2512. doi:10.1016/j.vaccine.2016.03.048.

Hui SL, Chu LW, Peiris JSM, Chan KH, Chu D, Tsui W. Immune response to influenza vaccination in community-dwelling Chinese elderly persons. *Vaccine*. 2006;24(25):5371-5380. doi:10.1016/j.vaccine.2006.04.032.

Jain VK, Chandrasekaran V, Wang L, Li P, Liu A, Innis BL. A historically-controlled Phase III study in adults to characterize the acceptability of a process change for manufacturing inactivated quadrivalent influenza vaccine. *BMC Infect Dis*. 2014;14:133. doi:10.1186/1471-2334-14-133.

Keitel WA, Atmar RL, Cate TR, Petersen NJ, Greenberg SB, Ruben F, Couch RB. Safety of high doses of influenza vaccine and effect on antibody responses in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2006;166(10):1121-1127. doi:10.1001/archinte.166.10.1121.

Oh Y, Ohta K, Kuno-Sakai H, Kim R, Kimura M. Local and systemic influenza haemagglutinin-specific antibody responses following aerosol and subcutaneous administration of inactivated split influenza vaccine. *Vaccine*. 1992;10(8):506-511.

Nieodpowiednia interwencja – szczepionka trójwalentna vs brak szczepienia (placebo), [redacted] prezentująca wyniki oceny bezpieczeństwa – badanie RCT

Nieodpowiednia interwencja – szczepionka trójwalentna vs brak szczepienia (placebo), [redacted] prezentująca wyniki analizy kosztów-efektywności – badanie RCT

Nieodpowiednia populacja – w badaniu porównywano dwie szczepionki czterowalentne RIV4 (Flublok Quadrivalent, Protein Sciences) i IIV4 (Fluarix Quadrivalent, GlaxoSmithKline) [redacted] porównanie szczepionki rekombinowanej ze szczepionką hodowaną w jajach kurzych

Nieodpowiednia interwencja – szczepionka trójwalentna vs TIV z dodatkową dawką (*booster dose*), [redacted], przebywających w ośrodkach opieki społecznej – badanie RCT

Nieodpowiednia interwencja – szczepionka trójwalentna w standardowej dawce (Fluzone vaccine) vs TIV w wysokiej dawce (Fluzone High-Dose vaccine) [redacted] – badanie RCT

Nieodpowiednia populacja – publikacja prezentuje wyniki postmarketingowego badania celowanego na ocenę bezpieczeństwa szczepionek czterowalentnych oraz trójwalentnych, [redacted]

Nieodpowiednia interwencja – szczepionka trójwalentna (Vaxigrip, Sanofi Pasteur, France) vs placebo, w populacji chińskiej, [redacted] – badanie RCT

Nieodpowiedni rodzaj badania – badanie bez randomizacji – w publikacji opisano wyniki 2 badania bez randomizacji i grupy kontrolnej oceniające QIV i oddzielnie TIV (traktowane jako historyczna kontrola) [redacted]

Nieodpowiednia interwencja – szczepionka trójwalentna vs brak szczepienia (placebo), [redacted], prezentująca wyniki oceny immunogenności i bezpieczeństwa – badanie RCT

Nieodpowiednia populacja – badanie oceniające szczepionkę czterowalentną podawaną donosowo oraz podskórnie w populacji młodych dorosłych ochotników, nie podano wyjściowej charakterystyki włączonej populacji, [redacted]

Praditsuwan R, Assantachai P, Wasi C, Puthavatana P, Kositanont U. The efficacy and effectiveness of influenza vaccination among Thai elderly persons living in the community. *J Med Assoc Thai*. 2005;88(2):256-264.

Regan AK, Tracey L, Gibbs R. Post-marketing surveillance of adverse events following immunization with inactivated quadrivalent and trivalent influenza vaccine in health care providers in Western Australia. *Vaccine*. 2015;33(46):6149-6151.  
doi:10.1016/j.vaccine.2015.10.005.

Rudenko LG, Arden NH, Grigorieva E, Naychin A, Reksin A, Klimov AI, Donina S, Desheva J, Holman RC, DeGuzman A, Cox NJ, Katz JM. Immunogenicity and efficacy of Russian live attenuated and US inactivated influenza vaccines used alone and in combination in nursing home residents. *Vaccine*. 2000;19(2-3):308-318.

Seki Y, Onose A, Sugaya N. Influenza vaccine effectiveness in adults based on the rapid influenza diagnostic test results, during the 2015/16 season. *J Infect Chemother*. 2017;23(9):615-620.  
doi:10.1016/j.jiac.2017.06.004.

Tinoco JC, Pavia-Ruz N, Cruz-Valdez A, Aranza Doniz C, Chandrasekaran V, Dewé W, Liu A, Innis BL, Jain VK. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine in healthy adults aged ≥18 years: a phase III, randomized trial. *Vaccine*. 2014;32(13):1480-1487.  
doi:10.1016/j.vaccine.2014.01.022.

Treanor J, Dumyati G, O'Brien D, Riley MA, Riley G, Erb S, Betts R. Evaluation of cold-adapted, reassortant influenza B virus vaccines in elderly and chronically ill adults. *J Infect Dis*. 1994;169(2):402-407.

Treanor JJ, Betts RF, Smith GE, Anderson EL, Hackett CS, Wilkinson BE, Belshe RB, Powers DC. Evaluation of a recombinant hemagglutinin expressed in insect cells as an influenza vaccine in young and elderly adults. *J Infect Dis*. 1996;173(6):1467-1470.

Tsurudome Y, Kimachi K, Okada Y, Matsuura K, Ooyama Y, Ibaragi K, Kino Y, Ueda K. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in healthy adults: a phase II, open-label, uncontrolled trial in Japan. *Microbiol Immunol*. 2015;59(10):597-604.  
doi:10.1111/1348-0421.12316.

Zerbini CAF, Ribeiro Dos Santos R, Jose Nunes M, Soni J, Li P, Jain VK, Ofori-Anyinam O. Immunogenicity and safety of Southern Hemisphere inactivated quadrivalent influenza vaccine: a Phase III, open-label study of adults in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(1):63-70.  
doi:10.1016/j.bjid.2016.10.003.

Nieodpowiednia interwencja – szczepionka trójwalentna (Vaxigrip, Sanofi Pasteur, France) vs placebo, w populacji tajskiej, [REDACTED] – badanie RCT

Nieodpowiednia populacja – badanie oceniające bezpieczeństwo szczepionki czterowalentnej (Fluarix®Tetra, GlaxoSmithKline) i trójwalentnej (Vaxigrip®, Sanofi-aventis) u osób pracujących w służbie zdrowia w zachodniej Australii, nie podano wyjściowej charakterystyki włączonej populacji, [REDACTED]

Nieodpowiednia populacja – do badania włączano osoby przebywające w domach opieki społecznej z przewlekłymi chorobami (choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca lub choroby płuc o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym); n [REDACTED]

Nieodpowiedni rodzaj badania – badanie bez randomizacji – w publikacji opisano wyniki badania kliniczno-kontrolnego typu TND (*test-negative design*) oceniającego efektywność szczepionki przeciw grypie QIV w japońskiej populacji osób [REDACTED]

Nieodpowiedni rodzaj badania – badanie traktowane jak badanie bez randomizacji – publikacja opisuje wyniki badania RCT porównującego QIV vs TIV w populacji osób dorosłych [REDACTED]

Nieodpowiednia populacja – [REDACTED]

Nieodpowiednia interwencja – szczepionka trójwalentna (Flushield; Wyeth-Ayerst Laboratories, Marietta, PA) vs placebo, [REDACTED]

Nieodpowiednia populacja – badanie oceniające szczepionkę czterowalentną w populacji dorosłych osób w wieku 20 do 64 lat, [REDACTED]

Nieodpowiednia interwencja – badanie prowadzone w Brazylii oceniające szczepionkę QIV (Fluarix Tetra, GSK) zawierającą szczepy wirusów charakterystyczne dla południowej półkuli ziemskiej (WHO wydaje prognozy dotyczące szczepów wirusa grypy sezonowej oddzielnie dla półkuli północnej i południowej)

### 3.4. Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Moa 2016** Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, Turner RM, MacIntyre CR. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Vaccine*. 2016;34(35):4092-4102. doi:10.1016/j.vaccine.2016.06.064.
- McKeage 2013** McKeage K. Inactivated quadrivalent split-virus seasonal influenza vaccine (Fluarix® quadrivalent): a review of its use in the prevention of disease caused by influenza A and B. *Drugs*. 2013;73(14):1587-1594. doi:10.1007/s40265-013-0114-3.

### 3.5. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

- Bekkat-Berkani R, Ray R, Jain VK, Chandrasekaran V, Innis BL. Evidence update: GlaxoSmithKline's inactivated quadrivalent influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(2):201-214. doi:10.1586/14760584.2016.1113878.
- Curran MP, Leroux-Roels I. Inactivated split-virion seasonal influenza vaccine (Fluarix): a review of its use in the prevention of seasonal influenza in adults and the elderly. *Drugs*. 2010;70(12):1519-1543. doi:10.2165/11205020-000000000-00000.
- Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary LA, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 3. Art. No.: CD001269. DOI: 10.1002/14651858.CD001269.pub5.
- Graaf H de, Faust SN. Fluarix quadrivalent vaccine for influenza. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14(8):1055-1063. doi:10.1586/14760584.2015.1057573.
- Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Pietrantonj CD, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *The Lancet*. 2005;366(9492):1165-1174. doi:10.1016/S0140-6736(05)67339-4.
- Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 2. Art. No.: CD004876. DOI: 10.1002/14651858.CD004876.pub3.
- Robertson CA, Tsang P, Landolfi VA, Greenberg DP. Fluzone® Intradermal Quadrivalent Influenza Vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(10):1245-1253. doi:10.1080/14760584.2016.1215246.
- Tisa V, Barberis I, Faccio V, Paganino C, Trucchi C, Martini M, Ansaldi F. Quadrivalent influenza vaccine: a new opportunity to reduce the influenza burden. *J Prev Med Hyg*. 2016;57(1):E28-33.
- Young B, Zhao X, Cook AR, Parry CM, Wilder-Smith A, I-Cheng MC. Do antibody responses to the influenza vaccine persist year-round in the elderly? A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017;35(2):212-221. doi:10.1016/j.vaccine.2016.11.013.
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja jest monografią przedstawiającą uaktualnione dowody odnośnie skuteczności oraz bezpieczeństwa czterowalentnych szczepionek produkowanych przez GSK, nie przedstawiono informacji o procesie wyszukiwania oraz selekcji publikacji źródłowych.
- Nieodpowiednia interwencja – przegląd systematyczny oceniający szczepionkę trójwartentną.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny opisujący ogólnie efektywność szczepionek przeciwko grypie u osób starszych, nie wyróżniono osobno oceny szczepionek czterowalentnych.
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja jest monografią przedstawiającą dowody odnośnie skuteczności oraz bezpieczeństwa czterowalentnej szczepionki Fluarix, produkowanej przez GSK, nie przedstawiono informacji o procesie wyszukiwania ani kryteriach selekcji badań.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny opisujący ogólnie efektywność szczepionek przeciwko grypie u osób starszych, nie wyróżniono osobno oceny szczepionek czterowalentnych.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny opisujący ogólnie efektywność szczepionek przeciwko grypie u osób starszych, nie wyróżniono osobno oceny szczepionek czterowalentnych.
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja jest monografią czterowalentną szczepionkę przeciwko grypie – Fluzone, produkowaną przez Sanofi, nie przedstawiono informacji o procesie wyszukiwania oraz selekcji publikacji źródłowych.
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje ogólnie szczepionki czterowalentne jako nową formułę szczepień, nie przedstawiono informacji odnośnie procesu wyszukiwania publikacji źródłowych.
- Nieodpowiednia interwencja – przegląd systematyczny oceniający szczepionkę trójwartentną.

### 3.6. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 23 sierpnia 2017 r.

Tabela 49. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	quadrivalent[all]	2016
2	influenza vaccine[all]	28494
3	influenza vaccination[all]	6768
4	(antiinfluenza[all] OR anti-influenza[all]) AND vaccination[all]	355
5	(inactivated[all] OR split-virion[all])	56914
6	(#2 OR #3 OR #4)	29560
7	(#1 AND #5 AND #6)	93
8	[REDACTED]	349295
9	[REDACTED]	9382
10	(#8 OR #9)	354570
11	(#6 AND #10)	1879
12	randomized controlled trial[pt]	440725
13	random allocation[mh]	91299
14	random*[tiab]	923832
15	controlled[tiab]	628727
16	(#12 OR #13 OR #14 OR #15)	1449405
17	(#11 AND #16)	399
18	(#7 OR #17)	486

Tabela 50. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	quadrivalent AND [embase]/lim	1931
2	'influenza vaccine'/exp AND [embase]/lim	25864
3	'influenza vaccination'/exp AND [embase]/lim	13770



Nr	Kwerendy	Liczba trafień
4	(antiinfluenza OR 'anti influenza') AND vaccination AND [embase]/lim	408
5	(inactivated OR 'split virion') AND [embase]/lim	54479
6	#2 OR #3 OR #4	29482
7	#1 AND #5 AND #6	118
8	[REDACTED]	225650
9	[REDACTED]	9257
10	#8 OR #9	230096
11	#6 AND #10	1920
12	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	363241
13	randomization:de AND [embase]/lim	47538
14	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1020379
15	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	664989
16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	1455503
17	#11 AND #16	404
18	#7 OR #17	517

Tabela 51. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	quadrivalent*	317
2	influenza vaccine*	2280
3	influenza vaccination*	2024
4	(antiinfluenza or anti-influenza) and vaccination*	58
5	inactivated or split-virion*	2062
6	#2 or #3 or #4*	2600
7	#1 and #5 and #6*	38
8	[REDACTED]	25531
9	[REDACTED]	1125
10	#8 or #9 in Trials	26004
11	#6 and #10 in Trials	371

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
12	#7 or #11	402

\* in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments.

### 3.7. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

Tabela 52. Charakterystyka (critical appraisal) badania Pepin 2013.

Pepin 2013 (EudraCT: 2011-001976-21)	
Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie z randomizacją, trójramienne, w układzie równoległym, III fazy.
<b>Zaślepienie</b>	podwójne
<b>Skala Jadad</b>	5 (R2; B2; W1)
<b>Liczba ośrodków</b>	18 ośrodków (14 we Francji i 4 w Niemczech)
<b>Okres obserwacji</b>	<p>• pobrano próbki krwi przed szczepieniem (dzień 0), a następnie w 21. dniu po szczepieniu</p> <p>• objawy ogólne i miejscowe oceniane po 7 dniach od szczepienia</p> <p>• zdarzenia niepożądane oceniane do 21 dni po szczepieniu</p> <p>• zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie), mające szczególne znaczenie, oceniane do 6 miesięcy po szczepieniu</p>
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	<p>Zaplanowano próbę liczącą 1568 uczestników, w tym 784 &gt; 60 r.ż. Taka liczebność zapewniłaby 96% moc wykrycia pierwotnych celów dla wszystkich trzech szczepów, zakładając jednostronny poziom <math>\alpha = 2,5\%</math>. Założono, że całkowita liczebność grupy, która otrzyma szczepionkę czterowalentną powinna wynieść 1120, aby zapewnić 95% prawdopodobieństwo zaobserwowania zdarzeń niepożądanych o częstości występowania 0,27%.</p> <p>Do badania zakwalifikowano 1568 osób, a ostatecznie 1557 ukończyło badanie zgodnie z protokołem.</p>
<b>Analiza statystyczna</b>	<p>• weryfikowano hipotezę <i>non-inferiority</i> domięśniowych szczepionek czterowalentnych w odniesieniu do szczepień trójwalentnych, u osób, które ukończyły badanie zgodnie z protokołem. Hipoteza dla QIV została spełniona jeśli 95% CI dla GMT &gt; 0,667 dla każdego szczepu</p> <p>• w badaniu analizowano hipotezę wyższości (<i>superiority</i>) immunogenności szczepionek dla szczepu B nad szczepionką trójwalentną, która była oceniana u wszystkich zaszczepionych uczestników posiadających wynik badania krwi po szczepieniu. Hipoteza była spełniona, gdy 95% CI dla GMT &gt; 1 dla każdego szczepu B w grupach wiekowych</p> <p>• dla każdego z czterech szczepów przeprowadzono statystyczną analizę <i>non-inferiority</i> i <i>superiority</i> używając dwustronnego 95% przedziału ufności (CI – z ang. <i>confidence interval</i>) dla GMT (średnia geometryczna miana przeciwciał - z ang. <i>geometric mean titres</i>). Porównanie stratyfikowane pod względem wieku wyróżniając dwie grupy: 18-60 i &gt;60 lat</p> <p>• analiza bezpieczeństwa dotyczyła wszystkich uczestników, którzy otrzymali szczepienie czterowalentne lub kontrolne (połączone grupy TIV)</p> <p>• immunogenność była oceniona u wszystkich osób, które zostały poddane randomizacji i otrzymały szczepienie, posiadały ważne wyniki badań serologicznych po szczepieniu i ukończyły badanie zgodnie z protokołem</p>
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Główne (pierwszorzędowe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wskaźnik GMTR</b> – stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał po i przed szczepieniem. EMA zaleca, aby &gt; 60 r.ż. SPR wynosił &gt; 2</li> <li>• <b>wskaźnik seroprotekcji (SPR</b> – z ang. <i>seroprotection rate</i>) – odsetek uczestników z mianem <math>\geq 40</math>. EMA zaleca, aby wartość SPR u osób &gt; 60 r.ż. wynosiła &gt; 60%</li> </ul>

**Pepin 2013 (EudraCT: 2011-001976-21)**

- **wskaźnik serokonwersji (SCR – z ang. seroconversion rate)** – odsetek osób z mianem przed szczepieniem < 10 i po szczepieniu ≥ 40 lub przed szczepieniem ≥ 10 i po szczepieniu ≥ 4-krotny wzrost miana. EMA zaleca, aby wartość SCR u osób > 60 r.ż. wynosiła > 30%

**Dodatkowe (drugorzędowe):**

- profil bezpieczeństwa (objawy ogólne i miejscowe szczepienia)
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs – z ang. serious adverse events)

**Interwencja i komparatory**

- **VaxigripTetra, czterowalentna inaktywowana szczepionka [QIV]** – zawierająca szczepy:
  - A/California/07/2009 (H1N1)
  - A/Victoria/210/2009 (H3N2)
  - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)
  - B/Florida/04/2006 (linia Yamagata)
- **Vaxigrip® (Sanofi Pasteur), trójwalentna inaktywowana szczepionka zarejestrowana [TIV-Vic]** – zawierająca szczepy (skład na sezon 2010-2011):
  - A/California/07/2009 (H1N1)
  - A/Victoria/210/2009 (H3N2)
  - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)
- **Trójwalentna inaktywowana szczepionka specjalnie przygotowana do badania jako produkt eksperymentalny, z alternatywnym szczepem B [TIV-Yam]** – zawierająca szczepy (skład na sezon 2008/2009):
  - A/California/07/2009 (H1N1)
  - A/Victoria/210/2009 (H3N2)
  - B/Florida/04/2006 (linia Yamagata)

Szczepionka zawierała 15µg hemaglutyniny każdego szczepu inaktywowanych, rozszczepionych wirionów. Uczestnicy otrzymali pojedynczy zastrzyk domięśniowy w dawce 0,5 ml.

**Populacja**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia								
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 18 lat</li> <li>• osoby, które w poprzednim sezonie nie otrzymały sezonowego szczepienia przeciwko grypie (na przetomie 2011/2012 na półkuli północnej)</li> <li>• otrzymanie innego szczepienia w ciągu czterech tygodni przed przystąpieniem do badania</li> <li>• nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki</li> <li>• ciężkie AEs z powodu wcześniejszego szczepienia przeciwko grypie</li> <li>• rozpoznanie lub podejrzenie wrodzonego lub nabytego niedoboru odporności</li> <li>• leczenie immunosupresyjne w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania</li> <li>• długotrwała systemowa terapia glikokortykosteroidami przez minimum 2 tygodnie w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do próby</li> <li>• otrzymywanie immunoglobulin, transfuzja krwi lub produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy.</li> <li>• umiarkowana lub ciężka choroba / zakażenie lub temperatura ciała ≥ 38.0 °C</li> <li>• ciąża, karmienie piersią lub wiek rozrodczy przy braku skutecznej antykoncepcji</li> </ul>								
Charakterystyka populacji	Płeć męska n (%)	Wiek > 60 lat, n (%)	Szczepienie przeciwko grypie, n (%)			Narodowość			
			2010/2011	2009/2010	2008/2009	Biała	Czarna	Azjatycka	Inna
<b>QIV (N = 1112<sup>x</sup>)</b>	457 (41,1)	556 (50)	416 (37,4)	375 (33,7)	318 (28,6)	1097 (98,7)	4 (0,4)	7 (0,6)	3 (0,3)

**Pepin 2013 (EudraCT: 2011-001976-21)**

<b>TIV-Vic (N = 226)</b>	108 (47,8)	113 (50)	92 (40,7)	86 (38,1)	78 (34,5)	224 (99,1)	2 (0,9)	0 (0)	0 (0)
<b>TIV-Yam (N = 223)</b>	84 (37,7)	113 (50,7)	89 (39,9)	76 (34,1)	68 (30,5)	219 (98,2)	2 (0,9)	1 (0,4)	1 (0,4)

× liczebność grupy QIV wynosiła 1116, charakterystykę tej populacji przedstawiono na grupie 1112 osób. W publikacji nie został wyjaśniony brak uwzględnienia 4 uczestników badania.

**Wyjściowe różnice między grupami**

Według autorów badania grupy uczestników były do siebie podobne pod względem podstawowych cech klinicznych i historii szczepień na grypę.

**Liczba chorych (%):**

	Otrzymanie szczepienia	Ukończenie badania	Analiza immunogenności	Analiza bezpieczeństwa
<b>QIV</b>	1116	1108 <sup>£</sup> (99,3%*)	1116 (100%)	1116 (100%)
<b>TIV-Vic</b>	226	226 (100%)	226 (100%)	226 (100%)
<b>TIV-Yam</b>	223	223 (100%)	223 (100%)	223 (100%)
<b>łącznie</b>	1565 <sup>π</sup>	1557 (99,5%*)	1565 (100%)	1565 (100%)

\* obliczone na podstawie dostępnych danych.

£ uczestnicy, którzy odeszli z badania przed ukończeniem: 1 z powodu złamanego nadgarstka, 2 dobrowolnie, 5 z powodu naruszenia zasad protokołu

π do badania zakwalifikowano 1568 osób, ale trzy osoby przerwały badanie przed otrzymaniem szczepionki;

**Wyniki**

**Analiza immunogenności, kryteria EMA dla grupy QIV, > 60 r.ż., QIV vs TIV-Vic vs TIV-Yam:**

**A/H1N1:**

- **SPR po szczepieniu (21. dzień) % (95% CI):** 90,1 (87,3; 92,4) vs 89,4 (82,2; 94,4) vs 91,0 (84,1; 95,6)
- **GMT (95% CI):** 7,7 (95% CI: 6,8; 8,7) vs 6,78 (5,07; 9,07) vs 7,85 (6,04; 10,2)
- **SCR % (95% CI):** 59,2 (55,0; 63,3) vs 54,9 (45,2; 64,2) vs 68,5 (59,0; 77,0)

**A/H3N2:**

- **SPR po szczepieniu (21. dzień) % (95% CI):** 93,7 (91,3; 95,6) vs 95,6 (90,0; 98,5) vs 93,8 (87,5; 97,5)
- **GMT (95% CI):** 6,8 (6,0; 7,7) vs 8,99 (6,56; 12,3) vs 8,38 (6,11; 11,5)
- **SCR % (95% CI):** 56,6 (52,4; 60,8) vs 62,8 (53,2; 71,7) vs 61,6 (51,9; 70,6)

**B/Brisbane:**

- **SPR po szczepieniu (21. dzień) % (95% CI):** 97,5 (95,8; 98,6) vs 96,5 (91,2; 99,0) vs 92,0 (85,3; 96,3)
- **GMT (95% CI):** 4,8 (4,3; 5,4) vs 4,96 (3,65; 6,74) vs 2,22 (1,83; 2,69)
- **SCR % (95% CI):** 46,1 (41,9; 50,4) vs 42,5 (33,2; 52,1) vs 25,9 (18,1; 35,0)

**B/Florida:**

- **SPR po szczepieniu (21. dzień) % (95% CI):** 99,8 (99,0; 100,0) vs 91,2 (84,3; 95,7) vs 100,0 (96,8; 100,0)
- **GMT (95% CI):** 7,2 (6,4; 8,1) vs 2,18 (1,79; 2,65) vs 6,95 (5,12; 9,43)
- **SCR % (95% CI):** 61,2 (57,0; 65,3) vs 23,9 (16,4; 32,8) vs 56,8 (47,0; 66,1)

**Bezpieczeństwo, grupy QIV vs TIV<sup>£</sup>, > 60 r.ż.:**

- objawy ogólne (%):
  - **gorączka:** 1,3 vs 1,3
  - **ból głowy:** 16,6 vs 13,5
  - **ogólne złe samopoczucie:** 8,2 vs 8
  - **ból mięśni:** 16,4 vs 10,7
  - **dreszcze:** 5,1 vs 7,2
- objawy miejscowe (%):

**Pepin 2013 (EudraCT: 2011-001976-21)**

- **ból:** 30,0 vs 24,9
- **rumień:** 6,6 vs 6,3
- **obrzęk:** 4,1 vs 2,6
- **stwardnienie:** 3,7 vs 1,7
- **siniak:** 0,9 vs 0,3

€ analiza bezpieczeństwa przedstawiona dla grupy, która otrzymała QIV i szczepienie kontrolne (połączone grupy TIV);

**Uwagi**

- randomizacja blokowa w stosunku 5:1:1. Uczestnicy byli stratyfikowani pod względem wieku i przyporządkowani do interwencji poprzez system IVRS
- badanie było częściowo zaślepienie. Podwójne zaślepienie dotyczyło wszystkich uczestników otrzymujących QIV i szczepionkę TIV Victoria, natomiast osoby otrzymujące TIV Yamagata nie byli zaślepieni
- ramy czasowe badania: rozpoczęcie: 21 październik 2011, zakończenie: 11 czerwiec 2012

Tabela 2. Charakterystyka (critical appraisal) badania Kieninger 2013.

Kieninger 2013 (NCT01204671)	
Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie z randomizacją, trójramienne, w układzie równomiernym, III fazy
<b>Zaślepienie</b>	częściowe
<b>Skala Jadad</b>	4 (R2; B1; W1)
<b>Liczba ośrodków</b>	Wieloośrodkowe (Niemcy, Rumunia, Hiszpania, Korea, Tajwan)
<b>Okres obserwacji</b>	<p>Wieloośrodkowe (Niemcy, Rumunia, Hiszpania, Korea, Tajwan)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uczestnicy w grupie QIV i TIV-Vic byli obserwowani przez 6 miesięcy. Obserwację w grupie TIV-Yam ukończono w 21. dniu badania</li> <li>• obserwacja uczestników pod kątem bezpieczeństwa do 7 dni po szczepieniu</li> <li>• próbki krwi analizowane przed szczepieniem (dzień 0) i 21. dnia po szczepieniu</li> </ul>
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	<p>W celu przeprowadzenia oceny immunogenności z przynajmniej 90% mocą szacowano wielkość subkohort na 570 uczestników poddanych ocenie. Oszacowano, że próba docelowa osobników otrzymujących partię QIV i TIV-Vic powinna wynieść po 1000 w każdej z grup. Całkowitą wielkość próby oszacowano na 4600, gdzie 3000 osobników powinno znaleźć się w grupie QIV, co pozwoliłoby na wykrycie zdarzeń niepożądanych pojawiających się z częstością 0,1%.</p> <p>Ostatecznie do badania przystąpiło 4656 osób w tym 3036 w grupie QIV. Wielkość subkohort analizowanych pod kątem immunogenności wynosiła odpowiednio 1809 w grupie QIV, 608 w grupie TIV-Vic, 534 w grupie TIV-Yam.</p>
<b>Analiza statystyczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• weryfikowano hipotezę <i>non-inferiority</i> odpowiedzi immunologicznej szczepionki czterowalentnej [QIV] nad trójwalentną [TIV]. Oceniano hipotezę <i>superiority</i> odpowiedzi klinicznej QIV nad TIV dla odmiennych linii szczepów B</li> <li>• hipoteza <i>non-inferiority</i> QIV vs TIV była potwierdzona jeżeli: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>GMTR<sub>TIV/QIV</sub></b>: górna granica dwustronnego 95% CI (z ang. <i>confidence interval</i>) nie przekroczyła 1,5</li> <li>○ <b>SCR<sub>TIV-QIV</sub></b>: górna granica dwustronnego 95% CI nie przekroczyła 10</li> </ul> </li> <li>• hipoteza <i>superiority</i> QIV vs TIV dla odmiennych linii szczepów B była potwierdzona jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>GMTR<sub>QIV/TIV-Vic</sub></b> i <b>GMTR<sub>QIV/TIV-Yam</sub></b>: dolna granica dwustronnego 95% CI była większa niż 1</li> </ul> </li> </ul>

## Kieninger 2013 (NCT01204671)

<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>SCR<sub>QIV-TIV-Vic</sub> lub SCR<sub>TIV-Yam</sub></b>: dolna granica dla dwustronnego 95% CI była większa niż 0</li> <li>• analiza skuteczności została przeprowadzona wśród osobników grupy PP (z ang. <i>per-protocol</i>)</li> <li>• analiza bezpieczeństwa przeprowadzona wśród uczestników, którzy otrzymali szczepienie</li> </ul> <p><b>Główne (pierwszorzędowe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>GMT</b> – średnia geometryczna miana przeciwciał (z ang. <i>geometric mean titer</i>) – określana na podstawie testu zahamowania hemaglutynacji przy użyciu przeciwciał skierowanych przeciwko poszczególnym szczepom wirusa (<i>clinicaltrials.gov</i>)</li> <li>• <b>SCR</b> – wskaźnik serokonwersji (z ang. <i>seroconversion rate</i>) – odsetek osobników, u których stwierdzono miano przeciwciał przed szczepieniem na poziomie <math>&lt; 1:10</math> i <math>\geq 1:40</math> po szczepieniu lub <math>\geq 1:10</math> przed szczepieniem i czterokrotnym wzrostem miana po szczepieniu</li> <li>• <b>SPR</b> – wskaźnik seroprotekcji (z ang. <i>seroprotection rate</i>) – odsetek osobników, u których stwierdzono miano przeciwciał <math>\geq</math> referencyjnej wartości odcięcia wynoszącej 1:10</li> <li>• <b>SCF</b> – czynnik serokonwersji (z ang. <i>seroconversion factor</i>) – średnia geometryczna odwrotności mian wskaźników przed szczepieniem i po szczepieniu</li> </ul> <p><b>Dodatkowe (drugorzędowe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dowolne zdarzenia niepożądane (z ang. <i>unsolicited adverse events</i>) – pojawiające się w ciągu 7 dni po szczepieniu, w miejscu wkłucia np. bóle, zaczerwienienie i obrzęk lub ogólne np. zmęczenie, gorączka, objawy żołądkowo-jelitowe, ból mięśni, dreszcze</li> <li>• wcześniej wytypowane zdarzenia niepożądane (z ang. <i>solicited adverse events</i>) – pojawiające się w ciągu 21-dni po szczepieniu</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs - z ang. <i>severe adverse events</i>) – oceniane w ciągu 6 miesięcy po szczepieniu w grupie QIV i TIV-Vic i po 21 dniach w grupie TIV-Yam</li> <li>• zdarzenia niepożądane wymagające pomocy medycznej (MAEs - z ang. <i>medically-attended adverse events</i>) – oceniane w ciągu 6 miesięcy po szczepieniu w grupie QIV i TIV-Vic i po 21 dniach w grupie TIV-Yam</li> </ul>
-----------------------	--

## Interwencja i komparatory

- **Czterowalentna inaktywowana szczepionka [QIV], specjalnie przygotowana do badania jako produkt eksperymentalny, produkt GlaxoSmithKline** – zawierająca szczepy:
  - A/California/7/2009 [H1N1]
  - A/Victoria/210/2009 [H3N2] (szczep podobny do A/Perth/16/2009)
  - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)
  - B/Brisbane/3/2007 (linia Yamagata) (szczep podobny do B/Florida/4/2006)
- **Trójwalentna inaktywowana szczepionka zarejestrowana [TIV-Vic], Fluarix™(GlaxoSmithKline)** – zawierająca szczepy (skład na sezon 2010-2011):
  - A/California/7/2009 [H1N1]
  - A/Victoria/210/2009 [H3N2]
  - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)
- **Trójwalentna inaktywowana szczepionka zarejestrowana (TIV-Yam), produkt GlaxoSmithKline** – zawierająca szczepy (skład na sezon 2008-2009):
  - A/California/7/2009 [H1N1]
  - A/Victoria/210/2009 [H3N2]
  - B/Brisbane/3/2007 (linia Yamagata)

Szczepionki zawierały 15 µg hemaglutyniny i były podawane w dawkach 0,5 ml. Uczestnicy otrzymywali pojedynczy zastrzyk w mięsień naramienny ręki niedominującej.

**Kieninger 2013 (NCT01204671)**
**Populacja**
**Kryteria włączenia**

- wiek  $\geq 18$  lat
- dobry stan zdrowia, brak istotnych chorób płuc, sercowo-naczyniowych, nerek lub wątroby

**Kryteria wykluczenia**

- otrzymanie szczepionki przeciwko grypie do 6 miesięcy lub jakiegokolwiek produktu badawczego w ciągu 30 dni przed szczepieniem w badaniu
- zespół Guillain Barre'ego w wywiadzie
- nadwrażliwość na wcześniejsze dawki szczepionki przeciwko grypie lub jej składniki
- przyjmowanie immunosupresji, immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed szczepieniem

Charakterystyka populacji	Płeć męska n (%)	Wiek > 65 lat średnia (SD, mediana) <sup>#</sup>	Rasa biała n (%) <sup>*</sup>	Wcześniejsze szczepienie przeciwko grypie n (%) <sup>&amp;</sup>	Choroby współistniejące, n (%)				
					Sercowo-naczyniowe <sup>^</sup>	Cukrzyca	Rak	Naczyni mózgowych	Przewlekłe płuc/wątroby/nerek
<b>QIV</b> N = 3036	1291 (42,5)	72,3 (5,45, 71)	2100 (69,2%)	2395 (78,9)	533 (17,56)	457 (15,05)	117 (3,85)	76 (2,5)	293 (9,65)/ 60 (1,98)/ 43 (1,42)
<b>TIV-Vic</b> N = 1010	462 (45,7)	72,5 (5,53, 71)	706 (69,9%)	788 (78)	153 (15,15)	129 (12,77)	39 (3,86)	17 (1,68)	104 (10,30)/ 23 (2,28)/ 11 (1,09)
<b>TIV-Yam</b> N = 610	267 (43,8)	72,4 (5,39, 72)	418 (68,5%)	483 (79,2)	106 (17,38)	89 (14,59)	26 (4,26)	13 (2,13)	57 (9,34)/ 13 (2,13)/ 6 (0,98)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> nie brano pod uwagę nadciśnienia tętniczego;

<sup>#</sup> średnia, SD i mediana wieku osób w podgrupie  $\geq 65$  lat;

<sup>&</sup> sezonowe szczepienie przeciwko grypie przynajmniej raz w ciągu trzech ostatnich sezonów.

**Wyjściowe różnice między grupami**

Według autorów badania grupy uczestników były zbalansowane pod względem cech klinicznych i demograficznych.

**Liczba chorych (%):**

	Zakwalifikowanie	Otrzymanie szczepienia	Analiza immunogenności zgodnie z protokołem <sup>*</sup>	Analiza immunogenności w podgrupach zgodnie z protokołem <sup>§</sup>	Zakończenie badania
<b>QIV</b>	-	3036 (100%)	2971 (97,9%)	1809 (59,6%)	-
<b>TIV-Vic</b>	-	1010 (100%)	991 (98,1%)	608 (60,2%)	-
<b>TIV-Yam</b>	-	610 (100%)	594 (97,4%)	534 (87,5%)	-
<b>łącznie</b>	4659 <sup>^</sup>	4656 (100%)	4556 (97,9%)	2951 (63,4%)	4597 (98,7%) <sup>#</sup>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> osoby włączone do badania;

<sup>§</sup> poszczególne szczepy wirusa tworzyły sub-kohorty;

<sup>#</sup> w tym 22 uczestników utraconych z obserwacji (*lost to follow-up*).



**Kieninger 2013 (NCT01204671)**

**Wyniki**

**Analiza immunogenności, ≥ 65 r.ż., QIV vs TIV-Vic vs TIV-Yam:**

**A/H1N1:**

- **GMT:** 140,7 vs 157,8 vs 161,4
- **SCR (%):** 71,3 vs 74,5 vs 77,7
- **SPR (%):** 86,7 vs 87,7 vs 89,8

**A/H3N2:**

- **GMT:** 278,9 vs 266,5 vs 342,5
- **SCR (%):** 66,1 vs 60,6 vs 66,1
- **SPR (%):** 95 vs 93,7 vs 95,9

**B/Victoria:**

- **GMT:** 342,5 vs 327,2 vs 260,5
- **SCR (%):** 48,2 vs 45,4 vs 43,4
- **SPR (%):** 96,9 vs 96 vs 93,6

**B/Yamagata:**

- **GMT:** 471,3 vs 350,4 vs 516,3
- **SCR (%):** 57 vs 41,8 vs 57
- **SPR (%):** 96,5 vs 95,6 vs 97,4

**Uwagi**

- alokacja uczestników do poszczególnych grup została przeprowadzona przy użyciu systemu internetowego. Członkowie badania zostali równomiernie przydzieleni do grup wiekowych 18-64 i ≥ 65 lat
- randomizacja uczestników w stosunku 5:5:5:3 do otrzymania QIV partii 1, 2 lub 3, TIV-Vic lub TIV-Yam
- procedura minimalizacji została wykorzystana dla ośrodka oraz obecności szczepienia w poprzednim sezonie
- badanie częściowo zaślepienie. Personel i uczestnicy badania byli zaślepieni na informację o alokacji do grupy QIV lub TIV-Vic, ale przydzielenie do grupy TIV-Yam było jawne
- analiza bezpieczeństwa nie została przeprowadzona ze stratyfikacją dla grupy ≥ 65 r.ż., dlatego wyniki nie zostały przedstawione powyżej
- badanie przeprowadzone między październikiem 2010 a czerwcem 2011

*Tabela 3. Charakterystyka (critical appraisal) badania Greenberg 2013.*

**Greenberg 2013 (NCT00988143)**

**Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie z randomizacją, trójramienne, w układzie równoległym, II fazy		
<b>Zaślepienie</b>	brak		
<b>Skala Jadad</b>	3 (R2; B0; W1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	3 (USA)	<b>Sponsor</b>	Sanofi Pasteur
<b>Okres obserwacji</b>	21-28 dni po szczepieniu		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Założono, że do badania zostanie włączonych 570 chorych (po 190 w każdej z grup), co umożliwi przetestowanie hipotezy głównej z odpowiednią mocą statystyczną w oparciu o kryteria głównych punktów końcowych, z oczekiwaną odpowiedzią serologiczną, a także uwzględnienie		

**Greenberg 2013 (NCT00988143)**

<b>Analiza statystyczna</b>	<p>niem utraty chorych z badania na poziomie 11%. Stwierdzono, że włączenie 504 chorych (po 168 w każdej z grup) do próby umożliwi przetestowanie hipotezy głównej z mocą statystyczną na poziomie 80,2%.</p> <p>W badaniu testowano hipotezę równoważności (<i>non-inferiority</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• która była wykazana dla QIV, jeśli dolny przedział CI stosunku <math>GMT_{QIV}/GMT_{TIV-Yam}</math> i <math>GMT_{QIV}/GMT_{TIV-Vic}</math> wynosił <math>&gt; 0,66</math> dla szczepów B/Brisbane i B/Florida</li> <li>• która była wykazana dla QIV, jeśli dolny przedział CI stosunku <math>GMT_{QIV}/GMT_{spulowane\ TIV-Yam\ i\ TIV-Vic}</math> wynosił <math>&gt; 0,66</math> dla szczepów H1N1 i H3N2</li> </ul> <p>Nie podano informacji na temat progu istotności statystycznej.</p> <p>Informacje pozyskane w trakcie obserwacji były analizowane bez imputacji brakujących danych.</p>
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Główne (pierwszorzędowe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wskaźnik GMTs</b> – średnia geometryczna mian przeciwciał przed i po szczepieniu</li> <li>• <b>wskaźnik GMTRs</b> – stosunek indywidualnych średnich geometrycznych mian przeciwciał po i przed szczepieniem</li> <li>• <b>wskaźnik seroprotekcji</b> – odsetek uczestników z mianem <math>\geq 40</math></li> <li>• <b>wskaźnik serokonwersji</b> – odsetek osób z mianem przeciwciał przed szczepieniem <math>&lt; 10</math> i po szczepieniu <math>\geq 40</math> lub przed szczepieniem <math>\geq 10</math> i po szczepieniu <math>\geq 4</math>-krotny wzrost miana przeciwciał</li> </ul> <p><b>Dodatkowe (drugorzędowe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena bezpieczeństwa</li> </ul>

**Interwencja i komparatory**

- **Czterowalentna inaktywowana szczepionka [QIV] produkt Sanofi Pasteur** – zawierająca szczepy:
  - A/Brisbane/59/2007 [H1N1]
  - A/Uruguay/716/2007 [H3N2; podobny do A/Brisbane/10/2007]
  - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)
  - B/Florida/04/2006 (linia Yamagata).
- **Trójwalentna inaktywowana szczepionka zarejestrowana [TIV-Vic]** – zawierająca szczepy (skład na sezon 2008-2009):
  - A/Brisbane/59/2007 [H1N1]
  - A/Uruguay/716/2007 [H3N2]
  - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)
- **Trójwalentna inaktywowana szczepionka zarejestrowana [TIV-Yam]** – zawierająca szczepy (skład na sezon 2009-2010):
  - A/Brisbane/59/2007 [H1N1]
  - A/Uruguay/716/2007 [H3N2]
  - B/Florida/04/2006 (linia Yamagata)

Każda szczepionka zawierała 15 µg hemaglutyniny każdego szczepu; uczestnicy otrzymali pojedynczy zastrzyk w mięsień naramienny w dawce 0,5 ml z wykorzystaniem igieł o długości dopasowanej do wzrostu i wagi danej osoby; szczepionki były produkowane przez Sanofi Pasteur.

Populacja	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• osoby w dobrym stanie zdrowia</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ciąża lub karmienie piersią</li> <li>• alergia na jajka, białka kurze i inne składowe szczepionki</li> <li>• poważne reakcje po podaniu szczepionki przeciw grypie</li> <li>• potwierdzona grypa lub szczepienie przeciw grypie w ciągu 6 miesięcy poprzedzających</li> </ul>

**Greenberg 2013 (NCT00988143)**

Charakterystyka populacji <sup>x</sup>	włączenie do badania			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schorzenie dotyczące układu immunologicznego lub terapia immunosupresyjna w ciągu 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania</li> <li>• zespół Guillaina-Barrégo w wywiadzie</li> <li>• ostre schorzenie z lub bez gorączki w ciągu 72 godzin poprzedzających włączenie do badania</li> <li>• otrzymanie jakiegokolwiek szczepionki w ciągu 14 dni przed włączeniem</li> <li>• transfuzja krwi lub otrzymanie produktów krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania</li> </ul>			
	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Rasa kaukaska (%)	Liczba chorych w wieku > 61 lat (%)
<b>QIV (N = 190)</b>	60 (32%)	56,7 (17,2)	173 (91%)	96 (51%)
<b>TIV-Vic (N = 190)</b>	61 (32%)	56,7 (17,2%)	165 (87%)	95 (50%)
<b>TIV-Yam (N = 190)</b>	66 (35%)	54,9 (17,5)	166 (87%)	95 (50%)

Wyjściowe różnice między grupami	Wyjściowe charakterystyki demograficzne były zbliżone między wyróżnionymi grupami.			
Liczba chorych (%):	Otrzymanie szczepienia	Ukończenie badania	Analiza skuteczności (populacja PP) <sup>*</sup>	Analiza bezpieczeństwa
<b>QIV</b>	190	190 (100%)	189 (99%)	190 (100%)
<b>TIV-Vic</b>	190	190 (100%)	187 (98%)	190 (100%)
<b>TIV-Yam</b>	190	190 (100%)	188 (99%)	190 (100%)
<b>łącznie</b>	570	570 (100%)	564 (98,9%)	570 (100%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
W grupie QIV 1 chory nie miał wiarygodnych wyników oceny serologicznej, w grupie TIV-Vic 1 chory nie miał wiarygodnych wyników oceny serologicznej, a dla 2 osób nie były dostępne próbki krwi do oceny po szczepieniu, a w grupie TIV-Yam dla jednego chorego nie były dostępne próbki krwi do oceny po szczepieniu, a 1 uczestnik otrzymał terapię zabronioną protokołem.

**Wyniki**

**Skuteczność kliniczna, QIV vs TIV-Vic vs TIV-Yam, populacja chorych w wieku ≥ 61 lat (odpowiednio 96 vs 94 vs 94):**

- **H1N1:**
  - **GMT (95% CI):** 118 (95,2; 147) vs 84,5 (68,9; 104) vs 97,6 (77,3; 123)
  - **GMTR (95% CI):** 5,0 (4,0; 6,3) vs 2,9 (2,3; 3,5) vs 3,2 (2,6; 4,1)
  - **Wskaźnik seroprotekcji, n (%):** 85 (89%) vs 79 (84%) vs 80 (85%)
  - **Wskaźnik serokonwersji, n (%):** 56 (58%) vs 39 (42%) vs 38 (41%)
- **H3N2:**
  - **GMT (95% CI):** 305 (231; 404) vs 213 (167; 271) vs 271 (205; 358)
  - **GMTR (95% CI):** 5,7 (4,3; 7,5) vs 5,2 (4,0; 6,8) vs 7,3 (5,5; 9,8)
  - **Wskaźnik seroprotekcji, n (%):** 90 (94%) vs 90 (96%) vs 87 (94%)
  - **Wskaźnik serokonwersji, n (%):** 56 (58%) vs 57 (61%) vs 49 (53%)
- **B/Brisbane:**

**Greenberg 2013 (NCT00988143)**

- GMT (95% CI): 78,3 (63,1; 97,2) vs 82,4 (66,3; 102) vs 40,9 (32,9; 50,9)
- GMTR (95% CI): 3,4 (2,8; 4,2) vs 2,8 (2,3; 3,4) vs 1,6 (1,4; 1,8)
- Wskaźnik seroprotekcji, n (%): 78 (81%) vs 79 (84%) vs 56 (60%)
- Wskaźnik serokonwersji, n (%): 45 (47%) vs 38 (41%) vs 10 (11%)
- B/Florida:
  - GMT (95% CI): 115 (93,5; 142) vs 54,5 (43,2; 68,8) vs 101 (82,4; 125)
  - GMTR (95% CI): 4,1 (3,3; 5,1) vs 1,8 (1,5; 2,1) vs 2,6 (2,2; 3,2)
  - Wskaźnik seroprotekcji, n (%): 86 (90%) vs 67 (71%) vs 83 (88%)
  - Wskaźnik serokonwersji, n (%): 54 (56%) vs 16 (17%) vs 31 (33%)

W badaniu wykazano równoważność między QIV a TIV dla wszystkich analizowanych szczepów – stosunek QIV/TIV GMTR (95% CI) wyniósł 0,89 (0,70; 1,12) dla B/Brisbane, 1,15 (0,93; 1,42) dla B/Florida, 1,06 (0,87; 1,31) dla H1N1 i 0,90 (0,70; 1,14) dla H3N2.

**Uwagi**

- randomizacja w stosunku 1:1:1 w oparciu o interaktywny system głosowy
- w badaniu nie zastosowano zaślepienia
- ramy czasowe badania: październik 2009 - grudzień 2009
- ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji osób poddanych szczepieniu
- ocena skuteczności została wykonana w populacji PP (*per-protocol*), która uwzględniała osoby zaszczepione, dysponowano dla nich próbki krwi sprzed i po szczepieniu oraz posiadali wiarygodne wyniki oceny serologicznej po szczepieniu
- w niniejszej analizie przedstawiono z próby jedynie dane dla populacji  $\geq 61$  lat; ze względu na brak analizy bezpieczeństwa dla populacji  $\geq 61$  lat, nie została ona przedstawiona w powyższym opracowaniu

Tabela 4. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Treanor 2017.

**Treanor 2017 (NCT02214225)**
**Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym, trójramienne, III fazy		
<b>Zaślepienie</b>	podwójne		
<b>Skala Jadad</b>	5 (R2; B2; W1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	31 ośrodków (USA)	<b>Sponsor</b>	Seqirus Pty Ltd.
<b>Okres obserwacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● próbka krwi pobrana w dniu 0 (przed zaszczepieniem) i w dniu <math>21 \pm 4</math> dni</li> <li>● uczestnicy byli obserwowani przez 30 min po wstrzyknięciu na wypadek wystąpienia działań natychmiastowych</li> <li>● immunogenność była oceniana 21 dni po szczepieniu</li> <li>● analizę bezpieczeństwa prowadzono przez 7 dni po szczepieniu</li> <li>● dowolne AEs (<i>unsolicited adverse events</i>), zapalenia tkanki łącznej oraz objawy miejscowe 3. były oceniane do 28. dnia od otrzymania szczepienia</li> <li>● ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowane do 6 miesięcy po szczepieniu</li> </ul>		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Zakładając, że 5% badanych nie ukończy badania, zaplanowano wielkość próby na 3480 osób (1740 w grupie QIV, 870 w każdej grupie TIV), aby zapewnić 80% moc wykazania hipotezy <i>non-inferiority</i> w poszczególnych grupach wiekowych, przy założeniu jednostronnego $\alpha = 0,025$ .		
<b>Analiza statystyczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● weryfikacja hipotezy <i>non-inferiority</i> QIV nad TIV-Yam i TIV-Vic u dorosłych <math>&gt; 18</math> r.ż. Analizowanie hipotezy wyższości immunologicznej (<i>superiority</i>) szczepionki czterowalentnej zawierającej szczep B, nieobecny w szczepionce trójwalentnej</li> </ul>		

## Treanor 2017 (NCT02214225)

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kryteria równoważności (<i>non-inferiority</i>) były spełnione gdy:             <ul style="list-style-type: none"> <li>górna granica dwustronnego 95% CI (przedziału ufności, z ang. <i>confidence interval</i>) dla GMTR nie przekraczała 1,5</li> <li>górna granica dwustronnego 95% CI dla różnicy SCR nie przekraczała 10%</li> </ul> </li> <li>uczestnicy stratyfikowani pod względem wieku na grupy w wieku 18-65 lat i <math>\geq 65</math> r.ż.</li> <li>analizę efektywności przeprowadzono bazując na populacji PP (<i>per-protocol</i>) dotyczącej wszystkich uczestników, którzy otrzymali szczepienie, posiadali przed i poszczepienne wyniki miana przeciwciał i nie naruszyli regulaminu protokołu</li> <li>analizę bezpieczeństwa przeprowadzono wśród wszystkich osób, które otrzymały szczepienie</li> </ul> <p><b>Główne (pierwszorzędowe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>GMTR</b>, stosunek średnich geometrycznych miana przeciwciał (z ang. <i>geometric mean titer ratio</i>) – zdefiniowany jako stosunek średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu TIV i średniej geometrycznej miana przeciwciał po szczepieniu QIV (TIV/QIV). TIV-Yam i TIV-Vic były oceniane wspólnie w analizie szczepu A</li> <li><b>SCR</b>, wskaźnik serokonwersji (z ang. <i>seroconversion rate</i>) – zdefiniowany jako różnica w SCR pomiędzy TIV i QIV, gdzie SCR to odsetek osobników z mianem przeciwciał przed szczepieniem <math>&lt;1:10</math> i po szczepieniu <math>\geq 1:40</math> lub miano przeciwciał przed szczepieniem <math>\geq 1:10</math> i <math>\geq</math>czterokrotny wzrost miana po szczepieniu</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe</b></p> <p><b>Dodatkowe (drugorzędowe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>GMT i SCR</b> dla każdego szczepu B</li> <li><b>SPR</b>, wskaźnik seroprotekcji (z ang. <i>seroprotection rate</i>) – odsetek osób z mianem przeciwciał <math>\geq 40</math></li> <li><b>GMFI</b>, średnia geometryczna wzrostu miana (z ang. <i>geometric mean fold increase</i>) – średnia geometryczna wzrostu miana przeciwciał po szczepieniu ponad miano przed szczepieniem</li> <li><b>Bezpieczeństwo</b> – częstość i ciężkość miejscowych i ogólnych zdarzeń niepożądanych (AEs), wytypowanych wcześniej (<i>solicited AEs</i>), dowolnych (<i>unsolicited AEs</i>), poważnych (<i>severe AEs</i>)</li> </ul>
--	---

## Interwencja i komparatory

- Czterowalentna inaktywowana szczepionka [QIV], Afluria Quad™ – zawierająca szczepy:**
  - A/California/7/2009 [H1N1]
  - A/Texas/50/2012 [H3N2]
  - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)
  - B/Massachusetts/2/2012 (linia Yamagata)
- Trójwalentna inaktywowana szczepionka [TIV-Vic], Afluria – zawierająca szczepy:**
  - A/California/7/2009 [H1N1]
  - A/Texas/50/2012 [H3N2]
  - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)
- Trójwalentna inaktywowana szczepionka [TIV-Yam] – zawierająca szczepy:**
  - A/California/7/2009 [H1N1]
  - A/Texas/50/2012 [H3N2]
  - B/Massachusetts/2/2012 (linia Yamagata)

Szczepionki zawierające 15µg hemaglutyniny były podawane w dawce 0,5 ml do mięśnia naramiennego.

Populacja	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> roku życia</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>alergia na białko jaja kurzego lub którykolwiek ze składników szczepionki</li> <li>ostra choroba</li> </ul>

**Treanor 2017 (NCT02214225)**

- upośledzona odporność
- otrzymanie szczepienia przeciwko grypie w ciągu 6 miesięcy przed badaniem lub jakiegokolwiek zarejestrowane szczepienie (w ciągu 14 dni dla szczepień inaktywowanych lub 28 dni dla szczepionek żywych)
- otrzymanie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed włączeniem lub jakiegokolwiek produktu badawczego w ciągu 28 dni przed przystąpieniem do badania
- stosowanie terapii antykoagulacyjnej (za wyjątkiem leczenia przeciwkrwotoczowego)
- zespół Guillain-Barre'ego w wywiadzie
- choroba demielinizacyjna
- nadużywanie narkotyków lub alkoholu w wywiadzie
- jakakolwiek istotna klinicznie choroba lub stan, który wyklucza uczestnika z badania wg opinii badacza

Charakterystyka populacji	Wiek, (%)		Płeć męska (%)	Rasa biała (%)	Szczepienie przeciwko grypie w przeszłości (%)
	65-74	≥74			
QIV (N = 1741)	31,1	18,9	54,2	82	87,2
TIV-YAM (N = 871)	31,1	19,1	41,3	82,5	87,3
TIV-VIC (N = 872)	31	19,0	41,2	82,8	87,2

**Wyjściowe różnice między grupami**

Wg autorów badania, grupy były zbalansowane pod względem demograficznym i klinicznym.

Liczba chorych (%):	Randomizacja	Otrzymanie szczepienia, n (%) <sup>*</sup>	Przerwanie badania <sup>^</sup> , n (%) <sup>*</sup>	Analiza skuteczności (populacja PP), n (%) <sup>*</sup>	Analiza bezpieczeństwa, n (%)
QIV	1741	1739 (99,9%)	55 (3,2%)	1691 (97,1%)	1721 (98,9%)
TIV-Yam	871	870 (99,9%)	19 (2,3%)	854 (98%)	864 (99,3%)
TIV-Vic	872	871 (99,9%)	22 (2,5%)	850 (97,5%)	864 (99,1%)
<b>łącznie</b>	<b>3484</b>	<b>3480 (99,9%)</b>	<b>96 (2,8%)</b>	<b>3395 (97,4%)</b>	<b>3449 (99%)</b>

<sup>^</sup> w tym uczestnicy utraceni z obserwacji (*lost to follow-up*): 46 w grupie QIV, 18 w grupie TIV-Yam i 18 w grupie TIV-Vic; przyczyny: utrata z obserwacji, dobrowolne odejście z badania, śmierć, nie otrzymanie interwencji;

<sup>\*</sup> obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Wyniki**
**Analiza immunogenności w populacji PP ≥ 65 r.ż., odpowiednio QIV vs TIV-Yam vs TIV-Vic**
**A/H1N1:**

- **GMT (95% CI):** 175,9 (163,61; 189,11) vs 169,3 (152,67; 187,68) vs 158,7 (143,15; 175,95)
- **GMFI (95% CI):** 2,3 (2,18; 2,48) vs 2,4 (2,14; 2,58) vs 2,3 (2,09; 2,52)
- **GMTR<sub>TIV/QIV</sub> (95% CI):** 0,95 (0,88; 1,02)
- **SPR (95% CI):** 94,6 (92,9; 96,0) vs 95,8 (93,5; 97,5) vs 95,3 (92,9; 97,1)
- **SCR (95% CI):** 26,6 (23,7; 29,7) vs 27,4 (23,3; 31,9) vs 25,4 (21,4; 29,8)
- **Różnica SCR<sub>(TIV-QIV)</sub>:** -0,2 (95% CI: -5,0; 4,5)

**A/H3N2:**

- **GMT (95% CI):** 356,4 (333,25; 381,14) vs 336,6 (305,26; 371,1) vs 330,3 (297,27; 367,07)

**Treanor 2017 (NCT02214225)**

- **GMFI (95% CI):** 2,3 (2,19; 2,47) vs 2,4 (2,21; 2,65) vs 2,3 (2,1; 2,55)
- **GMTR<sub>TIV/QIV</sub> (95% CI):** 0,95 (0,88; 1,02)
- **SPR (95% CI):** 99,8 (99,2; 100) vs 99,1 (97,6; 99,7) vs 98,1 (96,4; 99,2)
- **SCR (95% CI):** 25,9 (23,0; 29,0) vs 28,6 (24,4; 33,1) vs 25,4 (21,4; 29,8)
- **Różnica SCR<sub>(TIV-QIV)</sub>:** 1,1 (95% CI: -3,7; 5,8)

**B/Yam:**

- **GMT (95% CI):** 38,1 (35,5; 40,86) vs 33,3 (30,18; 36,51) vs 28,6 (25,75; 31,69)
- **GMFI (95% CI):** 1,9 (1,79; 1,97) vs 1,8 (1,67; 1,91) vs 1,5 (1,38; 1,54)
- **GMTR<sub>TIV-Yam/QIV</sub> (95% CI):** 0,90 (0,84; 0,97)
- **SPR (95% CI):** 57,7 (54,1; 60,8) vs 54,2 (49,3; 59) vs 46,2 (41,4; 51,0)
- **SCR (95% CI):** 16,6 (14,2; 19,3) vs 14,4 (11,2; 18,1) vs 8,6 (6,1; 11,7)
- **Różnica SCR<sub>(TIV-Yam-QIV)</sub>:** -2,2 (95% CI: -8,0; 3,6)

**B/Vic:**

- **GMT (95% CI):** 54,0 (49,97; 58,4) vs 38,7 (34,96; 42,92) vs 57,4 (51,34; 64,29)
- **GMFI (95% CI):** 2,2 (2,08; 2,34) vs 1,7 (1,54; 1,77) vs 2,3 (2,1; 2,5)
- **GMTR<sub>TIV-Vic/QIV</sub> (95% CI):** 1,03 (0,94; 1,14)
- **SPR (95% CI):** 68,3 (65,1; 71,4) vs 54,4 (49,6; 59,2) vs 68,3 (63,7; 72,7)
- **SCR (95% CI):** 23,5 (20,7; 26,5) vs 11,6 (8,8; 15,0) vs 24,7 (20,7; 29,1)
- **Różnica SCR<sub>(TIV-Vic-QIV)</sub>:** 1,2 (95% CI: -4,6; 7,0)

**Bezpieczeństwo w populacji ≥ 65 r.ż., odpowiednio QIV vs TIV-Yam vs QIV vs TIV-Vic**

- **Miejscowe reakcje niepożądane wytypowane wcześniej (z ang. *solicited local adverse reaction*):**
  - **Ból:** 24,6 vs 22,7, RR = 1,08 (95% CI: 0,88; 1,33) vs 21, RR = 1,17 (95% CI: 0,94; 1,46)
  - **Zaczerwienienie:** 4,2 vs 2,1, RR = 2,01 (95% CI: 0,98; 4,14) vs 2,5, RR = 1,64 (95% CI: 0,84; 3,19)
  - **Obrzęk:** 3,2 vs 1,8, RR = 1,76 (95% CI: 0,81; 3,83) vs 1,6, RR = 2,00 (95% CI: 0,88; 4,55)
- **Ogólne objawy niepożądane wytypowane wcześniej (z ang. *solicited systemic symptom*):**
  - **Ból głowy:** 8,4 vs 7,1, RR = 1,18 (95% CI: 0,79; 1,77) vs 7,8, RR = 1,07 (95% CI: 0,73; 1,59)
  - **Ogólne złe samopoczucie:** 4,4 vs 5,0, RR = 0,87 (95% CI: 0,52; 1,45) vs 5,1, RR = 0,86 (95% CI: 0,52; 1,44)
  - **Ból mięśni:** 12,7 vs 14, RR = 0,91 (95% CI: 0,68; 1,21) vs 12,2, RR = 1,04 (95% CI: 0,76; 1,41)
  - **Dreszcze:** 2,0 vs 2,1, RR = 0,95 (95% CI: 0,43; 2,11) vs 1,4, RR = 1,42 (95% CI: 0,56; 3,57)
  - **Nudności:** 1,6 vs 1,8, RR = 0,88 (95% CI: 0,37; 2,08) vs 2,1, RR = 0,78 (95% CI: 0,34; 1,78)
  - **Wymioty:** 0,5 vs 0 vs 0,7, RR = 0,67 (95% CI: 0,15; 2,97)
  - **Gorączka:** 0,2 vs 0,9, RR = 0,25 (95% CI: 0,05; 1,37) vs 0,5, RR = 0,5 (95% CI: 0,07; 3,54)

**Uwagi**

- randomizacja blokowa w stosunku 2:1:1 ze stratyfikacją ze względu na wiek (18, 18-65, >65) przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi, który generował indywidualny kod dla każdego uczestnika
- zaślepienie w zakresie alokacji dotyczyło badaczy, pracowników, uczestników oraz całego personelu
- w powyższej analizie przedstawione zostały wyniki tylko dla grupy osób ≥ 65 r.ż.
- analiza bezpieczeństwa została przedstawiona dla populacji ≥ 65 r.ż.

*Tabela 5. Charakterystyka (critical appraisal) badania Choi 2017.***Choi 2017****Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie z randomizacją, trójramienne, w układzie równoległym, III fazy
<b>Zaślepienie</b>	podwójne



## Choi 2017

<b>Skala Jadad</b>	5 (R2; B2; W1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	10 (Republika Korei)	<b>Sponsor</b>	SK Chemicals Co., Ltd i the Korea Healthcare Technology R&D Project of the Ministry of Health & Welfare of the Republic of Korea (no. A103001)
<b>Okres obserwacji</b>	ocena skuteczności – 21-28 dni po szczepieniu ocena bezpieczeństwa – 6 miesięcy po szczepieniu: wytypowane AEs w ciągu 7 dni od szczepienia, dowolne AEs w ciągu 21 dni od szczepienia, a SAEs w ciągu 6 miesięcy od szczepienia		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Wielkość próby została ustalona, aby zapewnić 80% moc statystyczną przeprowadzenia porównania <i>non-inferiority</i> dla wszystkich analizowanych szczepów.		
<b>Analiza statystyczna</b>	W badaniu testowano hipotezę równoważności ( <i>non-inferiority</i> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>równoważna immunogenność dla porównania QIV vs TIV była wykazana, jeśli górna granica 95% CI dla GMTR TIV/QIV nie przekroczyła 1,5 i górna granica różnicy wskaźnika serokonwersji (TIV - QIV) nie przekroczyła 10%</li> </ul> Próg istotności statystycznej wynosił $p = 0,05$ .		
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Główne (pierwszorzędowe):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>wskaźnik GMTs</b> – średnia geometryczna mian przeciwciał przed i po szczepieniu</li> <li><b>wskaźnik GMTRs</b> – stosunek indywidualnych średnich geometrycznych mian przeciwciał po i przed szczepieniem</li> <li><b>wskaźnik seroprotekcji</b> – odsetek uczestników z mianem <math>\geq 40</math></li> <li><b>wskaźnik serokonwersji</b> – odsetek osób z mianem przeciwciał przed szczepieniem <math>&lt; 10</math> i po szczepieniu <math>\geq 40</math> lub przed szczepieniem <math>\geq 10</math> i po szczepieniu <math>\geq 4</math>-krotny wzrost miana przeciwciał</li> </ul> <b>Dodatkowe (drugorzędowe):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul>		

## Interwencja i komparatory

- Czterowalentna inaktywowana szczepionka [QIV], NBP607-QIV, Andong-si, SK Chemicals, Republic of Korea** – zawierająca szczepy:
  - A/California/7/2009 [H1N1-pdm09]
  - A/Texas/50/2012 [H3N2]
  - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)
  - B/Massachusetts/2/2012 (linia Yamagata).
- Trójwalentna inaktywowana szczepionka [TIV-Vic]** – zawierająca szczepy:
  - A/California/7/2009 [H1N1-pdm09]
  - A/Texas/50/2012 [H3N2]
  - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)
- Trójwalentna inaktywowana szczepionka [TIV-Yam]** – zawierająca szczepy:
  - A/California/7/2009 [H1N1-pdm09]
  - A/Texas/50/2012 [H3N2]
  - B/Massachusetts/2/2012 (linia Yamagata)

Każda szczepionka zawierała 15  $\mu$ g hemaglutyniny każdego szczepu; uczestnicy otrzymali pojedynczy zastrzyk w mięsień naramienny w dawce 0,5 ml; szczepionki były produkowane przez SK Chemicals.

## Populacja

- |                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>Kryteria włączenia</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 19</math> lat</li> <li>osoby w dobrym stanie zdrowia</li> </ul> |
|---------------------------|---|



Choi 2017

**Kryteria  
wykluczenia**

- zaburzenia układu immunologicznego, nowotwór lub choroba limfoproliferacyjna
- zespół Guillaina-Barrégo w wywiadzie
- skaza krwotoczna lub inny stan zdrowotny, który mógłby być związany z długotrwałym krwawieniem
- gorączka (> 38°C) w ciągu 24 godzin przed szczepieniem
- temperatura ciała > 38°C w dniu szczepienia
- terapia współtowarzysząca w postaci immunosupresantów lub leków modyfikujących działanie układu immunologicznego, ogólnoustrojowych kortykosteroidów, immunoglobulin, transfuzji krwi lub produktów krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem
- szczepienie przeciw grypie w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem
- podanie leku w fazie badań w ciągu 4 tygodni przed włączeniem
- jakiegokolwiek szczepienie w ciągu 1 miesiąca przed włączeniem
- inne planowane szczepienie w ciągu miesiąca od zaszczepienia w badaniu
- jakiegokolwiek poważne lub progresujące schorzenie
- ciąża lub karmienie piersią

**Charakterystyka  
populacji (pod-  
grupa ≥ 60 lat)**

	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Wcześniejsze szczepienie prze- ciw grypie (%)	Choroba współto- warzyszcząca (%)	Leczenie współto- warzyszcząca (%)
<b>QIV (N = 153)</b>	60 (39,2%)	63,84 (3,46)	101 (66,0%)	78 (51,0%)	77 (50,3%)
<b>TIV-Vic (N = 73)</b>	25 (34,3%)	63,73 (3,88)	48 (65,8%)	40 (54,8%)	38 (52,1%)
<b>TIV-Yam (N = 74)</b>	32 (43,2%)	64,36 (4,36)	49 (66,2%)	37 (50,0%)	34 (46,0%)

**Wyjściowe  
różnice między  
grupami**

Wyjściowe charakterystyki demograficzne były zbliżone między wyróżnionymi grupami.

**Liczba chorych -  
podgrupa ≥ 60 lat  
(%)**

	Otrzymanie szczepienia	Ukończenie badania	Analiza immunogenno- ści (populacja PP)	Analiza bezpieczeństwa
<b>QIV</b>	153	bd.	152 (99,3%)	153 (100%)
<b>TIV-Vic</b>	73	bd.	73 (100%)	73 (100%)
<b>TIV-Yam</b>	74	bd.	74 (100%)	74 (100%)
<b>łącznie</b>	300	bd.	299 (99,7%)	300 (100%)

W grupie QIV 1 chory otrzymał terapię zabronioną protokołem.

**Wyniki**

**Skuteczność kliniczna, QIV vs TIV-Vic vs TIV-Yam, populacja chorych w wieku ≥ 60 lat (odpowiednio 152 vs 74 vs 73):**

- **H1N1:**
  - **GMT przed i po szczepieniu (95% CI):** 56,3 (43,6; 72,7) i 229,4 (184,7; 284,9) vs 63,1 (44,7; 89,2) i 245,3 (181,0; 332,5) vs 59,8 (43,1; 83,0) i 272,9 (208,6; 357,0)
  - **GMTR (95% CI):** 4,1 (3,4; 4,9) vs 3,9 (2,8; 5,4) vs 4,6 (3,3; 6,3)

Choi 2017

- **Wskaźnik seroprotekcji, % (95% CI):** 92,8 (88,6; 96,9) vs 94,5 (89,3; 99,7) vs 96,0 (91,5; 100,0)
- **Wskaźnik serokonwersji, % (95% CI):** 52,6 (44,7; 60,6) vs 43,8 (32,5; 55,2) vs 46,0 (34,6; 57,3)
- **H3N2:**
  - **GMT przed i po szczepieniu (95% CI):** 117,3 (94,6; 145,5) i 384,0 (325,7; 452,8) vs 131,1 (100,2; 171,4) i 372,5 (296,0; 468,8) vs 135,2 (100,6; 181,7) i 396,9 (309,8; 508,6)
  - **GMTR (95% CI):** 3,3 (2,7; 4,0) vs 2,8 (2,3; 3,6) vs 2,9 (2,2; 4,0)
  - **Wskaźnik seroprotekcji, % (95% CI):** 98,7 (96,9; 100,0) vs 100 (100,0; 100,0) vs 98,7 (96,0; 100,0)
  - **Wskaźnik serokonwersji, % (95% CI):** 42,1 (34,3; 50,0) vs 45,2 (33,8; 56,6) vs 37,8 (26,8; 48,9)
- **B/Yamagata:**
  - **GMT przed i po szczepieniu (95% CI):** 39,8 (32,9; 48,2) i 119,0 (103,1; 137,3) vs 40,4 (30,6; 53,2) i 83,1 (68,3; 101,1) vs 37,1 (27,7; 49,7) vs 105,0 (84,2; 130,8)
  - **GMTR (95% CI):** 3,0 (2,6; 3,4) vs 2,1 (1,7; 2,4) vs 2,8 (2,2; 3,6)
  - **Wskaźnik seroprotekcji, % (95% CI):** 94,1 (90,3; 97,8) vs 94,5 (89,3; 99,7) vs 94,6 (89,4; 99,8)
  - **Wskaźnik serokonwersji, % (95% CI):** 43,4 (35,5; 51,3) vs 27,4 (17,2; 37,6) vs 37,8 (26,8; 48,9)
- **B/Victoria:**
  - **GMT przed i po szczepieniu (95% CI):** 21,1 (17,4; 25,7) i 97,3 (85,5; 110,8) vs 19,4 (14,5; 26,1) i 91,4 (77,8; 107,3) vs 17,4 (12,6; 24,1) i 81,5 (65,9; 100,8)
  - **GMTR (95% CI):** 4,6 (3,9; 5,4) vs 4,7 (3,6; 6,1) vs 4,7 (3,7; 5,9)
  - **Wskaźnik seroprotekcji, % (95% CI):** 96,1 (93,0; 99,2) vs 98,6 (96,0; 100,0) vs 87,8 (80,4; 95,3)
  - **Wskaźnik serokonwersji, % (95% CI):** 59,9 (52,1; 99,2) vs 60,3 (49,1; 71,5) vs 60,8 (49,7; 71,9)

W badaniu wykazano równoważność między QIV a TIV:

- GMTR TIV/QIV (95% CI): 1,02 (0,94; 1,10) dla H1N1, 0,94 (0,87; 1,01) dla H3N2, 0,88 (0,82; 0,95) dla B/Yamagata i 0,90 (0,83; 0,97) dla B/Victoria
- wskaźnik serokonwersji (TIV - QIV): -1,00 (-6,07; 4,06) dla H1N1, -5,02 (-10,08; 0,04) dla H3N2, -7,06 (-13,12; -1,00) dla B/Yamagata i -3,09 (-9,26; 3,09) dla B/Victoria

Uwagi

- randomizacja w stosunku 2:1:1 z użyciem metody blokowej oraz interaktywnego systemu głosowego
- podwójne zaślepienie utrzymywano z wykorzystaniem wcześniej wypełnionych strzykawkę o takim samym kształcie
- ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji osób poddanych szczepieniu (FAS, z ang. *full-analysis set*)
- ocena immunogenności została przeprowadzona w populacji PP (*per-protocol*), którą stanowiły wszystkie osoby włączone do badania, które uczestniczyły w 3. wizycie kontrolnej bez żadnego poważnego złamania protokołu próby
- w niniejszej analizie przedstawiono jedynie dane dla populacji ≥ 60 lat; nie uwzględniono informacji o bezpieczeństwie, ponieważ w publikacji zostały przedstawione jedynie wyniki dla populacji ogólnej bez stratyfikacji ≥ 60 r.ż.

Tabela 6. Charakterystyka (critical appraisal) badania Greenberg 2017.

Greenberg 2017	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, trójramienne, w układzie równoległym, III fazy
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)
Liczba ośrodków	12 (USA)
Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Sponsor	Sanofi Pasteur

Greenberg 2017

<b>Okres obserwacji</b>	ocena skuteczności – 21-28 dni po szczepieniu ocena bezpieczeństwa – 6 miesięcy po szczepieniu: wytypowane AEs w ciągu 7 dni od szczepienia, dowolne AEs w ciągu 21 dni od szczepienia, a SAEs w ciągu 6 miesięcy od szczepienia
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Oszacowano wielkość próby podlegającej randomizacji. Każda z grup powinna zawierać 225 uczestników co zagwarantowałoby 90,3% moc wykazania hipotezy równoważności w zakresie GMT szczepionki QIV nad TIV przy założeniu, że 5% członków przerwie badanie. Ostatecznie do badania zakwalifikowano po 225 w każdym ramieniu.
<b>Analiza statystyczna</b>	W badaniu testowano hipotezę równoważności ( <i>non-inferiority</i> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>równoważna immunogenność QIV vs TIV była wykazana, jeśli dolna granica 95% CI dla GMTR TIV/QIV &gt; 0,66</li> <li>dolna granica 95% CI dla SCR była <math>\geq 10\%</math></li> </ul> Weryfikowano hipotezę wyższości ( <i>superiority</i> ) GMT i SCR dla szczepów B: <ul style="list-style-type: none"> <li>wyższość QIV nad TIV, gdy dolny limit GMTR 95% CI &gt; 1,5</li> <li>wyższość QIV nad TIV, gdy dolny limit SCR &gt; 10%</li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Główne (pierwszorzędowe):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>wskaźnik GMTs</b> – średnia geometryczna mian przeciwciał przed i po szczepieniu</li> <li><b>wskaźnik GMTRs</b> – stosunek indywidualnych średnich geometrycznych mian przeciwciał po i przed szczepieniem</li> <li><b>wskaźnik seroprotekcji</b> – odsetek uczestników z mianem <math>\geq 40</math></li> <li><b>wskaźnik serokonwersji</b> – odsetek uczestników z mianem przeciwciał przed szczepieniem &lt; 10 i po szczepieniu <math>\geq 40</math> lub przed szczepieniem <math>\geq 10</math> i po szczepieniu <math>\geq 4</math>-krotny wzrost miana przeciwciał</li> </ul> <b>Dodatkowe (drugorzędowe):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul>

Interwencja i komparatory

- Czterowalentna inaktywowana szczepionka [QIV], Fluzone® Quadrivalent (Sanofi Pasteur)** – zawierająca szczepy:
  - A/California/07/2009 [H1N1]
  - A/Victoria/04/2006 [H3N2]
  - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)
  - B/Florida/2/2012 (linia Yamagata)
- Trójwalentna inaktywowana szczepionka zarejestrowana [TIV-Vic], Fluzone (Sanofi Pasteur)** – zawierająca szczepy (skład na 2010-2011):
  - A/California/7/2009 [H1N1]
  - A/Victoria/04/2006 [H3N2]
  - B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria)
- Trójwalentna inaktywowana szczepionka badana specjalnie przygotowana do badania jako produkt eksperymentalny, z alternatywnym szczepem B [TIV-Yam]** – zawierająca szczepy:
  - A/California/7/2009 [H1N1]
  - A/Victoria/210/2009 [H3N2]
  - B/Florida/04/2006 (linia Yamagata).

Każda szczepionka zawierała 15 µg hemaglutyniny każdego szczepu; uczestnicy otrzymali pojedynczy zastrzyk w miesiąc naramienny w dawce 0,5 ml.

Populacja

- |                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>Kryteria włączenia</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe osoby w wieku 18-64 kwalifikowani do próby otwartej bez randomizacji</li> <li>zdrowe osoby <math>\geq 65</math> r.ż. kwalifikowani do zaślepionej próby z randomizacją</li> </ul> |
|---------------------------|---|

Greenberg 2017

**Kryteria  
wykluczenia**

- alergia na białko jaja kurzego, lateks lub którykolwiek ze składników szczepionki,
- poważne reakcje poszczepienne w wywiadzie,
- otrzymanie szczepienia do 4 tygodni przed szczepieniem lub szczepienie przeciwko grypie po 1.08.2010,
- zespół Guillain-Barre'ego w wywiadzie,
- podejrzenie lub rozpoznanie niedoboru odporności,
- otrzymywanie immunosupresji w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem lub terapii kortykosteroidami przez ponad 2 tygodnie w ciągu 3 miesięcy przed przystąpieniem do badania
- opóźnienie rozwojowe,
- zaburzenia neurologiczne,
- drgawki,
- otrzymanie preparatów krwi, krwiopochodnych w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem.

**Charakterystyka  
populacji (pod-  
grupa ≥ 65 lat)**

	Liczba mężczyzn, n (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Sezonowe szczepienie przeciwko grypie 2009- 2010, n (%)	Szczepienie monowalentną szczepionką H1N1 przeciwko grypie 2009-2010	Rasa kau- kaska, n (%)
<b>QIV (N = 225)</b>	96 (42,7)	72,4	183 (81,3)	72 (32)	197 (87,6)
<b>TIV-Vic (N = 225)</b>	99 (44)	72,8	180 (80)	69 (30,7)	202 (89,8)
<b>TIV-Yam (N = 225)</b>	104 (46,2)	72,8	167 (74,2)	52 (23,1)	205 (91,1)

**Wyjściowe  
różnice między  
grupami**

Wyjściowe charakterystyki demograficzne były zbliżone między wyróżnionymi grupami.

**Liczba chorych -  
podgrupa ≥ 65 lat  
(%)**

	Randomizacja	Otrzymanie szcze- pienia	Przerwanie badania *	Ukończenie badania zgodnie z protokołem *
<b>QIV</b>	225	225 (100%)	1 (0,4%) <sup>^</sup>	224 (99,6%)
<b>TIV-Vic</b>	225	225 (100%)	2 (0,89%) <sup>#</sup>	223 (99,1%)
<b>TIV-Yam</b>	225	225 (100%)	0 (0%)	225 (100%)
<b>łącznie</b>	675	675 (100%)	3 (0,4%)	672 (99,6%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> utrata z obserwacji;

<sup>#</sup> przerwanie badania z powodu AEs, niestosowanie się do protokołu badania.

**Wyniki**

**Skuteczność kliniczna, QIV vs TIV-Vic vs TIV-Yam, populacja chorych w wieku ≥ 65 lat:**

- **H1N1:**
  - **GMT przed i po szczepieniu (95% CI):** 21,7 (17,9; 26,3) i 231 (188; 283) vs 24,8 (20,4; 30,1) i 269 (221; 328) vs 21,7 (17,5; 25,5) i 271 (221; 331)
  - **GMTR<sub>dzień 21./dzień 0</sub> (95% CI):** 8,81 (3,06; 11,0) vs 9,18 (7,33; 11,5) vs 10,6 (8,6; 13,0)
  - **Wskaźnik seroprotekcji, SPR przed i po szczepieniu, % (95% CI):** 31,7 (25,6; 38,2) i 91,4 (56,8; 94,7) vs 45,8 (32,7; 59,2) i 91,3 (86,8; 94,7) vs 45,8 (32,7; 59,2) i 91,9 (87,4; 95,1)
  - **Wskaźnik serokonwersji, % (95% CI):** 65,9 (59,2; 72,1) vs 66,7 (60; 72,9) vs 72,9 (66,5; 78,6)
- **H3N2:**

Greenberg 2017

- GMT przed i po szczepieniu (95% CI): 52,3 (42,1; 65) i 501 (422; 593) vs 48,3 (40; 58,4) i 291 (243; 347) vs 42,3 (34,9; 51,4) i 360 (302; 429)
- GMTR<sub>dzień 21./dzień 0</sub> (95% CI): 8,72 (7,13; 10,7) vs 5,65 (4,65; 9,86) vs 7,73 (6,38; 9,36)
- Wskaźnik seroprotekcji, SPR przed i po szczepieniu, % (95% CI): 53,8 (47; 60,6) i 100 (98,3; 100) vs 45,8 (32,7; 59,2) i 95,4 (91,8; 97,8) vs 45,8 (32,7; 59,2) i 95,9 (92,4; 98,1)
- Wskaźnik serokonwersji, % (95% CI): 69,1 (62,5; 75,1) vs 55,7 (48,9; 62,4) vs 62,9 (56,2; 69,3)
- B/Victoria:
  - GMT przed i po szczepieniu (95% CI): 27,1 (23,3; 31,5) i 73,8 (63,9; 85,3) vs 29,0 (25,0; 33,7) i 57,9 (50,6; 66,4) vs 28,5 (24,2; 33,6) i 42,2 (36,5; 48,7)
  - GMTR<sub>dzień 21./dzień 0</sub> (95% CI): 2,46 (2,16; 2,80) vs 1,83 (1,62; 2,07) vs 1,34 (1,25; 1,45)
  - Wskaźnik seroprotekcji, SPR przed i po szczepieniu, % (95% CI): 48,9 (42,1; 55,7) i 77,7 (71,6; 83,0) vs 35,6 (23,6; 49,1) i 71,7 (65,2; 77,6) vs 35,6 (23,6; 49,1) i 60,2 (53,4; 98,1)
  - Wskaźnik serokonwersji, % (95% CI): 28,6 (22,8; 35,1) vs 18,7 (13,8; 24,5) vs 8,6 (5,3; 13,1)
- B/Yamagata:
  - GMT przed i po szczepieniu (95% CI): 20,2 (17,5; 23,3) i 61,1 (52,5; 71,2) vs 18,7 (16,4; 21,3) i 28,5 (24,6; 33) vs 19,7 (17,2; 22,6) i 54,8 (47,5; 63,3)
  - GMTR<sub>dzień 21./dzień 0</sub> (95% CI): 2,65 (2,33; 3,03) vs 1,4 (1,27; 1,54) vs 2,47 (2,18; 2,8)
  - Wskaźnik seroprotekcji, SPR przed i po szczepieniu, % (95% CI): 30,3 (24,3; 36,8) i 73,2 (66,8; 78,9) vs 30,5 (19,2; 43,9) i 46,1 (39,4; 53,0) vs 30,5 (19,2; 43,9) i 67,4 (60,8; 73,6)
  - Wskaźnik serokonwersji, % (95% CI): 33,2 (27,0; 39,8) vs 9,1 (5,7; 13,8) vs 31,2 (25,2; 37,8)

Bezpieczeństwo, QIV vs TIV-Vic vs TIV-Yam, ≥ 65 r.ż.:

- Objawy miejscowe, % (95% CI):
  - Ból: 32,6 (26,5; 39,2) vs 28,6 (22,8; 35) vs 23,1 (17,8; 29,2)
  - Rumień: 2,7 (1,0; 5,7) vs 1,3 (0,3; 3,9) vs 1,3 (0,3; 3,9)
  - Obrzęk: 1,8 (0,5; 4,5) vs 1,3 (0,3; 3,9) vs 0,0 (0,0; 1,6)
- Objawy ogólne:
  - Gorączka: 1,3 (0,3; 3,9) vs 0,0 (0,0; 1,6) vs 0,9 (0,1; 3,2)
  - Ból głowy: 13,4 (9,2; 18,6) vs 11,6 (7,7; 16,5) vs 11,6 (7,7; 16,5)
  - Ogólne złe samopoczucie: 10,7 (7,0; 15,5) vs 6,3 (3,5; 10,3) vs 11,6 (7,7; 16,5)
  - Ból mięśni: 18,3 (13,5; 24,0) vs 18,3 (13,5; 24,0) vs 14,2 (9,9; 19,5)

Uwagi

- randomizacja w stosunku 1:1:1 z użyciem interaktywnego systemu głosowego (IVRS)
- całkowita populacja badania była podzielona pod względem wieku na grupę ≥65 r.ż. i 18-65. Tylko osoby z grupy ≥ 65 r.ż. podlegały randomizacji i były zaślepienie
- podwójne zaślepienie dotyczyło uczestników i badaczy
- ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona wśród uczestników, którzy uzyskali szczepienie
- ocena immunogenności została przeprowadzona wśród osób, które otrzymały szczepienie, posiadały wyniki badania serologicznego po szczepieniu i ukończyły próbę zgodnie z protokołem
- w niniejszej analizie przedstawiono z próby jedynie dane dla populacji ≥ 65 lat

Tabela 53. Charakterystyka (critical appraisal) badania Govaert 1994.

Govaert 1994 (publikacje: Govaert 1994, Govaert 1994a, Govaert 1993)

Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, z kontrolą placebo, w układzie równoległym		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	4 (R1; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMI <sup>†</sup>	IIA

**Govaert 1994 (publikacje: Govaert 1994, Govaert 1994a, Govaert 1993)**

<b>Liczba ośrodków</b>	15 ośrodków w Południowej Holandii	<b>Sponsor</b>	Fundusz prewencyjny (Prevention Fund project 28-2127)
<b>Okres obserwacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Próbkę krwi pobrane od uczestników badania przed otrzymaniem szczepienia (S1), trzy tygodnie po otrzymaniu interwencji (S2) i 5 miesięcy po oznaczeniu S1 (S3).</li> <li>• Ocena bezpieczeństwa po 10 i 23 tygodniach od szczepienia – wysłano kwestionariusz dotyczący potencjalnych objawów grypy.</li> <li>• Przy wystąpieniu objawów grypy lub grypopodobnych próbki krwi były pobierane podczas wizyty u lekarza i trzy tygodnie później (S4 i S5).</li> </ul>		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	nie		
<b>Analiza statystyczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie oceniało skuteczność szczepionki czterowalentnej przeciwko grypie u osób starszych.</li> <li>• Zaplanowano dwie grupy: osoby, które dostały szczepienie zawierające cztery szczepy wirusa grypy (QIV) i osoby, które otrzymały we wstrzyknięciu sól fizjologiczną (PBO).</li> <li>• Wprowadzono stratyfikację względem chorób towarzyszących, wśród których uwzględniono: choroby serca, płuc, cukrzycę i inne schorzeniu lub ich brak.</li> <li>• Analizę skuteczności przeprowadzono u uczestników badania z objawami grypy lub grypopodobnymi rozpoznanymi na podstawie kryteriów serologicznych, diagnozy lekarza rodzinnego, kryteriów ICHPPC-2 i Dutch Sentinel Stations.</li> </ul>		
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Miano przeciwciał</b> w osoczu krwi mierzone za pomocą testu zahamowania hemaglutynacji przed i po szczepieniu. Miano wyrażone w postaci odwrotności takiego rozcieńczenia, które spowoduje zahamowanie hemaglutynacji w 50% po dodaniu trzech jednostek hemaglutyniny. Miana &lt; 9 były arbitralnie uznawane za 5. Miano ≥ 100 dla szczepu A i ≥ 200 dla szczepu B uznawano jako miano ochronne.</li> <li>• <b>Diagnoza w opinii lekarza</b> – stwierdzenie obecności grypy przez lekarza rodzinnego</li> <li>• <b>Kryteria diagnozy grypy wg ICHPPC-2</b> (z ang. <i>international classification of health problems in primary care</i>) – kryteria odnoszące się do obecności objawów grypopodobnych ocenianych przez lekarzy rodzinnych, wymagane spełnienie przynajmniej jednego: 1. Hodowla wirusa lub pozytywny wynik badania serologicznego na obecność wirusa; 2. Epidemia grypy plus cztery z kryteriów punktu trzeciego; 3. Sześć objawów z poniższych: nagły początek, kaszel, dreszcze lub drgawki, gorączka, skrajne wyczerpanie, osłabienie, ból mięśni, rozlany ból, brak istotnych objawów fizycznych za wyjątkiem zaczerwienienia błony śluzowej nosa i gardła, bliski kontakt z osobą zakażoną grypą</li> <li>• <b>Kryteria diagnozy grypy według stacji monitorujących (Dutch Sentinel Stations) stosowane do oceny kwestionariuszy</b> – zawierały: ostry początek, gorączka minimum 38 st C mierzona w odbyciu, przynajmniej jeden z objawów: kaszel, katar, ból gardła, ból okolicy czołowej, ból zamostkowy lub ból mięśni</li> </ul>		

**Interwencja i komparatory**

- **Szczepienie QIV**– szczepionka zawierała 4 szczepy wirusa grypy: A/Singapore/6/86 (H1N1), A/Beijing/358/89 (H3N2), B/Beijing/1/87 (linia Victoria), B/Panama/45/90 (linia Yamagata); uczestnicy dostawali wstrzyknięcia 0,5ml zawierające 0,15 µg hemaglutyniny.
- **Placebo** – uczestnicy otrzymywali wstrzyknięcia soli fizjologicznej.

**Populacja**

<b>Kryteria włączenia</b>	Do badania zakwalifikowano osoby ≥ 60 r.ż., które nie należały do grupy wysokiego ryzyka, u których nie wykonywano wcześniej szczepienia na grypę.
<b>Kryteria wykluczenia</b>	Dyskwalifikowano osoby należące do grupy wysokiego ryzyka wg kryteriów <i>Dutch Health Council</i> z chorobami serca lub płuc, cukrzycą, niewydolnością nerek i przewlekłym zakażeniem gronkowcem.



**Govaert 1994 (publikacje: Govaert 1994, Govaert 1994a, Govaert 1993)**

Charakterystyka populacji	Płeć męska n (%)	Wiek, n (%)		Wcześniejsze szczepienie n (%)	Seroprotekcja w S1 <sup>^</sup> n (%)	Grupy ryzyka, n (%)			
		60-64/65-69/70-74	75-79/80-84/85-91			Choroby serca	Choroby płuc	Cukrzyca	Inne/zdrowi
<b>QIV N = 927</b>	420 (45,3)	368 (39,7)/ 281 (30,3)/ 176 (19,0)	66 (7,1)/ 29 (3,1)/ 7 (0,8)	tak: 118 (12,7) nie: 809 (87,3)	29 (3,1) 21 (2,3) 73 (7,9) 95 (10,3)	125 (13,5)	105 (11,3)	21 (2,3)	676 (72,9)
<b>Placebo N = 911</b>	449 (49,3)	396 (43,5)/ 249 (27,3)/ 177 (19,4)	61 (6,7)/ 19 (2,1)/ 9 (1,0)	tak: 120 (13,2) nie: 791 (86,8)	23 (2,5) 28 (3,1) 60 (6,6) 88 (9,7)	124 (13,6)	95 (10,4)	20 (2,2)	672 (73,8)

<sup>^</sup>odpowiednio: A/Singapore/6/86(H1N1), A/Beijing/358/89(H3N2), B/Beijing/1/87, B/Panama/45/90.

Wyjściowe różnice między grupami	Wg autorów badania uczestnicy przyporządkowani do grupy ze szczepieniem i do placebo byli do siebie podobni pod względem wieku, płci, statusu ryzyka, wcześniejszego szczepienia i ochronnego miana przeciwciał przed szczepieniem.			
Liczba chorych (%):	Randomizacja	Pierwszy okres obserwacji	Drugi okres obserwacji	Utrata z badania <sup>^</sup>
<b>Szczepienie</b>	927	bd	bd	25 (3%)
<b>Placebo</b>	911	bd	bd	22 (2%)
<b>łącznie</b>	1838	1806 (98%)	1756 (96%)	47 (3%)

<sup>^</sup>przyczyny: zgon, zachorowanie w trakcie, epizod naczyń mózgowych, brak zainteresowania badaniem, wakacje, wcześniejsze szczepienie u lekarza rodzinnego, utracone wyniki laboratoryjne.

## Wyniki

### Skuteczność kliniczna, QIV vs placebo, N = 927 vs N = 911:

#### Wystąpienie grypy lub choroby grypopodobnej

- Analiza serologiczna (nie oceniono odpowiednio 25 vs 22 osób; QIV vs PBO): 41 (4%) vs 80 (9%); RR = 0,50 (95% CI: 0,35; 0,61); OR = 0,48 (95% CI: 0,33; 0,71)
- Diagnoza lekarza ogólnego: 17 (2%) vs 31 (3%); RR = 0,53 (95% CI: 0,39; 0,73); OR = 0,52 (95% CI: 0,29; 0,95)
- Diagnoza wg kryteriów stacji monitorujących (nie oceniono 8 vs 2 osób): 62 (7%) vs 89 (10%); RR = 0,69 (95% CI: 0,5; 0,87); OR = 0,64 (95% CI: 0,46; 0,91)
- Diagnoza wg ICHPPC-2 (nie oceniono 8 vs 2 osób): 108 (12%) vs 129 (14%); RR = 0,83 (95% CI: 0,65; 1,05); OR = 0,78 (95% CI: 0,59; 1,02)

#### Wyniki dla okresu wzmożonej aktywności wirusów grypy (49 tydzień 1991 roku – 6 tydzień 1992 roku), ocena przedstawiona w publikacji

- Analiza serologiczna: RR = 0,39 (95% CI: 0,22; 0,68)
- Diagnoza lekarza ogólnego: RR = 0,40 (95% CI: 0,19; 0,87)
- Diagnoza wg kryteriów stacji monitorujących: RR = 0,41 (95% CI: 0,28; 0,61)
- Diagnoza wg ICHPPC-2: RR = 0,74 (95% CI: 0,24; 1,00)

#### Immunogenność

##### Uzyskanie ochronnego miana przeciwciał

- Przed zastosowaniem interwencji (próbka S1)
  - H1N1: 27 (3,0%) vs 27 (3,0%)
  - H3N2: 18 (2,0%) vs 27 (3,0%)
  - B Yamagata: 73 (8,0%) vs 63 (7,0%)
  - B Victoria: 91 (10,0%) vs (10,0%)
- Po zastosowaniu interwencji (próbka S2)

**Govaert 1994 (publikacje: Govaert 1994, Govaert 1994a, Govaert 1993)**

- H1N1 (A/Singapore/6/86): 390 (43,0%) vs 18 (2,0%)
- H3N2 (A/Beijing/358/89): 617 (68,0%) vs 27 (3,0%)
- B Yamagata (B/Panama/45/90): 426 (47,0%) vs 18 (2,0%)
- B Victoria (B/Beijing/1/87): 408 (45,0%) vs 18 (2,0%)

**Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT)**

wyniki zaprezentowano jako wartość GMT (95% CI) odpowiednio dla QIV Próbka S1 / Próbka S2 vs PBO Próbka S1 / Próbka S2; Istotność statystyczna QIV vs PBO

- H1N1 (A/Singapore/6/86): 8 (7; 8) / 73 (66; 82) vs 7 (7; 8) / 11 (10; 11); S1: p = 0,47, S2: p < 0,001
- H3N2 (A/Beijing/358/89): 9 (9; 10) / 217 (194; 245) vs 10 (9; 10) / 12 (11; 12); S1: p = 0,36, S2: p < 0,001
- B Yamagata (B/Panama/45/90): 20 (18; 22) / 194 (179; 211) vs 19 (17; 21) / 14 (13; 14); S1: p = 0,47, S2: p < 0,001
- B Victoria (B/Beijing/1/87): 20 (18; 22) / 169 (154; 186) vs 20 (18; 23) / 14 (13; 14); S1: p = 0,47, S2: p < 0,001

**Bezpieczeństwo, QIV vs placebo, N = 904 vs N = 902:**

- Zdarzenia niepożądane ogółem : 210 (23,2%) vs 127 (14,1%); p < 0,001
- Reakcje miejscowe: 158 (17,5%) vs 66 (7,3%); p < 0,001
- Opuchlizna: 66 (7,3%) vs 8 (0,9%); p < 0,001
- Swędzenie: 41 (4,5%) vs 13 (1,4%); p < 0,001
- Ucieplenie: 43 (4,8%) vs 14 (1,6%); p < 0,001
- Ból przy dotknięciu: 94 (10,4%) vs 29 (3,2%); p < 0,001
- Ciągły ból: 17 (1,9%) vs 8 (0,9%); p = 0,07
- Dyskomfort: 23 (2,5%) vs 19 (2,1%); p = 0,53
- Reakcje ogólnoustrojowe: 99 (11,0%) vs 85 (9,4%); p = 0,34
- Gorączka: 12 (1,3%) vs 6 (0,7%); p = 0,15
- Ból głowy: 44 (4,9%) vs 35 (3,9%); p = 0,30
- Uczucie choroby: 58 (6,4%) vs 50 (5,5%); p = 0,45
- Inne zgłaszane objawy: 33 (3,7%) vs 31 (3,4%); p = 0,82

**Uwagi**

- podwójne zaślepienie (*double-blind*) uczestników badania oraz badaczy analizujących kwestionariusze względem stosowanych interwencji
- wizualnie identyczne strzykawki ze szczepionką lub placebo zostały losowo wybrane, ponumerowane i przyporządkowane do uczestników z uwzględnieniem stratyfikacji w zakresie współistniejącej choroby
- do udziału w badaniu zaproszono 9907 osób powyżej 60 r.ż., którzy nie należeli do grup wysokiego ryzyka, spośród nich 1838 osób (19%) wyraziło zgodę na udział
- badanie prowadzone w sezonie grypy na przełomie 1991-1992 roku



### 3.8. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.9. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	17
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier. ....	18
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane. ....	19
Tabela 4. Schemat PICOS.....	20
Tabela 5. Przeglądy systematyczne oceniające czterowalentną szczepionkę przeciw grypie. ....	27
Tabela 6. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny QIV vs TIV w populacji osób dorosłych.....	33
Tabela 7. Kryteria non-inferiority i superiority w badaniach RCT włączonych do oceny QIV vs TIV w populacji osób dorosłych.....	34
Tabela 8. Ocena wystąpienia ryzyka błędu systematycznego włączonych badań według metody Cochrane. ....	36
Tabela 9. Przepływ osób w badaniach RCT włączonych do oceny QIV vs TIV w populacji osób dorosłych.....	38
Tabela 10. Kryteria selekcji uczestników w badaniach RCT włączonych do oceny QIV vs TIV w populacji osób dorosłych.....	40
Tabela 11. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna uczestników w badaniach RCT włączonych do oceny QIV vs TIV w populacji osób dorosłych. ....	43
Tabela 12. Opis interwencji stosowanej w badaniach RCT włączonych do oceny QIV vs TIV w populacji osób dorosłych. ....	44
Tabela 13. Definicje punktów końcowych w badaniach porównujących immunogenność szczepionki czterowalentnej z trójwalentną. ....	46
Tabela 14. Analiza non-inferiority/superiority w oparciu o stosunek GMT; QIV vs TIV.....	48
Tabela 15. Analiza non-inferiority/superiority w oparciu o różnicę serokonwersji SCR; QIV vs TIV.....	50
Tabela 16. Uzyskanie seroprotekcji (SPR); QIV vs TIV. ....	52
Tabela 17. Uzyskanie serokonwersji (SCR); QIV vs TIV.....	56
Tabela 18. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT); QIV vs TIV. ....	59
Tabela 19. Kryteria istotnej odpowiedzi immunologicznej według EMA oraz FDA. ....	61
Tabela 20. Kryteria efektywności szczepionki według EMA oraz FDA spełnione/niespełnione w poszczególnych badaniach, szczepionka QIV. ....	62
Tabela 21. Liczba i odsetek uczestników ze zdarzeniami niepożądanymi w badaniu Pepin 2013 w grupie > 60 r.ż.....	64
Tabela 22. Zdarzenia niepożądane w populacji ogólnej, badanie Pepin 2013.....	65
Tabela 23. Zdarzenia niepożądane w podgrupie > 65 r.ż. w badaniu Treanor 2017. ....	67

Tabela 24. Zdarzenia niepożądane w grupie ≥ 65.r.ż., badanie Greenberg 2017. ....	68
Tabela 25. Charakterystyka badania GQM11 (doniesienie konferencyjne Sesay 2016); QIV (VaxigripTetra) vs TIV. ....	70
Tabela 26. Wyniki badania GQM11 (doniesienie konferencyjne Sesay 2016); QIV (VaxigripTetra) vs TIV. ....	71
Tabela 27. Charakterystyka metodyki badania RCT Govaert 1994 włączonego do oceny skuteczności, bezpieczeństwa i immunogenności QIV vs PBO. ....	73
Tabela 28. Ocena wystąpienia ryzyka błędu systematycznego w badaniu Govaert 1994 według metody Cochrane. ....	74
Tabela 29. Przepływ chorych w badaniu Govaert 1994. ....	76
Tabela 30. Kryteria selekcji chorych w badaniu Govaert 1994 włączonym do oceny efektywności porównania QIV vs PBO. ....	77
Tabela 31. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób uczestniczących w badaniu Govaert 1994. ....	77
Tabela 32. Opis interwencji stosowanej w badaniu Govaert 1994. ....	78
Tabela 33. Definicje punktów końcowych w Govaert 1994 porównującym szczepionkę QIV z PBO. ..	79
Tabela 34. Ryzyko rozwoju grypy/choroby grypopodobnej wg określonych kryteriów; QIV vs PBO; badanie Govaert 1994. ....	80
Tabela 35. Ryzyko rozwoju grypy/choroby grypopodobnej wg spełnienia określonych kryteriów; QIV vs PBO; badanie Govaert 1994. ....	82
Tabela 36. Ryzyko rozwoju grypy/choroby grypopodobnej wg określonych kryteriów – analiza w podgrupach ze zwiększonym ryzykiem; QIV vs PBO; badanie Govaert 1994. ....	83
Tabela 37. Ryzyko rozwoju grypy/choroby grypopodobnej wg określonych kryteriów – analiza w podgrupach płci; QIV vs PBO; badanie Govaert 1994. ....	84
Tabela 38. Ryzyko rozwoju grypy/choroby grypopodobnej wg określonych kryteriów – analiza w podgrupach wiekowych; QIV vs PBO; badanie Govaert 1994. ....	85
Tabela 39. Ryzyko rozwoju grypy/choroby grypopodobnej wg określonych kryteriów – analiza w podgrupach wcześniejszego szczepienia; QIV vs PBO; badanie Govaert 1994. ....	86
Tabela 40. Uzyskanie seroprotekcji; QIV vs PBO; badanie Govaert 1994 (publikacja Govaert 1994a). ....	87
Tabela 41. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT); QIV vs PBO; badanie Govaert 1994 (publikacja Govaert 1994a). ....	88
Tabela 42. Zestawienie oceny bezpieczeństwa; QIV vs PBO; badanie Govaert 1994 (publikacja Govaert 1993). ....	89
Tabela 43. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego VaxigripTetra u osób dorosłych w wieku od 18 do 60 lat oraz osób starszych powyżej 60. roku życia na podstawie ChPL VaxigripTetra 2016. ....	92
Tabela 44. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego VaxigripTetra u dzieci w wieku od 9 do 17 lat na podstawie ChPL VaxigripTetra 2016. ....	93

Tabela 45. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration. ....	119
Tabela 46. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. ....	120
Tabela 47. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. ....	120
Tabela 48. Ocena przeglądu systematycznego wg skali AMSTAR. ....	122
Tabela 49. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed. ....	128
Tabela 50. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier. ....	128
Tabela 51. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane. ...	129
Tabela 52. Charakterystyka (critical appraisal) badania Pepin 2013. ....	131
Tabela 53. Charakterystyka (critical appraisal) badania Govaert 1994. ....	149

### 3.10. Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych. ....	31
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do oceny QIV vs TIV w populacji osób dorosłych. ....	38
Wykres 3. Ocena wystąpienia ryzyka błędu systematycznego w badaniu Govaert 1994 według metody Cochrane. ....	75